

BMJ Best Practice

Leucoplasia oral

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Jan 25, 2023

Índice

Visão geral	3
Resumo	3
Definição	3
Teoria	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Caso clínico	10
Diagnóstico	11
Abordagem	11
História e exame físico	23
Fatores de risco	26
Investigações	29
Diagnósticos diferenciais	32
Tratamento	35
Abordagem	35
Visão geral do algoritmo de tratamento	36
Algoritmo de tratamento	37
Novidades	39
Prevenção primária	39
Prevenção secundária	39
Discussões com os pacientes	39
Acompanhamento	40
Monitoramento	40
Complicações	40
Prognóstico	40
Referências	43
Imagens	58
Aviso legal	68

Resumo

A leucoplasia oral se apresenta como placas brancas de risco questionável, diagnosticadas quando outras doenças ou distúrbios conhecidos e não associados a risco de câncer oral tiverem sido descartados.

Existem múltiplas formas clínicas: homogênea, salpicada, nodular e verrucosa.

Pode ser idiopática, mas é frequentemente observada em pessoas que fumam intensamente e consumidores de álcool ou noz-de-areca (bêtele).

A maioria é histologicamente benigna, com uma ampla variedade de características histológicas. A graduação da displasia ajuda na seleção das opções de tratamento.

Certas leucoplasias, particularmente leucoplasias não homogêneas, como leucoplasia salpicada e leucoplasia verrucosa, têm um risco significativo de transformação maligna. Elas requerem intervenção nos hábitos e acompanhamento frequente e cuidadoso, muitas vezes com confirmação por biópsia ou definição da natureza biológica da leucoplasia ao longo do tempo.

Definição

A leucoplasia oral, tal como tradicionalmente definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma lesão da mucosa oral predominantemente branca que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão definida.[1] [2] [3] A leucoplasia é geralmente associada ao tabagismo, embora formas idiopáticas não sejam raras.[2] [3] Um grupo de trabalho internacional alterou a definição prévia da OMS: "O termo leucoplasia deve ser utilizado para identificar placas brancas de risco questionável depois de excluir (outras) doenças ou distúrbios que não carregam risco de câncer".[4] [5]

As leucoplasias são comumente homogêneas, e a maioria é benigna. A leucoplasia não homogênea, ou as assim chamadas eritroleucoplasias, por exemplo a leucoplasia salpicada ou leucoplasia nodular - uma lesão predominantemente branca ou branca e vermelha com uma textura irregular que pode ser plana, nodular, exofítica ou papilar/verrucosa - têm maior probabilidade de serem malignas. As características histológicas de ambas as formas de leucoplasia são variáveis e podem incluir ortoceratose ou paraceratose de vários graus, inflamação leve e graus variáveis de displasia epitelial. No entanto, apesar dos critérios para displasia terem sido definidos pela OMS, é difícil fazer uma categorização objetiva de displasia por causa da alta variação inter e intraobservador na avaliação.[6] [7]

Epidemiologia

Em uma revisão sistemática de 2018, a prevalência global de leucoplasia oral foi relatada como sendo de 4.1%.^[8] Nos EUA, a prevalência global de leucoplasia é baixa (aproximadamente 1% a 2%, embora aumente com a idade). A leucoplasia é mais comumente observada em homens de meia-idade e idosos; ela é incomum em homens com menos de 30 anos.^[9] Em outras regiões (por exemplo, sul da Ásia) onde os fatores de risco são comuns (por exemplo, noz de areca [bêtele] e uso de tabaco sem fumaça), a prevalência é maior (7,8%).^[8]

Etiologia

A etiologia da leucoplasia oral é multifatorial, e algumas são idiopáticas. O fator de risco mais comumente associado é o uso do tabaco, fumado ou sem fumaça. Além disso, o uso de preparados com noz-de-areca em muitas partes do mundo (geralmente no sul e sudeste da Ásia) apresenta risco significativo, assim como o rapé e outras formas de tabaco sem fumaça. Há evidências fracas sobre o uso crônico (excessivo) de álcool como fator de risco para a leucoplasia oral. O papel da candidíase crônica foi associado ao desenvolvimento da leucoplasia: em especial, leucoplasia não homogênea. Isso está provavelmente relacionado ao alto potencial de nitrosação de algumas formas de cândida, o que sugere produção endógena de nitrosamina.^[10] O hábito do fumo reverso (ponta acesa e retida dentro da boca) em algumas culturas pode produzir uma ampla variedade de lesões na mucosa oral, inclusive leucoplasia do palato. Nessas populações, tais leucoplasias apresentam 19 vezes mais risco de transformações malignas quando comparadas com aquelas em que o tabaco é utilizado de outras maneiras.^[11] Ceratoses ou lesões brancas associadas à sanguínea também foram descritas e podem ser extensas e multifocais; elas podem assemelhar-se e ser incorretamente interpretadas como leucoplasia verrucosa proliferativa.^[12] Nos casos de leucoplasia verrucosa proliferativa, uma forma multifocal e frequentemente recalcitrante de leucoplasia, os fatores de risco usuais relacionados à etiologia e ao risco de transformação maligna, tais como hábitos tabagistas e consumo de álcool, não se aplicam.^[13] ^[14] Perdas alélicas de alta frequência e perfis alélicos de alto risco foram observados na tentativa de justificar o alto risco de progressão para displasia e transformação maligna.^[15]

Fisiopatologia

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

No entanto, na perspectiva de manejo clínico, as mudanças mais significativas são as da displasia epitelial que podem existir como componentes da proliferação e da diferenciação epitelial alteradas.

A base molecular subjacente para tais mudanças é incerta.^[16] No entanto, existem alguns dados de pesquisas sobre formas pré-malignas de leucoplasia centradas em alterações genéticas na expressão de oncogenes/genes supressores de tumores que podem indicar transformação displásica ou servir como alvos diagnósticos ou terapêuticos.^[17] Os outros fatores incluem a perda de queratinas relacionadas à diferenciação e antígenos de carboidratos.^[18] O estresse oxidativo e o dano nitrosativo do ácido

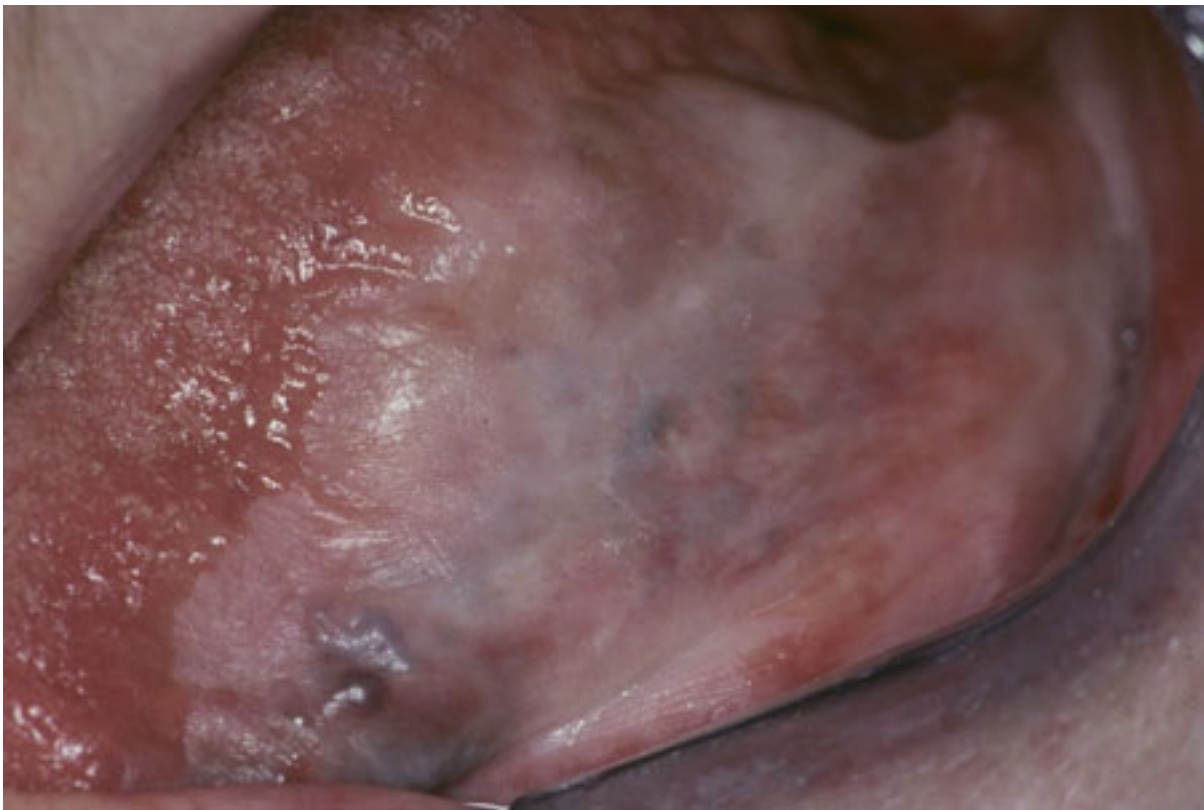
desoxirribonucleico (DNA) via produtos reativos de nitrogênio, como a óxido nítrico sintase induzível e os mecanismos relacionados à inflamação, também foram implicados na leucoplasia oral e em sua transformação para displasia e carcinoma.[19] Estudos de marcadores moleculares têm demonstrado que as lesões leucoplásicas apresentam aumento das células que se coram positivamente para p53 e do marcador de proliferação Ki67.[20] Vários estudos têm demonstrado outras alterações genéticas, inclusive alterações na expressão gênica da queratina, alteração no ciclo celular e aumentos na perda de heterozigosidade e aneuploidia na leucoplasia oral.[18] [21] [22] [23] No entanto, o marcador mais crítico e útil para guiar o manejo clínico é a presença confirmada e a graduação da displasia epitelial em decorrência de sua relação com a transformação carcinomatosa.[24]

Classificação

Classificação clínica

Três tipos principais de leucoplasia oral são descritos clinicamente:

1. Leucoplasia oral homogênea



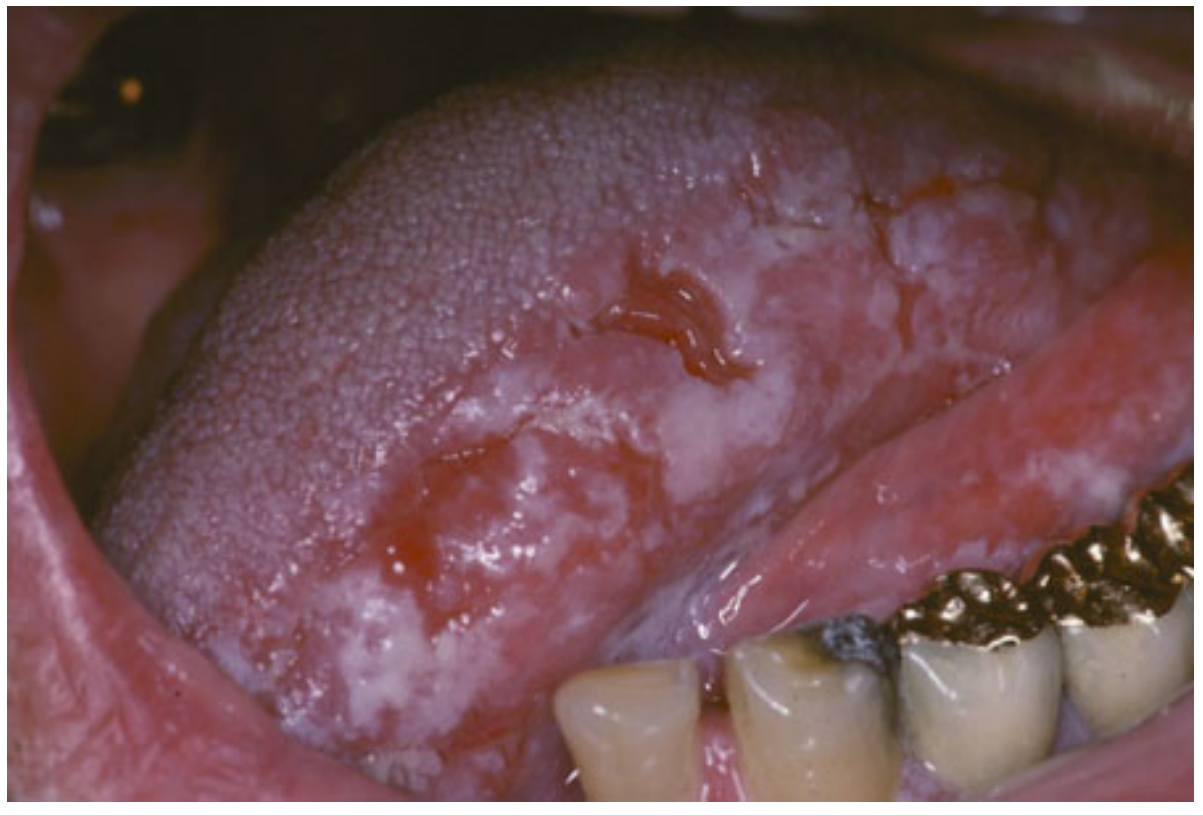
Leucoplasia homogênea

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

- Tipo mais comum
- Apresenta-se como uma placa uniformemente branca
- Ocorre principalmente na mucosa bucal ou na margem lateral da língua
- Baixo potencial de transformação.

2. Leucoplasia não homogênea

- Leucoplasia salpicada



Leucoplasia salpicada

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

- Menos comum
 - Mais grave que a forma homogênea
 - Consiste em manchas brancas ou nódulos finos em uma base eritematosa atrófica
 - O potencial maligno é mais forte que na leucoplasia homogênea
 - Considerada uma combinação ou transição entre leucoplasia e eritroplasia; daí, o novo termo eritroleucoplasia na nova classificação da Organização Mundial da Saúde.[5]
- Leucoplasia nodular
 - Alterações ou excrescências pequenas, brancas ou vermelhas, arredondadas da superfície
 - Pode apresentar fundo ou substrato vermelho
 - O risco de displasia ou potencial maligno é maior que na leucoplasia homogênea.

3. Leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP)



Leucoplasia verrucosa proliferativa

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

- Tipo menos comum de leucoplasia oral
- Alto risco de desenvolvimento de displasia intermediária e carcinoma
- De natureza progressiva, generalizada e multifocal
- Frequentemente afeta a gengiva
- Alta taxa de recorrência após excisão e progressão histológica para carcinoma.

Causas das lesões orais brancas não leucoplásicas

Causas locais:

- Matéria alba (resíduos resultantes de má higiene bucal)
- Ceratoses (por exemplo, ceratose friccional [e mastigação de bochecha/lábios], ceratose do palato do fumante [leucoceratose nicotínica do palato])
- Queimaduras químicas
- Enxertos de pele
- Cicatrizes
- Língua pilosa
- Distúrbios de queratinização do desenvolvimento/hereditária (por exemplo, nevo branco esponjoso).



Leucoplasia associada ao uso de rapé (cheirado)

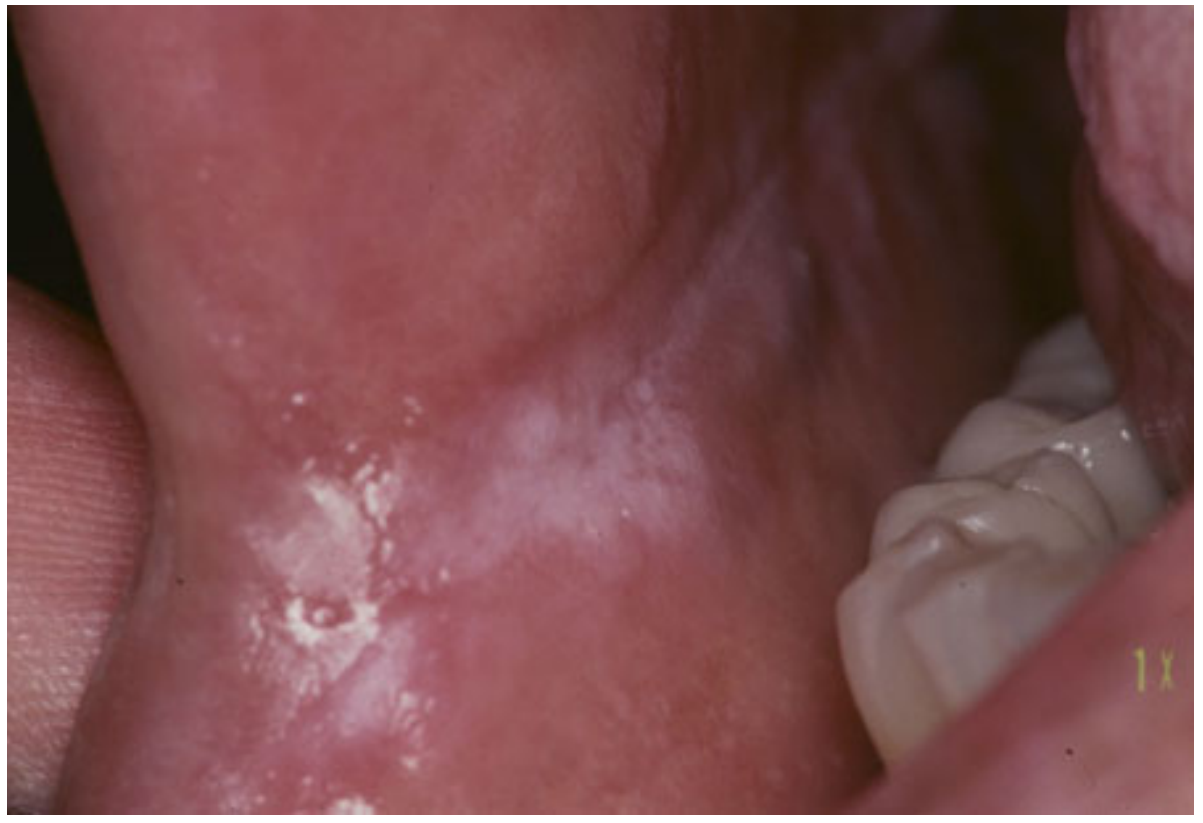
Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Neoplasias:

- Carcinoma
- Xantoma verruciforme.

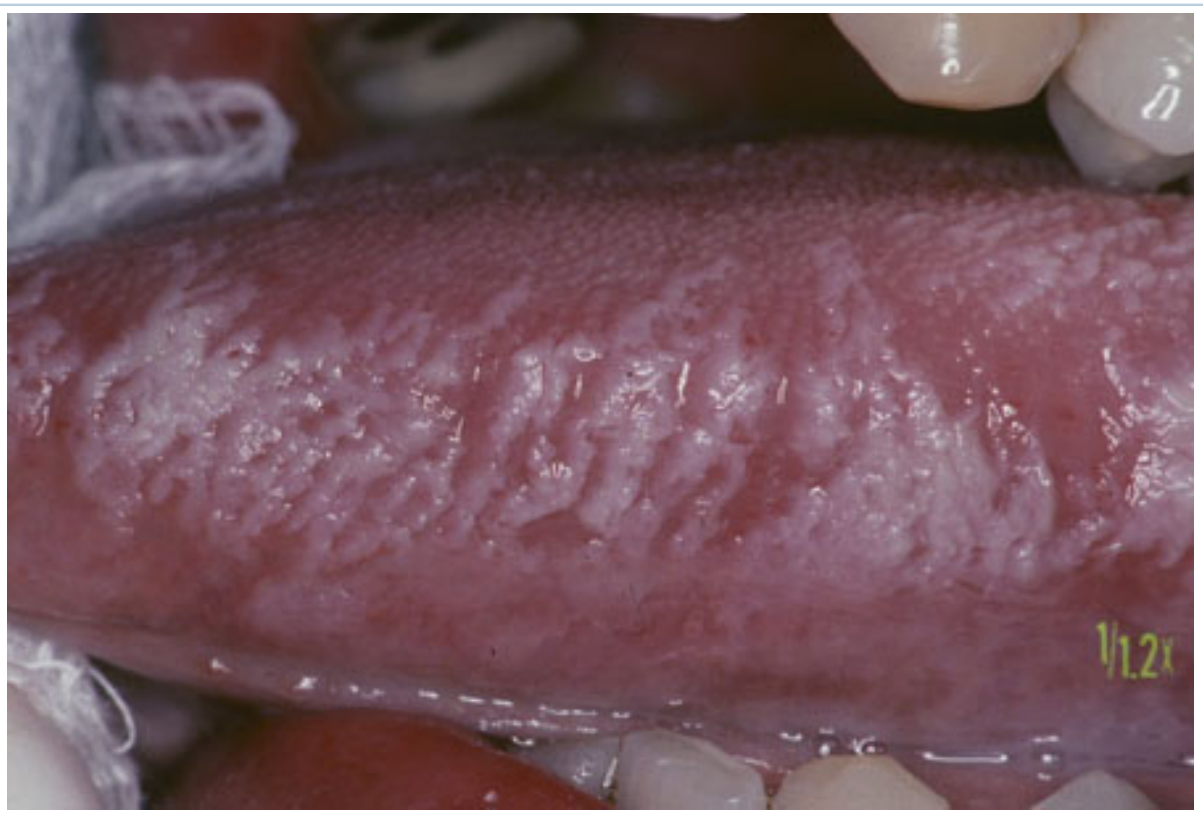
Infecções:

- Candidíase (candidíase: leucoplasia por Cândida)
- Vírus Epstein-Barr (leucoplasia pilosa)
- Sífilis (placas mucosas sífilíticas e ceratose)
- Sarampo (manchas de Koplik).



Leucoplasia por Candida

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia pilosa oral

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Doenças mucocutâneas:

- Líquen plano
- Lúpus eritematoso.

Caso clínico

Caso clínico #1

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

Outras apresentações

A maior parte das leucoplasias orais é observada como placas brancas, em populações de meia-idade e mais velhas, que variam em características da espessura e da superfície. A maioria é encontrada ao longo da margem lateral da língua, no assoalho da boca e como mucosa bucal/labial. A aparência da mucosa varia de uma alteração fina e homogênea a uma placa rígida, branca e espessa. Em alguns casos, a mucosa pode ser fissurada com a presença de áreas vermelhas ou eritematosas espalhadas irregularmente dentro do componente ceratótico ou branco (as chamadas 'leucoplasias salpicadas'). As placas brancas observadas na região retromolar podem ser friccionais (denominadas ceratose do rebordo alveolar), que têm um risco muito menor ou insignificante de transformação maligna do que as leucoplasias observadas em outras regiões. A leucoplasia que envolve o dorso da língua é incomum. Algumas leucoplasias com alterações "liquenoides" podem, na ausência de uma biópsia confirmatória, ser consideradas por alguns clínicos como líquen plano e clinicamente benignas. No entanto, tais lesões podem ter um componente displásico ou maligno significativo, e devem ser monitoradas rigorosamente ou submetidas à biópsia se for observada alguma alteração na aparência.

Abordagem

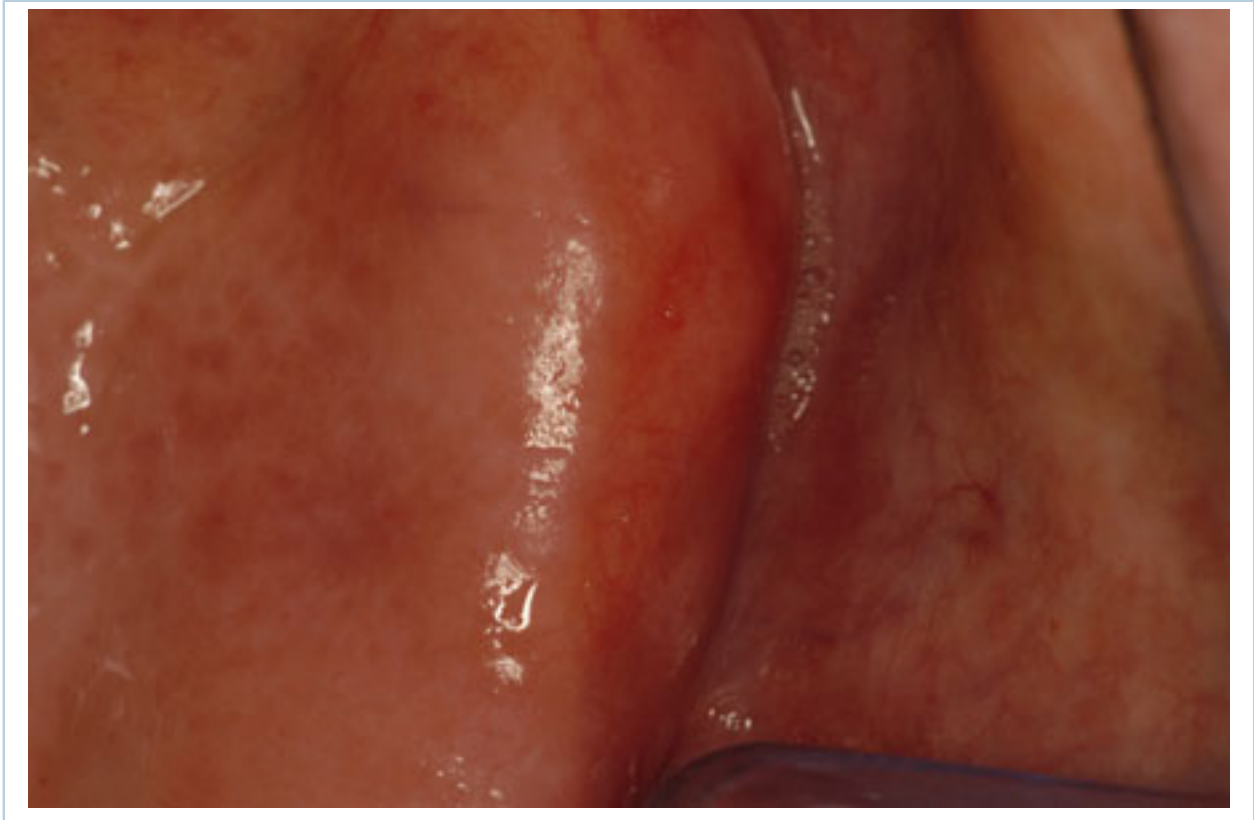
A leucoplasia oral, como definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma lesão predominantemente branca da mucosa oral que não pode ser caracterizada como nenhuma outra lesão definida.[1] [2] [3] Portanto, o diagnóstico é de exclusão de todos os outros possíveis diagnósticos de lesões brancas conhecidas. Diagnósticos alternativos para muitas lesões podem ser sugeridos após uma anamnese e um exame clínico completos, com confirmação por biópsia, se houver dúvidas clínicas.[59] [60]

Uma investigação completa e um diagnóstico preciso são essenciais, pois, embora muitas leucoplasias possam ser benignas, algumas têm potencial significativo de transformação maligna em carcinoma de células escamosas oral.[61] [62] [63] [31] Sendo assim, o médico deve estar ciente da importância da leucoplasia e de sua diversidade de comportamentos, pois o diagnóstico precoce de lesões potencialmente malignas pode também reduzir a morbidade e a mortalidade.[64] O exame histológico é recomendado para avaliar a presença e o grau de qualquer displasia epitelial, que tem sido o método convencional utilizado para prever o potencial maligno.[65]

Em algumas partes do mundo, os dentistas podem não ser treinados para realizar uma biópsia; portanto, recomenda-se encaminhamento para um especialista para a realização desse procedimento.

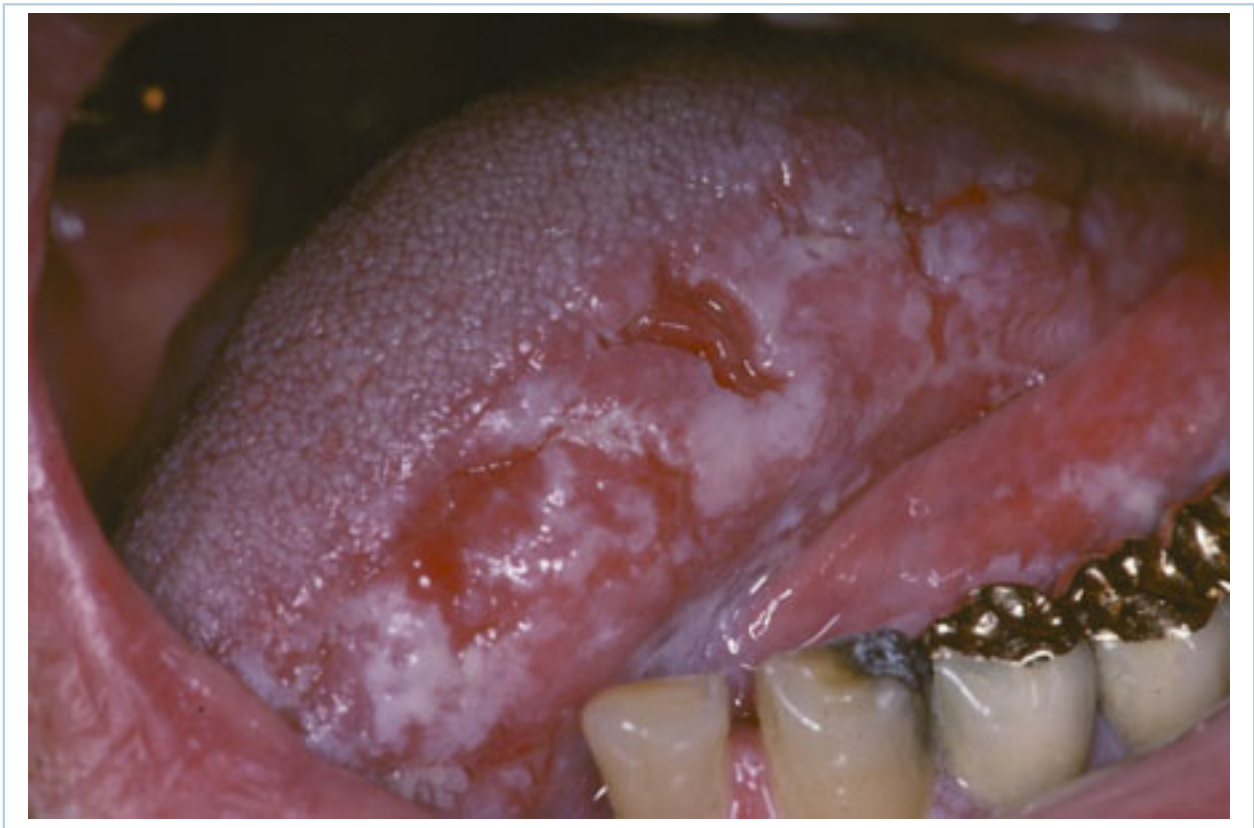
Leucoplasias com potencial maligno

As lesões da mucosa oral potencialmente malignas (pré-cânceres orais) incluem, principalmente, algumas leucoplasias e eritroplasia (também conhecida como eritroleucoplasia). A eritroplasia, embora muito menos comum que as leucoplasias, tem maior potencial maligno. A eritroplasia apresenta-se como uma placa vermelha aveludada e, pelo menos, 85% dos casos mostram franca malignidade ou displasia epitelial grave.[66] A leucoplasia, especialmente quando apresenta lesões vermelhas misturadas (leucoplasia salpicada), é potencialmente maligna. Ao utilizar um sistema microscópico binário de classificação, em que as lesões são classificadas em displasia de baixo risco ou displasia de alto risco, esta última foi um indicativo significativo na avaliação da transformação maligna.[67] Lesões, tais como a leucoplasia verrucosa proliferativa, a leucoplasia sublingual (ceratose sublingual) e a leucoplasia por *Candida*, têm também maior potencial maligno; a leucoplasia verrucosa proliferativa tem risco mais significativo de transformação maligna quando comparada com os outros tipos de leucoplasia. Um grande estudo de coorte de casos realizado com adultos nos EUA com 65 anos ou mais de idade constatou que pacientes com câncer oral e leucoplasia prévia apresentavam um risco menor de morte relacionada a este câncer que aqueles que desenvolveram carcinoma escamoso oral sem nenhuma leucoplasia precursora. O estudo concluiu que a identificação e a análise da leucoplasia pode levar à detecção antecipada de câncer e melhorar os níveis de sobrevivência.[68]



Eritroplasia

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



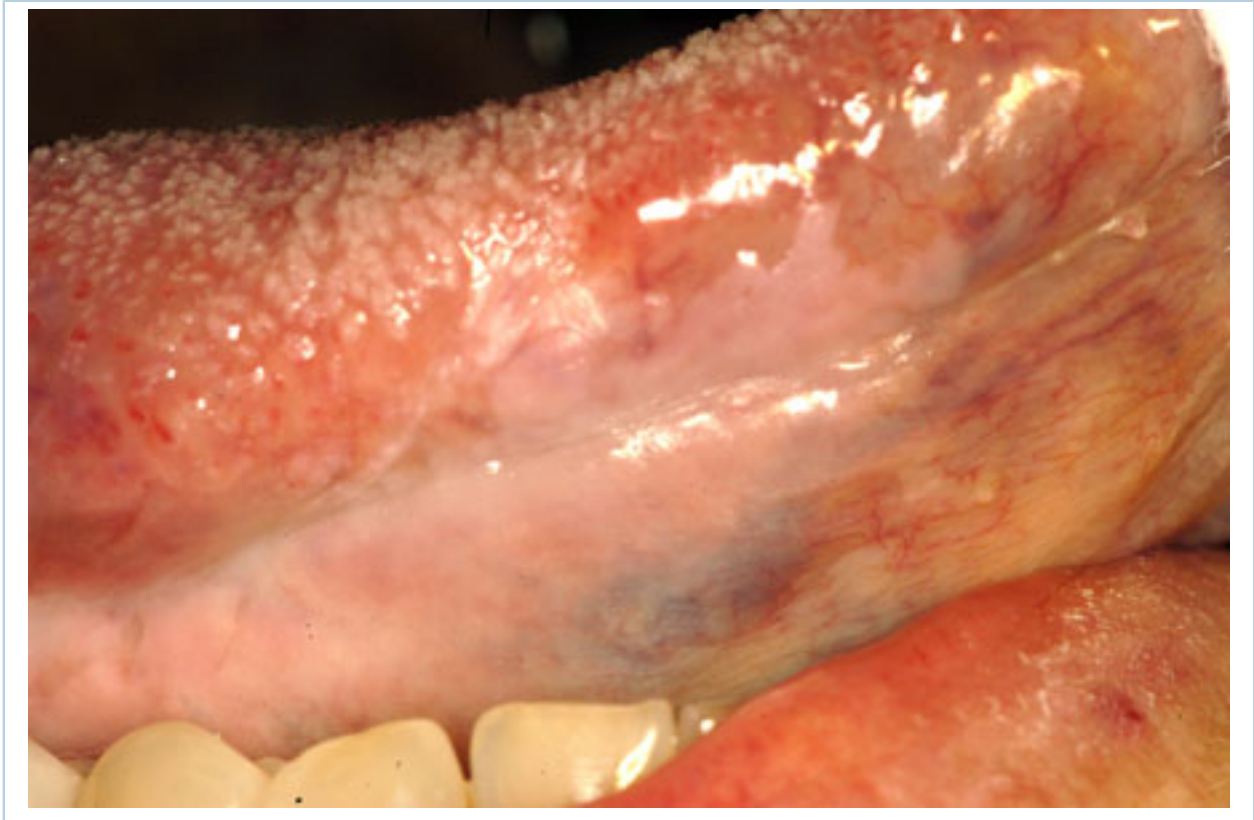
Leucoplasia salpicada

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia verrucosa proliferativa

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia sublingual

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia por Candida

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Exame físico clínico

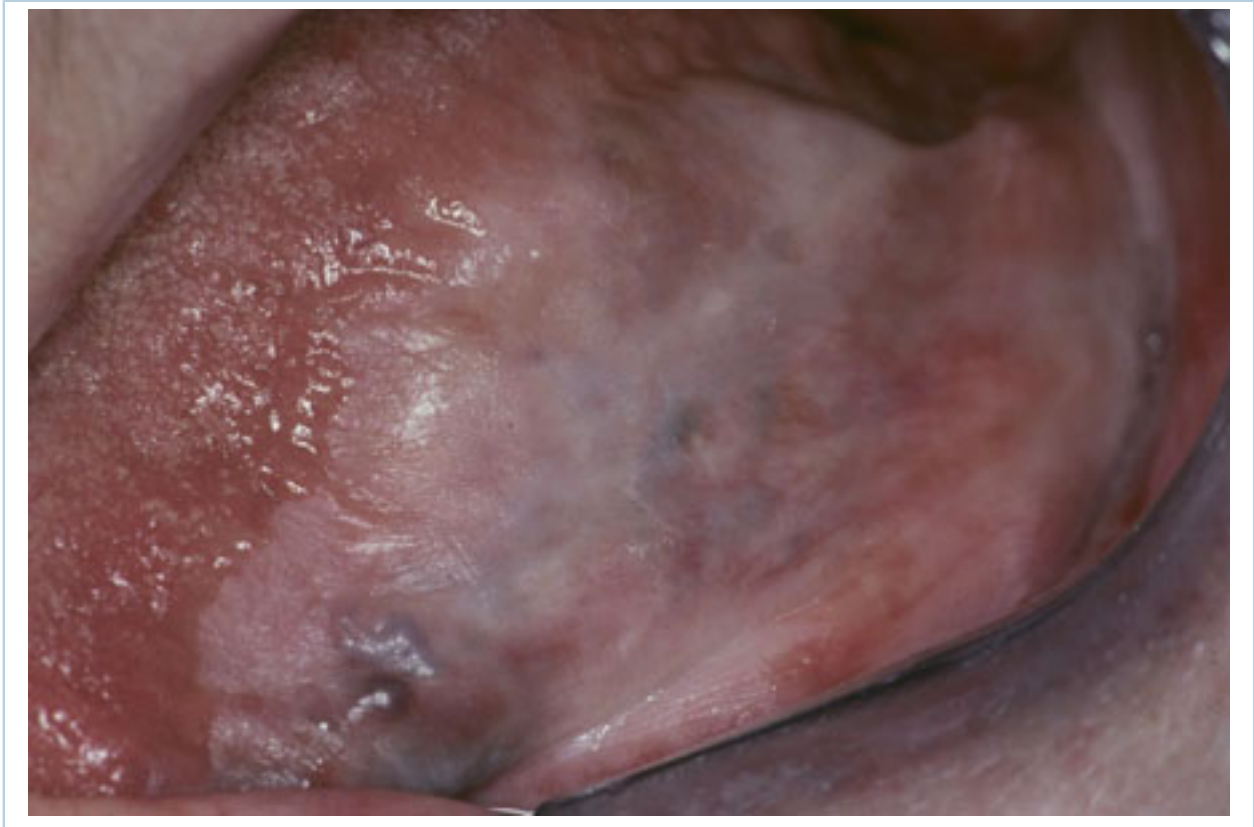
Um exame físico completo da cavidade oral e dos linfonodos regionais é essencial. Muitas lesões orais potencialmente malignas (incluindo a leucoplasia) e cânceres podem ser detectados visualmente, mas são fáceis de serem ignorados, especialmente se o exame físico não for exaustivo.[59] [60] [69] A possibilidade de disseminação das alterações na mucosa ("mudança de campo") ou de uma segunda neoplasia exige um exame de toda a mucosa oral.[70] Alterações moleculares indicativas de potencial maligno podem não produzir lesões clinicamente evidentes e podem se estender muito além da lesão clinicamente identificável, o que explica, em parte, o aumento do risco de segundos tumores primários em pacientes com pré-câncer e câncer oral.[71] [72] [73] [74] [75]

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

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

- As lesões focais são muitas vezes causadas por mordidas na bochecha, na linha oclusal
- As lesões multifocais são comuns na candidíase (candidíase pseudomembranosa) e no líquen plano; lesões estriadas são típicas do líquen plano
- Áreas brancas difusas são observadas na mucosa oral (no leucoedema) e no palato (na estomatite nicotínica).

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



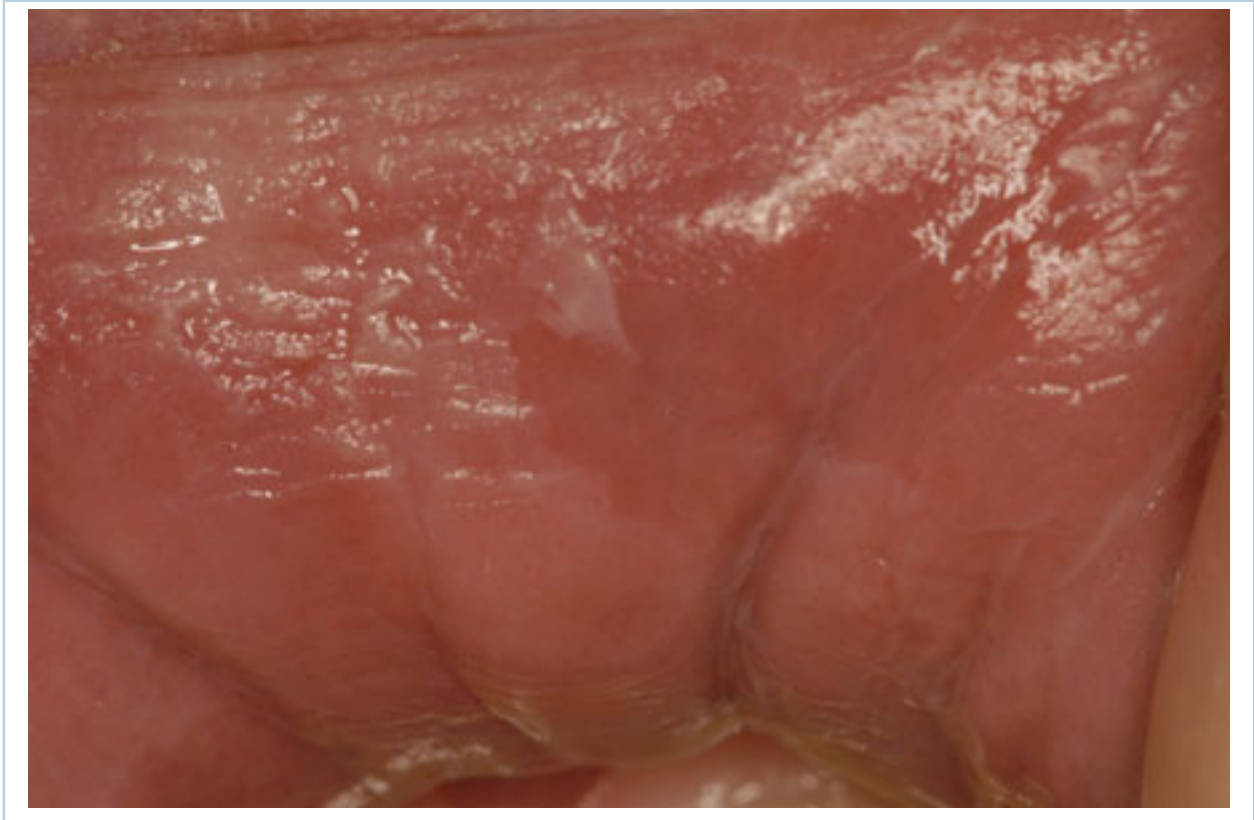
Leucoplasia homogênea

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia pilosa oral

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Mastigação de lábios/bochechas

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Causas das lesões orais brancas

Inflammatory (infective)	Candidiasis Hairy leukoplakia Syphilitic mucous patches and keratosis Koplik's spots (measles) Papillomas Reiter's disease
Inflammatory (non-infective)	Lichen planus Lupus erythematosus
Neoplastic and possibly pre-neoplastic	Leukoplakia Keratosis Carcinoma
Developmental/ inherited	Leukoedema Fordyce's spots White sponge naevus Focal palmoplantar and oral mucosa hyperkeratosis syndrome Darier's disease Pachyonychia congenita Dyskeratosis congenita
Other	Cheek-biting Leukoedema Materia alba (debris) Burns Skin grafts Scars Verruciform xanthoma

Causas das lesões orais brancas

Criado pela equipe do BMJ Knowledge Centre

Testes para excluir outros diagnósticos

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

Teste de primeira linha

A dificuldade está na determinação do potencial maligno da leucoplasia, o que requer uma avaliação das formas clínicas específicas e a estimativa da probabilidade de transformação. No entanto, o diagnóstico clínico isolado é insuficiente na determinação e na exclusão das doenças maligna e pré-maligna; até mesmo profissionais experientes e altamente treinados não conseguem identificar todos os pré-

cânceres e carcinomas de células escamosas orais (CCEO) em estágios iniciais apenas pela inspeção visual.[76] Além disso, as características clássicas reconhecidas do CCEO, como ulceração, induração, elevação, sangramento e linfadenopatia cervical são características da doença em estágio avançado, e não precoce.[77] Infelizmente, dados clínicos sugerem que frequentemente há um atraso substancial na obtenção do espécime de biópsia, até mesmo quando as lesões orais apresentam características evidentes de câncer.[78] [79]

Biópsia

- Uma biópsia incisional é invariavelmente indicada para a maior parte das leucoplasias e deve ser suficientemente grande e representativa. Uma biópsia excisional deve ser evitada, pois é improvável que as excisões tenham uma margem adequada de tecido se a lesão for comprovadamente maligna e pode limitar as evidências clínicas do local e natureza da lesão para o cirurgião.
- Resultados falso-negativos são ocasionalmente possíveis na biópsia incisional e, mesmo quando a displasia tiver sido excluída em uma leucoplasia por biópsia incisional, estudos têm mostrado que as lesões, se excisionadas completamente, podem comprovar a presença de CCEO em até 10% dos pacientes.[80] [81] Isso é explicado, em parte, por dados que mostram que mudanças malignas iniciais podem estar dispersas através e além de uma lesão clínica potencialmente maligna.[72] [82] Como é mais provável que as áreas vermelhas mostrem qualquer displasia em relação às áreas brancas, a biópsia deve incluir as áreas vermelhas.

Patologia

- A análise histopatológica por um patologista experiente é um aspecto crucial do manejo, uma vez que a variabilidade inter e intraobservador entre patologistas é significativa.[83] [84] [85] [86] [87] Se, após uma biópsia inicial, ainda restarem dúvidas clínicas sobre a obtenção de uma amostra representativa (por exemplo, se o laudo patológico negar malignidade, mas, clinicamente, ainda houver suspeitas), a repetição da biópsia será indicada.
- Em análises histológicas de rotina, as leucoplasias demonstram uma ampla gama de características histológicas, que vão de alterações benignas a displásicas de vários graus. As características histológicas benignas incluem orto/paraceratose sem sinais de queratina em áreas profundas da superfície (disqueratose, uma característica da displasia). Além disso, é comum observar espessamento ou aumento no volume global da camada de células espinhosas ou espinocelular (acantose). Notavelmente, na maior parte das leucoplasias (mais de 60%), apenas a hiperqueratose com ou sem acantose será observada nas análises microscópicas.[88] Geralmente, há ausência de atipia celular definitiva nas camadas basais e mais superficiais do epitélio. No entanto, um estudo realizado em uma população tailandesa constatou que 10.6% das leucoplasias tinham natureza displásica, enquanto 4.9% foram diagnosticadas como carcinoma de células escamosas.[88]
- Quando presente, a avaliação da displasia epitelial deve ser graduada (por exemplo, leve, moderada ou grave).[89] A neoplasia intraepitelial, um conceito criado para a mucosa do colo uterino e estendido para outras mucosas, foi adaptada à mucosa oral (neoplasia intraepitelial oral) e utilizada por alguns como termo diagnóstico.[90] [89] As alterações epiteliais microscópicas estruturadas sob alterações arquitetônicas ou características celulares atípicas e associadas a pré-malignidade ou displasia epitelial incluem a presença de:[5]
- Características arquitetônicas

- Estratificação epitelial irregular
 - Perda de polaridade das células basais
 - Cristas interpapilares em forma de gotas
 - Número elevado de figuras mitóticas
 - Mitoses anormalmente superficiais
 - Queratinização prematura em células únicas (disqueratose)
 - Pérolas de queratina dentro das cristas interpapilares
 - Perda da coesão das células epiteliais.
- Características citológicas
 - Variação anormal no tamanho dos núcleos
 - Variação anormal no formato dos núcleos
 - Variação anormal no tamanho das células
 - Variação anormal no formato das células
 - Aumento da proporção núcleo-citoplasma
 - Figuras mitóticas atípicas
 - Aumento do número e do tamanho dos nucléolos
 - Hiperchromasia.

Foi também proposto um sistema de graduação binária que classifica as displasias como de baixo e alto riscos.[\[89\]](#)

Técnicas adjuvantes de diagnóstico

Há um número de auxiliares adjuvantes de diagnóstico para a avaliação clínica da patologia da mucosa oral. Contudo, há falta de evidências de eficácia.[\[91\]](#) [\[92\]](#)

Com base em uma diretriz de práticas clínicas baseada em evidências emitida pela American Dental Association (ADA), elas incluem:[\[93\]](#)

- Exame citológico: biópsia por escova
- Autofluorescência
- Refletância tecidual
- Coloração vital
- Adjuvantes salivares
- Outros adjuvantes de interesse.

Veja abaixo uma descrição de cada uma dessas ferramentas de rastreamento.

Biópsia por escova

- Uma biópsia oral por escova pode ser utilizada para descartar displasias entre lesões orais comuns, de aparência inofensiva, não suficientemente sugestivas a ponto de justificar uma biópsia com bisturi. Esse teste usa uma pequena escova de nylon para coletar amostras celulares de uma área suspeita que, depois, são enviadas para análise computadorizada. A coleta da amostra é simples, causa pouco ou nenhum sangramento ou dor e não requer anestesia; no entanto, é

necessária uma amostragem precisa da anormalidade. Um laudo destacando a presença de quaisquer células anormais e um relato escrito pelo patologista são enviados de volta ao médico com uma recomendação para biópsia incisional convencional se forem detectadas anormalidades significativas.

- Esse teste revelou uma sensibilidade maior que 92% a 96% e uma especificidade maior que 90% a 94% na detecção de displasia epitelial e carcinoma de células escamosas oral (CCEO), com um valor preditivo positivo de 38% a 44%. [94] [95] [96] [97] [98] A biópsia por escova tem sido utilizada para detectar CCEO não detectado pela biópsia com bisturi. [99] Contudo, há relatos de casos de CCEO em pacientes em que a biópsia por escova foi negativa. [100]
- Os desfechos da biópsia por escova podem ser melhorados com o uso de técnicas de contagem moleculares (por exemplo, mutações no p53, citometria de DNA e agNOR [contagens de proteínas da região organizadora nucleolar]). [101] [102] [103] [104]

Coloração vital com azul de toluidina

- O azul de toluidina (AT) é um corante metacromático econômico, de fácil acesso e com alta afinidade por DNA e RNA. Ele cora rapidamente os tecidos anormais, mas não a mucosa normal. Vários estudos têm demonstrado a capacidade do AT de detectar lesões pré-malignas orais, inclusive leucoplasia oral e câncer oral, com alta sensibilidade. No entanto, a coloração é também absorvida por outras condições ulcerativas. Portanto, a especificidade da técnica é baixa. [105]

Sistemas ópticos

- O interesse no uso potencial de sistemas de espectroscopia óptica para fornecer diagnóstico tecidual em tempo real e de forma não invasiva tem aumentado. [106] [107] [108]
- Os sistemas de imagem à base de autofluorescência consistem em dispositivos manuais simples e portáteis baseados na visualização direta da fluorescência tecidual. O tecido anormal geralmente se mostra como uma área irregular e escura que se destaca do padrão de fluorescência verde normal do tecido saudável circundante. [109] [110]
- Outra técnica envolve um enxágue bucal com ácido acético, após o qual a mucosa é examinada com uma fonte de luz azul-esbranquiçada. A fonte de luz é gerada por reação química, daí o termo quimioluminescência. A base do teste é que a leucoplasia oral tem uma refletância tecidual diferencial, e a placa pode parecer "mais branca", com maior visibilidade e maior nitidez da lesão durante o exame. Entretanto, a especificidade do teste é baixa. [109] Tais adjuntos ópticos podem auxiliar na identificação de lesões na mucosa e na seleção de locais para biópsia. [111] Eles também podem auxiliar na identificação de anormalidades celulares e moleculares não visíveis a olho nu durante o exame físico de rotina, e podem fornecer informações adicionais sobre o tecido adjacente à lesão da mucosa. [112] [113]
- Os dados são conflitantes com relação aos benefícios clínicos; estudos mostraram taxas de detecção (para lesões displásicas) similares àquelas do diagnóstico clínico convencional e seleção do local da biópsia. [114] [115] [116] [117] [118] No entanto, as lesões orais visualizadas com esses adjuvantes ópticos requerem uma biópsia formal para determinar as alterações patológicas subjacentes.
- O diagnóstico fotodinâmico (DFD) com ácido 5-aminolevulínico (DFD-ALA) permite a visualização de lesões de leucoplasia como fluorescência vermelha e tem demonstrado sucesso na detecção de doenças bucais. [119] Em comparação com outros sistemas ópticos, é descrita uma melhora na sensibilidade e na especificidade para detectar graus mais altos de displasia. No entanto, são necessárias mais pesquisas antes de recomendá-lo para a prática de rotina.

Marcadores moleculares e cromossômicos

- A habilidade de prever a transformação maligna subsequente ao estabelecimento de uma análise clínica e histológica de condições pré-malignas está relacionada à identificação de um conjunto de marcadores moleculares que são fáceis e economicamente aplicáveis. Essas técnicas são úteis nas visitas de rotina de acompanhamento necessárias após a investigação do diagnóstico.
- Estudos produziram vários marcadores moleculares que têm valor potencial no auxílio à predição do futuro comportamento dessas lesões.[21] [17] Por exemplo, na avaliação da leucoplasia que envolve áreas chamadas de alto risco, houve níveis mais altos de alterações genéticas associadas a um risco elevado de progressão para carcinoma por meio de perdas elevadas da heterozigotidade nas regiões dos cromossomos 3p e/ou 9p.[120] A podoplanina, uma glicoproteína transmembrana, poderia ser um biomarcador valioso no futuro para avaliação de risco de transformação maligna em pacientes com leucoplasia oral.[121] Além disso, o desenvolvimento de tecnologia de análise genética e outras ferramentas moleculares é uma esperança com relação à previsibilidade de lesões leucoplásicas progredirem para um fenótipo neoplásico.[122]
- A ploidia do DNA permanece uma opção atraente na avaliação da leucoplasia oral quando foi demonstrado aneuploidia associada a risco elevado de progressão para carcinoma escamoso.[23] Além disso, frações da fase S de lesões leucoplásicas com displasia demonstraram taxas de aneuploidia superiores a duas vezes as de leucoplasias sem displasia.[123] Somada ao progresso no entendimento das alterações carcinogênicas moleculares na leucoplasia oral está a adição da análise microarray utilizando os resultados da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa, com biomarcadores candidatos identificados nos casos que resultam em formação de câncer.[124]

Biomarcadores salivares

- Novos testes não invasivos que utilizam a saliva como fluido corporal para a detecção de biomarcadores estão em desenvolvimento. Há relatos de análises do proteoma salivar humano por espectrometria de massa, respaldadas por ferramentas de bioinformática. As proteínas mais estudadas, ou seja, S100A7, S100P, CD44 e COL5A1, têm mostrado aumento das suas expressões na leucoplasia em comparação com controles saudáveis.[125] Dessas proteínas, a CD44 em enxaguatórios bucais demonstrou ter potencial como marcador candidato para a detecção precoce de câncer bucal em pacientes com lesões de leucoplasia.[126] Várias citocinas pró-angiogênicas e pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral-alfa, mostram-se também elevadas em amostras de saliva de pacientes com leucoplasia oral. Níveis elevados dessas citocinas podem indicar transformação carcinogênica de pré-câncer em câncer oral.[127]

O painel de especialistas da ADA não recomenda coloração vital, autofluorescência, refletância tecidual ou adjuntos salivares como ferramentas de triagem para uso na atenção primária.[93]

História e exame físico

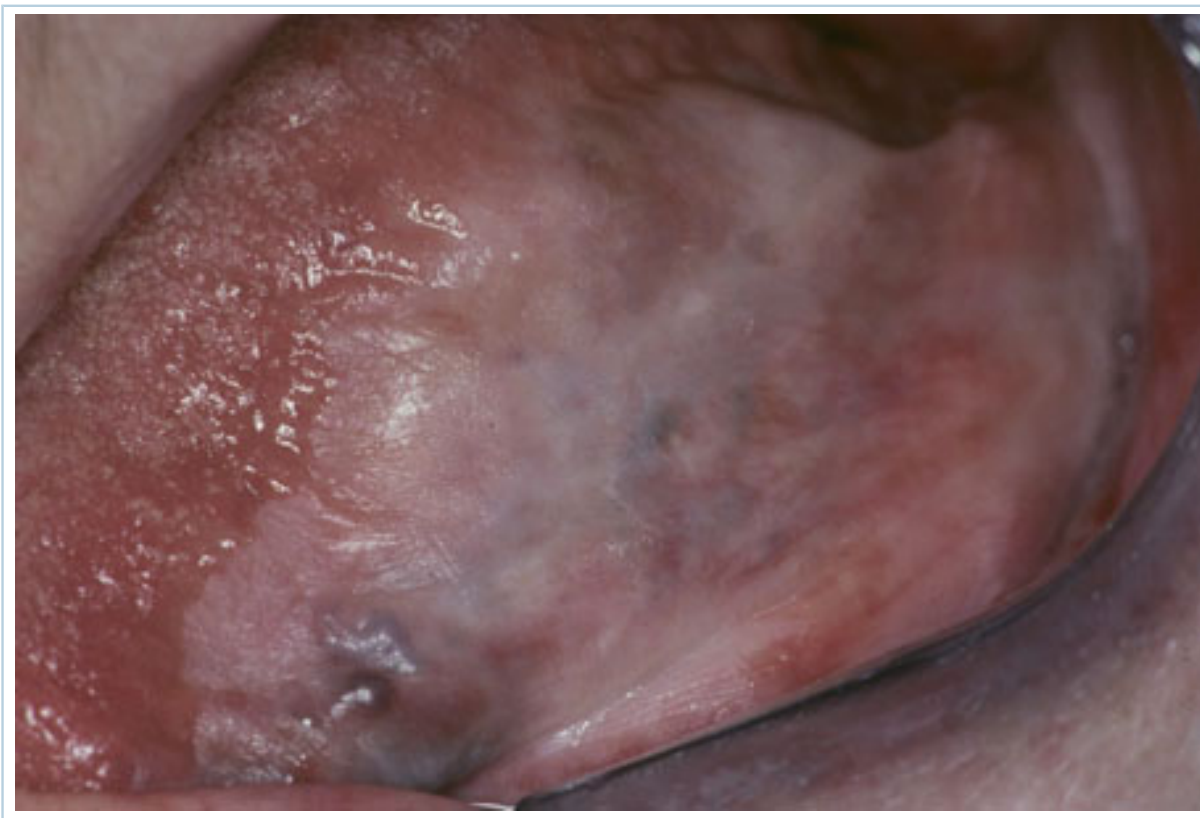
Principais fatores diagnósticos

presença de fatores de risco (comuns)

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

placas brancas homogêneas (comuns)

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



Leucoplasia homogênea

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

outras causas para exclusão de lesões brancas (comuns)

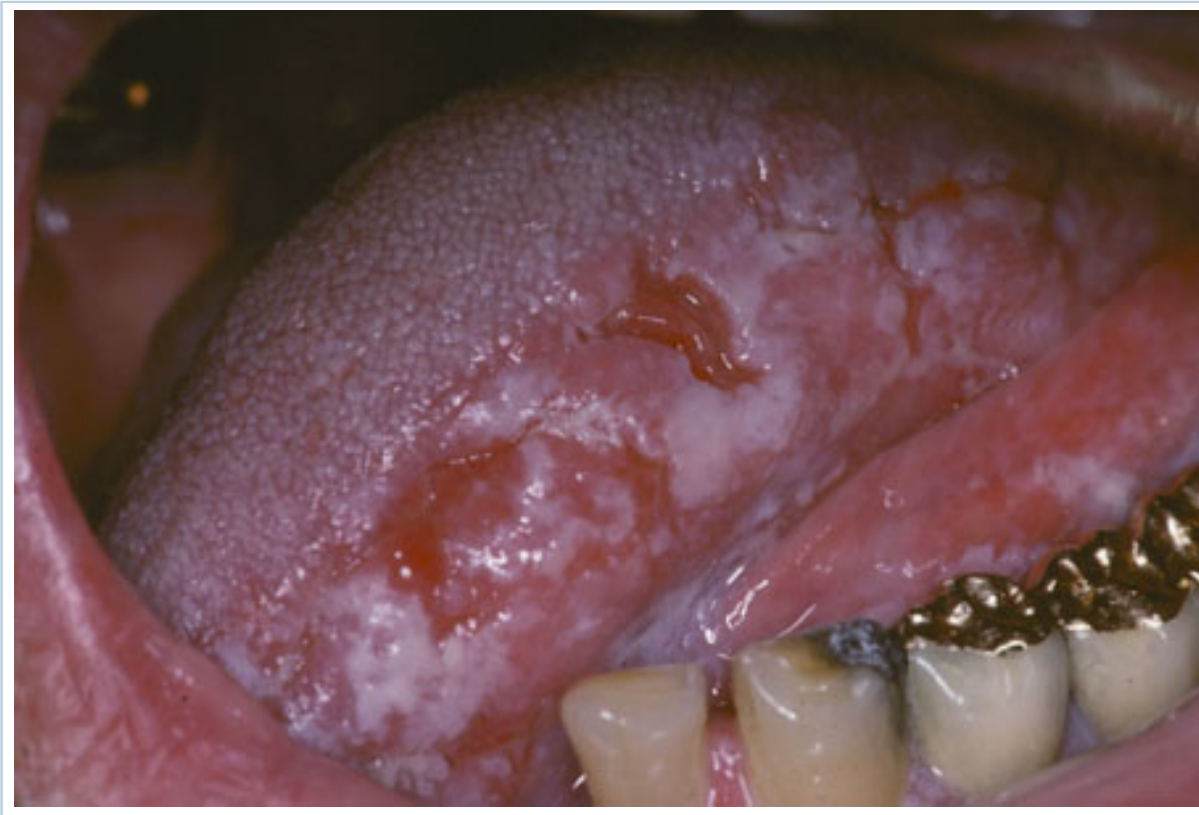
- Causas traumáticas locais, infecções, neoplasias e doenças mucocutâneas devem ser descartadas para que se estabeleça o diagnóstico de leucoplasia oral.

aparência não homogênea (incomuns)

- A leucoplasia salpicada tem uma aparência vermelha e branca mista, com a presença de áreas vermelhas (atróficas) dispersas irregularmente no componente queratótico ou branco.
- A leucoplasia nodular apresenta pequenas alterações ou excrescências brancas ou vermelhas superficiais, agregadas e hemisféricas que podem ter fundo ou substrato vermelho.
- A leucoplasia sublingual (ceratose sublingual) é caracterizada por amplas áreas de alterações superficiais regulares a heterogêneas no assoalho da boca, às vezes estendendo-se até a superfície ventral da língua. Ela está associada a um grau elevado de progressão displásica a maligna; alguns

afirmam que aproximadamente 1 em cada 2 casos podem se tornar malignos, embora taxas menores também tenham sido relatadas.[128] [129]

- A leucoplasia verrucosa proliferativa é caracterizada por uma ceratose verruciforme, progressiva e frequentemente multifocal. É o tipo menos comum de leucoplasia oral, mas tem alto risco de displasia progressiva e transformação maligna.[130]



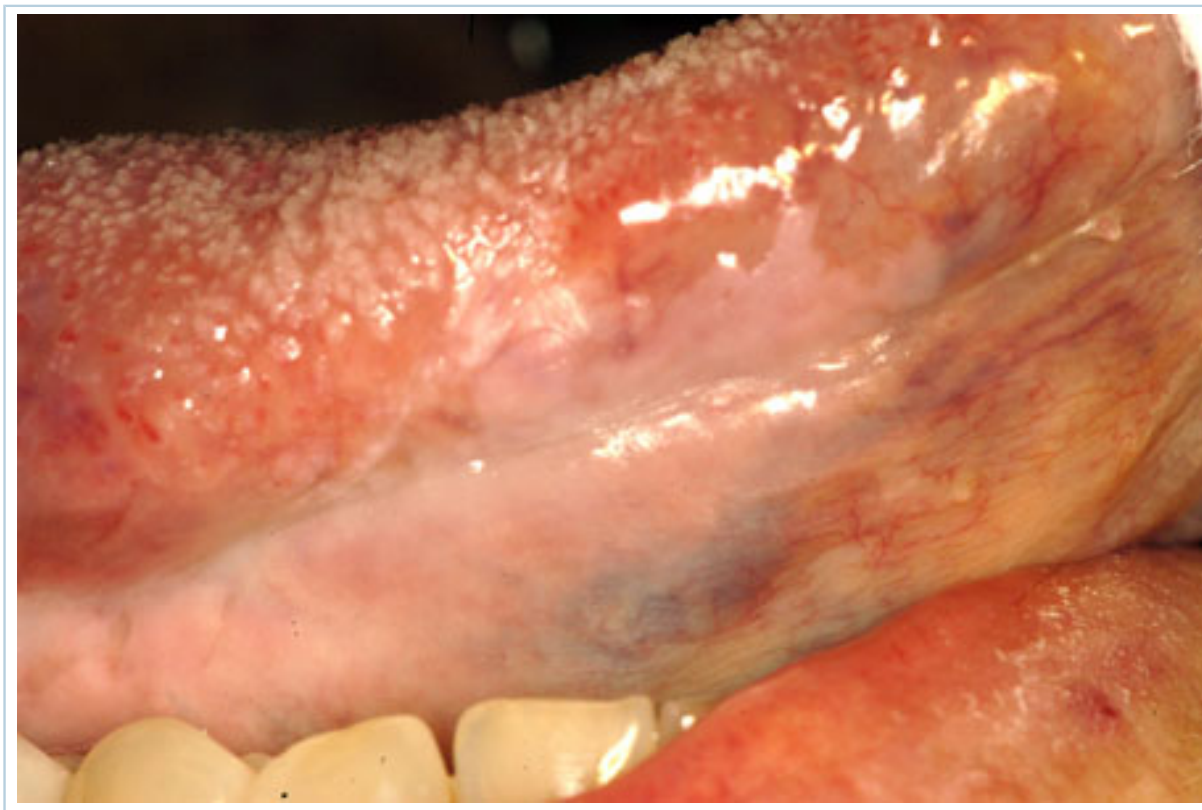
Leucoplasia salpicada

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia verrucosa proliferativa

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Leucoplasia sublingual

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Outros fatores diagnósticos

sexo masculino (comuns)

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

idade >40 anos (comuns)

- Mais de 80% dos casos de leucoplasia oral ocorrem em pacientes com mais de 40 anos, com a maior parte dos casos ocorrendo entre 40 e 70 anos de idade.[131]

Fatores de risco

Fortes

tabagismo

- O tabaco em todas as suas formas (com ou sem fumaça; de mascar, rapé, com areca) está fortemente relacionado à formação de alterações da mucosa oral na forma de leucoplasia, assim como outras afecções da mucosa oral, incluindo a eritroplasia e a fibrose submucosa.
- Foram observadas relações positivas entre a dose e o hábito de mascar tabaco na produção de lesões pré-malignas múltiplas.[25] [26] [27]

uso de bebidas alcoólicas

- O consumo de bebidas alcoólicas é um fator independente de risco e um acompanhante comum do uso do tabaco.[28]
- Enquanto os mecanismos primários ou específicos da carcinogênese induzida por etanol são pouco definidos, dados demonstraram que o acetaldeído, o primeiro metabólito do etanol e os aductos derivados da peroxidação lipídica são formados na mucosa oral de alcoólicos com leucoplasia.[29]
- Outro fator que contribui para o papel da leucoplasia induzida pelo álcool é o aumento comprovado da permeabilidade da mucosa que permite a entrada de carcinógenos do tabaco através das camadas epiteliais.[30]
- Em pacientes não fumantes, e independentemente do tipo de bebida e do padrão de consumo de bebidas alcoólicas, observou-se que o álcool está relacionado à leucoplasia.[31] [32]

uso de noz-de-areca (betele)

- Embora não se tenha confirmado que o uso da folha de noz-de-areca isoladamente contribua para o desenvolvimento de leucoplasia, a combinação de ingredientes utilizados no betele está implicada. O betele é formado pelo envelope de folha de areca e uma combinação de noz-de-areca, especiarias, cal apagada e resinas. A noz-de-areca é o principal ingrediente classificado como cancerígeno pela International Agency for Research on Cancer. O tabaco também pode ser adicionado ao betele.
- Quando o tabaco está ausente no betele, há uma relação direta entre dose e resposta na frequência e duração da mastigação da noz-de-areca e o risco de pré-câncer oral (inclusive, leucoplasia).[33] Na presença de tabagismo concomitante, a taxa de incidência anual para leucoplasia é mais alta que para não fumantes.[34]
- A adição da noz-de-areca em aparas finas, tiras ou em pó na ausência de tabaco desempenha um papel importante no desenvolvimento de lesão oral pré-cancerosa e cancerosa.[35]
- Um suposto mecanismo na patogênese de lesões orais pré-cancerosas associadas à mastigação de noz-de-areca apresenta uma correlação com a alta frequência da hipermetilação de p14, p15 e p16, independentemente de mutações de p53, assim como com mutações do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR; mutação Q787Q no exon 7).[36] [37]

candidíase crônica

- O papel preciso da candidíase intraoral crônica no desenvolvimento ou na etiologia da leucoplasia continua incerto.
- Os debates giram em torno da ideia de que a candidíase é sobreposta a uma leucoplasia preexistente ou lesão displásica versus a associação demonstrada que certos biotipos de *Candida albicans* têm um alto potencial de nitrosação indicativo ou sugestivo de potencial síntese de nitrosamina endógena.[38] [39]
- A conversão demonstrada da leucoplasia não homogênea em leucoplasia homogênea com terapia antifúngica dá suporte à etiologia infecciosa, com algumas lesões desaparecendo completamente.[40]
- Um estudo encontrou associação significativa entre infecção fúngica confirmada histologicamente em associação com displasia epitelial, na qual houve associação negativa significativa de infecção fúngica com hiperqueratose benigna e reações liquenoides.[41]

predisposição genética

- Certos variantes haplótipos podem predispor à leucoplasia e ao câncer oral; variantes dos loci XRCC1 e GSTM3 estão associados.[42] Polimorfismos mitocondriais também podem ser importantes. A falência da medula óssea hereditária e as síndromes biológicas de telômeros alterados, tipificadas por

disceratose congênita, apresentam um risco significativamente maior de leucoplasias evoluindo para o carcinoma escamoso.[43]

imunossupressão

- A leucoplasia oral é mais prevalente em pacientes imunossuprimidos, como receptores de transplantes.[44] A transformação de leucoplasia, com atipia concomitante, em carcinoma pode ser rápida com a imunossupressão.[45]

anemia de Fanconi

- Na anemia de Fanconi - uma síndrome recessiva autossômica de falência medular rara, caracterizada por anemia aplásica, leucemia e outros cânceres (inclusive câncer oral) - que ocorre em conjunto com a leucoplasia oral, As lesões cutâneas podem apresentar-se como formas reticuladas e pigmentadas. Unhas distróficas reminiscentes da disceratose congênita também podem ser observadas.[46]
- Lesões orais em pacientes com anemia de Fanconi totalmente expressa foram relatadas em 45% dos pacientes em um estudo.[47] No entanto, em uma série de pacientes pediátricos com anemia de Fanconi, nenhuma lesão oral considerada como leucoplasia ou outras lesões pré-cancerosas foram observadas.[48]

Fracos

exposição solar

- Embora o maior fator de risco para o desenvolvimento de queilite actínica (como precursor do carcinoma labial) seja exposição à radiação solar, não se sabe ao certo se a luz solar causa leucoplasia nesse local.[49] [50] [51]

infecção pelo papilomavírus humano (HPV)

- Cepas oncogênicas do HPV - em especial, tipos 16 e 18 - provavelmente são fatores etiológicos críticos do carcinoma orofaríngeo e do carcinoma de células escamosas da base da língua. No entanto, não foi feita uma associação similar entre essas cepas de HPV e câncer da cavidade oral e leucoplasia.
- Embora o HPV tenha sido encontrado em algumas leucoplasias verrucosas proliferativas, um papel etiológico ainda não foi comprovado.[52] Em um estudo, <30% das leucoplasias orais analisadas foram positivas para HPV-6/11 e HPV-16, embora, mais recentemente, com o uso da hibridização in situ, observou-se que o HPV é um fator de risco específico no desenvolvimento de lesões orais potencialmente malignas.[53] [54] A significância desses achados permanece incerta.

Infecção por *Treponema pallidum* (sífilis)

- A associação da sífilis em estágios mais avançados tem sido historicamente relacionada à leucoplasia oral e ao carcinoma de células escamosas do dorso da língua, embora mais recentemente, em termos mundiais, os relatos dessa associação sejam incomuns como resultado do tratamento e da cura da sífilis em estágios precoces. Os esquemas de tratamento prévios utilizando metais pesados, como arsênico, com conhecidas propriedades carcinogênicas podem ter contribuído para o carcinoma da língua em pacientes com sífilis.
- No entanto, observou-se que 8% dos pacientes com lesões malignas e pré-malignas da língua tinham presentes anticorpos da sífilis.[55] Além disso, alguns dados sugerem que pacientes com sífilis têm mais incidência de câncer da língua.[56]
- O teste de rotina não é recomendado, mas pode ser apropriado em determinados pacientes.

Investigações

Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p>biópsia incisional</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma biópsia incisional é invariavelmente indicada para a maior parte das leucoplasias e deve ser suficientemente grande e representativa. Uma biópsia excisional deve ser evitada. • Características histológicas benignas incluem orto/paraceratose sem sinais de queratina em áreas profundas da superfície (disceratose, uma característica da displasia). Além disso, um espessamento ou aumento no volume global da camada de células espinhosas ou espinocelular (acantose) é comumente observado. Notavelmente, na maior parte das leucoplasias (>60%) apenas hiperkeratose com ou sem acantose é observada em análises microscópicas.^[88] • As alterações epiteliais microscópicas associadas com a displasia epitelial ou pré-maligna incluem a presença de pleomorfismo nuclear e perda de polaridade basal.^[5] As outras características incluem: número elevado de figuras mitóticas; proporção núcleo-citoplasma alterada; disceratose ou queratina presente abaixo das camadas superficiais; sequência da maturação celular alterada da camada basal até as camadas da superfície; e qualidade inferior ou menor número de adesões celulares ou de estruturas de ligação. 	<p>variável; displasia no exame histológico; possíveis falso-negativos</p>


Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p>biópsia por escova</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma biópsia oral por escova pode ser utilizada para descartar displasias entre lesões orais comuns, de aparência inofensiva, não suficientemente sugestivas a ponto de justificar uma biópsia com bisturi. A coleta de espécime é simples, causa pouco ou nenhum sangramento ou dor e não requer anestesia; no entanto, é necessária uma amostragem precisa da anormalidade. • O relatório de patologia recomendará uma biópsia incisional convencional se anormalidades significativas forem detectadas. 	<p>variável; pode sugerir anormalidades celulares; possibilidade de falso-negativos</p>
<p>autoanticorpos para anticorpo antinuclear (ANA), DNA de fita dupla e antígeno de Smith</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizado em qualquer pessoa com suspeita de lúpus eritematoso sistêmico (LES). • O FAN é o melhor teste diagnóstico e é positivo em praticamente todos os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). 	<p>normal; elevado em caso de diagnóstico alternativo</p>
<p>Sorologia para Treponema pallidum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os testes sorológicos específicos para Treponema são baseados em antígenos e permanecem positivos ao longo da vida se houver infecção presente ou prévia: os testes incluem ensaio imunoenzimático treponêmico, aglutinação de partículas de T pallidum, hemaglutinação para T pallidum, testes de absorção de anticorpo fluorescente e ensaio de imunocaptura. • Títulos não treponêmicos do Venereal Disease Research Laboratory ou de reagina plasmática rápida estão correlacionados com a atividade da doença, diminuindo ou tornando-se não reativos com um tratamento efetivo. 	<p>normal; positivo se diagnóstico for alternativo (sífilis)</p>

Novos exames

Exame	Resultado
<p>espectroscopia de quimioluminescência</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teste de autofluorescência ou quimioluminescência. O painel de especialistas da American Dental Association não recomenda a autofluorescência como ferramenta de triagem para uso na atenção primária.[93] 	<p>pode destacar áreas displásicas para guiar a seleção do local de biópsia</p>
<p>marcadores moleculares e cromossômicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos array moleculares/genéticos do tecido podem ajudar a prever comportamento futuro e potencial para transformação. Por exemplo, na avaliação da leucoplasia envolvendo áreas chamadas de alto risco, houve níveis mais altos de alterações genéticas associadas a um risco elevado de progressão para carcinoma por meio de perdas elevadas da heterozigidade nas regiões dos cromossomos 3p e/ou 9p.[120] A ploidia do DNA permanece uma opção atraente na avaliação da leucoplasia oral quando foi demonstrado aneuploidia associada a risco elevado de progressão para carcinoma escamoso.[23] A podoplanina, uma glicoproteína transmembrana, poderia ser um biomarcador valioso no futuro para avaliação do risco de transformação maligna em pacientes com leucoplasia oral.[121] 	<p>variáveis; podem apresentar alterações genéticas específicas</p>
<p>diagnóstico fotodinâmico (DFD) com ácido 5-aminolevulinico (DFD-ALA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permite a visualização de lesões de leucoplasia como fluorescência vermelha e tem demonstrado sucesso na detecção de doenças bucais.[119] Em comparação com outros sistemas ópticos, é descrita uma melhora na sensibilidade e na especificidade para detectar graus mais altos de displasia. No entanto, são necessárias mais pesquisas antes de recomendá-lo para a prática de rotina. 	<p>em comparação com a displasia de baixo risco e lesões benignas, o câncer oral e as áreas de displasia de alto risco têm um valor vermelho e uma proporção vermelho-verde significativamente maiores</p>
<p>coloração vital com azul de toluidina</p> <ul style="list-style-type: none"> • O azul de toluidina (AT) é um corante metacromático econômico, de fácil acesso e com alta afinidade por DNA e RNA. Ele cora rapidamente os tecidos anormais, mas não a mucosa normal. Vários estudos têm demonstrado a capacidade do AT de detectar lesões pré-malignas orais, inclusive leucoplasia oral e câncer oral, com alta sensibilidade. No entanto, a coloração é também absorvida por outras condições ulcerativas. Portanto, a especificidade da técnica é baixa.[105] O painel de especialistas da American Dental Association não recomenda a coloração vital como ferramenta de triagem para uso na atenção primária.[93] 	<p>positivo: coloração azul</p>

Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Carcinoma de células escamosas oral	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar associado à linfadenopatia ou à disfagia. • Dor ou dormência indica invasão profunda para as estruturas ósseas ou tecidos moles. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia incisional e a patologia demonstram evidência de carcinoma invasivo; pérolas de queratina podem ser observadas.
Candidíase crônica	<ul style="list-style-type: none"> • A resposta do tecido à candidíase crônica é hiperplásica por natureza - em especial, na área retrocomissural, onde um padrão de superfície mais salpicado para atrófico está frequentemente presente. • No paciente imunossuprimido, e em casos de disfunção das células T, esse achado assume grande importância clínica por estar relacionado ao potencial de transformação maligna das áreas salpicadas.  <p><i>Leucoplasia por Candida Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • O esfregaço para cândida raramente é positivo. • A biópsia incisional e a patologia podem demonstrar uma variedade de características, desde hiperplasia benigna com hiperqueratose, na maioria das circunstâncias, até vários graus de displasia ou câncer invasivo, menos frequentemente. Podem-se observar hifas de Candida na superfície.
Fibrose submucosa	<ul style="list-style-type: none"> • Tecidos subjacentes são firmes e inelásticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia incisional e a patologia demonstrarão atrofia epitelial e fibrose da lâmina própria subjacente.
Leucoplasia pilosa	<ul style="list-style-type: none"> • Placas brancas indolores ao longo das bordas laterais da língua. • História de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou imunossupressão. 	<ul style="list-style-type: none"> • Chega-se ao diagnóstico definitivo através da biópsia e da avaliação histológica da lesão. • A técnica de hibridização in situ demonstra a presença de vírus Epstein-Barr no tecido.

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	 <p data-bbox="683 488 927 607"><i>Leucoplasia pilosa oral</i> Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão</p>	
Leucoplasia sífilítica	<ul data-bbox="603 633 975 981" style="list-style-type: none"> • Tipicamente localizada predominantemente sobre o dorso da língua, em contraste com as superfícies ventrais e laterais, onde a ampla maioria das leucoplasias orais são observadas; placas de tecido queratinizado com topografia fissurada são características.[132] 	<ul data-bbox="1007 633 1422 1395" style="list-style-type: none"> • Os testes sorológicos específicos para <i>Treponema</i> são baseados em antígenos e permanecem positivos ao longo da vida se houver infecção presente ou prévia: os testes incluem ensaio imunoenzimático treponêmico, aglutinação de partículas de <i>Treponema pallidum</i>, hemaglutinação para <i>T pallidum</i>, testes de absorção do anticorpo fluorescente e ensaio de imunocaptura. • Títulos não treponêmicos do Venereal Disease Research Laboratory ou de reagina plasmática rápida estão correlacionados com a atividade da doença, diminuindo ou tornando-se não reativos com um tratamento efetivo.
Ceratose friccional	<ul data-bbox="603 1429 975 1809" style="list-style-type: none"> • Pode identificar uma fonte de irritação crônica (por exemplo, uma restauração dentária com problemas, uma dentadura maladaptada ou hábitos parafuncionais, como bruxismo ou mastigação crônica da bochecha). • Remoção do trauma desencadeante pode causar resolução da ceratose. 	<ul data-bbox="1007 1429 1422 1552" style="list-style-type: none"> • Chega-se ao diagnóstico definitivo através da biópsia e da avaliação histológica da lesão.
Líquen plano	<ul data-bbox="603 1843 975 1995" style="list-style-type: none"> • Apresenta-se tipicamente com alterações reticulares, atróficas e erosivas da mucosa em uma distribuição simétrica. Geralmente, as 	<ul data-bbox="1007 1843 1422 1995" style="list-style-type: none"> • A biópsia incisional e a patologia podem demonstrar queratinização superficial característica, infiltrado linfocítico densamente

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<p>lesões de placa/reticulares são assintomáticas; lesões erosivas podem ser dolorosas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pode haver lesões liquenoides em outros locais da pele. 	<p>ligado na lâmina própria superficial, degeneração liquefativa da camada basal e corpos coloides dispersos ou ceratinócitos apoptóticos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A displasia epitelial pode ser uma característica. A transformação maligna é amplamente reconhecida; acredita-se que as formas atróficas e erosivas tenham a taxa mais elevada de transformação maligna, sendo que as taxas publicadas de transformação maligna do líquen plano oral variam de 0% a 2%.[133]
Lúpus eritematoso discoide	<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta-se tipicamente com padrão liquenoide de ceratose e lesões erosivas/inflamatórias. Mais frequentemente, as lesões são acompanhadas por lesões estriadas reticulares radiantes; lesões semelhantes a placas também podem ser observadas, mas são menos comuns.[134] • No entanto, em alguns casos, as lesões orais em configuração de placa similares à leucoplasia podem ser evidentes apesar da doença quiescente em outras partes.[135] 	<ul style="list-style-type: none"> • O fator antinuclear (FAN) e o anticorpo antiácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla são positivos. • A biópsia incisional e a patologia podem demonstrar ceratinócitos vacuolizados, placas irregulares positivas para ácido periódico de Schiff, edema na lâmina própria e infiltração inflamatória perivascular grave.[136] A imunofluorescência direta irá mostrar um depósito globular irregular de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina A (IgA) e fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal.[137]
Nevo branco esponjoso	<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidade no desenvolvimento, rara e hereditária (autossômica dominante), caracterizada por placas brancas presentes na mucosa bucal (frequentemente bilaterais), e, menos comumente, nos tecidos labiais e linguais; vagina, reto e cavidade nasal também podem ser afetados. Frequentemente detectado durante a infância. 	<ul style="list-style-type: none"> • Em geral não é realizado teste de diagnóstico diferencial, pois os achados clínicos são geralmente adequados.

Abordagem

Para cada placa branca que envolve a mucosa oral, quando nenhuma outra causa definida puder ser identificada e nenhum diagnóstico "verdadeiro" de leucoplasia oral puder ser feito, recomenda-se a eliminação dos fatores contribuintes (abandono do hábito de fumar, abandono do uso de noz-de-areca [bétele] e redução/abstinência do uso de bebidas alcoólicas). No entanto, exceto por essas medidas, não há razão para separar as formas de leucoplasia (por exemplo, entre formas de leucoplasia associadas ao tabaco e formas idiopáticas) em termos de tratamento geral.[138]

Para o tratamento definitivo da leucoplasia, as opções são influenciadas pelo potencial maligno percebido da lesão baseado em características clínicas (por exemplo, local e tamanho da lesão) e no grau de qualquer displasia epitelial associada presente. A biópsia pode não evidenciar lesões displásicas ou até mesmo carcinomas precoces. Até a presente data não há um protocolo de manejo efetivo confiável para a prevenção de transformação maligna da leucoplasia.[139] Em geral, uma observação cuidadosa é o mínimo recomendado para todos os casos de leucoplasia. Para muitos, como aqueles com histopatologia benigna confirmada, isso é suficiente. No entanto, para casos de leucoplasia oral com potencial maligno ou que mostraram displasia epitelial moderada a grave, a excisão por bisturi ou a laser deve ser a modalidade preferencial de manejo.

Lesões com potencial maligno

O tratamento cirúrgico ainda é a primeira opção; no entanto, estudos de acompanhamento de taxas de transformação maligna em pacientes que não se submeteram a remoção cirúrgica da leucoplasia não são comparáveis por causa das diferenças nos desenhos dos estudos e nas técnicas utilizadas (excisão por laser ou bisturi, crioterapia). Os resultados dos estudos disponíveis são muito variáveis e apresentam, muitas vezes, conclusões conflitantes.[140] [141]

Apesar de a remoção cirúrgica ser o tratamento mais comum para lesões displásicas, seja usando instrumental a frio ou a laser, não há ensaios clínicos randomizados e controlados que comparem a cirurgia à vigilância isolada, e há algumas evidências de que a cirurgia reduz o risco de transformação maligna, mas não elimina completamente o risco.[142] Além disso, as taxas de recidiva após a cirurgia variam de 15% a 30%.[143] [144]

Entretanto, pelo fato de os estudos terem previamente mostrado carcinomas não detectados em leucoplasias, parece prudente remover as leucoplasias por uma ou outra modalidade reconhecida.[80] [81]

Os tratamentos podem ser eficazes na resolução de uma lesão; no entanto, recidivas e efeitos adversos são comuns.[145]

Leucoplasia homogênea

Essa variante de leucoplasia oral carrega o menor risco de progressão maligna, com um estudo indicando a frequência de desenvolvimento maligno em 3% (comparada com 20% dos casos de leucoplasias não homogêneas desenvolvendo carcinomas).[146]

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

Leucoplasia sublingual (ceratose sublingual)

A distribuição anatômica da leucoplasia sobre o assoalho da boca, às vezes estendendo-se até a superfície ventral da língua, é geralmente caracterizada por amplas áreas de alterações regulares a heterogêneas na superfície com grau elevado de alterações displásicas a malignas, sendo que alguns afirmam aproximadamente 1 em cada 2 casos pode se tornar maligno, embora taxas menores também tenham sido relatadas.[128] [129] Quando possível, a excisão cirúrgica com ou sem cobertura com enxerto autólogo é preferível. As alternativas incluem a excisão a laser.

Leucoplasia salpicada

O alto risco de displasia significativa e transformação maligna dessas formas de leucoplasia requerem excisão total com ou sem cobertura com enxerto autólogo.[147] As estratégias de tratamento alternativo à cirurgia excisional com bisturi envolvem o uso da excisão a laser.

Leucoplasia verrucosa proliferativa

Por causa das extensas áreas envolvidas na leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) e sua natureza multifocal, é difícil eliminá-la cirurgicamente sem se comprometer a função. As lesões da LVP frequentemente recidivam após a cirurgia. A LPV requer acompanhamento cuidadoso e cirurgia se houver suspeita de neoplasia maligna.[148]

Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda		(Resumo)
todos os pacientes		
		1a. eliminação dos fatores contribuintes
■ leucoplasia homogênea	associado a	observação com biópsia quando necessário
■ leucoplasia sublingual (ceratose sublingual)	associado a	excisão
■ leucoplasia salpicada	associado a	excisão
■ leucoplasia verrucosa proliferativa	associado a	observação ± cirurgia

Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

Aguda

todos os pacientes

todos os pacientes

1a. eliminação dos fatores contribuintes

» Para todos os pacientes com leucoplasia oral, recomenda-se a eliminação dos fatores contribuintes (abandono do hábito de fumar, abandono do uso de noz-de-areca [bêtele] e redução/abstinência do uso de álcool). O acompanhamento é obrigatório.

■ **leucoplasia homogênea**

associado a observação com biópsia quando necessário

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

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

■ **leucoplasia sublingual (ceratose sublingual)**

associado a excisão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» A excisão cirúrgica, com ou sem cobertura com enxerto autólogo, é preferível. Alternativas incluem a excisão a laser.

■ **leucoplasia salpicada**

associado a excisão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» O alto risco de displasia significativa e transformação maligna dessas formas de leucoplasia requer a excisão total com ou sem cobertura com enxerto autólogo.^[147] As estratégias de tratamento alternativo à cirurgia excisional com bisturi envolvem o uso da excisão a laser.

■ **leucoplasia verrucosa proliferativa**

associado a observação ± cirurgia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Por causa das extensas áreas envolvidas na leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) e sua natureza multifocal, é difícil eliminá-la cirurgicamente sem se comprometer a função.

Aguda

As lesões da LVP frequentemente ocorrem após a cirurgia. A LPV requer acompanhamento cuidadoso e excisão por bisturi se houver suspeita de neoplasia maligna.

Novidades

Retinoides

Há algumas evidências de que a vitamina A e betacaroteno podem remitir a leucoplasia e que o ácido retinoico pode prevenir a progressão da displasia. Contudo, os dados baseiam-se em um pequeno número de pacientes, efeitos adversos são comuns e as lesões tipicamente recidivam na cessação da terapia.[145] [149] [150] [151] Uma revisão relacionada ao uso de agentes tópicos imunomoduladores (por exemplo, gel de isotretinoína) na modulação ou controle da displasia na leucoplasia mostrou que eles não são uniformemente efetivas.[152]

Prevenção primária

A prevenção da leucoplasia oral está correlacionada principalmente com a eliminação dos fatores de risco típicos do tabagismo e do tabaco sem fumaça, da noz-de-areca (bêtele) e do consumo excessivo de álcool.[57] [58] No entanto, alguns casos de leucoplasia oral têm origem idiopática.

Prevenção secundária

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

Discussões com os pacientes

Os pacientes podem ser instruídos sobre como fazer o autoexame das áreas em questão. Eles devem ser aconselhados a eliminar comportamentos de risco como tabagismo, uso de todas formas de tabaco e noz-de-areca [bêtele], e consumo de bebidas alcoólicas.

Monitoramento

Monitoramento

São necessárias visitas de acompanhamento regulares, bem como exame físico cuidadoso a cada 4 a 6 meses. Quando há evidências de quaisquer alterações clínicas, uma biópsia adicional é indicada para estabelecer se há aumento na gravidade de qualquer displasia epitelial associada ou, de fato, transformação maligna evidente. Em visitas de acompanhamento selecionadas pode ser utilizada uma biópsia por escova e/ou biópsia convencional para triar marcadores moleculares de transformação maligna, embora isso ainda esteja sob investigação.[21] [122] [120]

Complicações

Complicações	Período de ocorrência	Probabilidade
carcinoma de células escamosas	variável	Médias
<p>A incidência de transformação maligna em leucoplasias varia de 3% a 33% ao longo de 10 anos.[61] [62] [153] [154] [158] Uma revisão sistemática de estudos observacionais nos últimos 5 anos realizada em 2021 estimou a transformação maligna como sendo de 9.8%. [159] As taxas de transformação para carcinoma variam de acordo com o tipo clínico da leucoplasia (presença de infecção por <i>Candida</i> e grau de displasia relatado em uma biópsia).</p> <p>A progressão para carcinoma de células escamosas oral é tão alta como 36% quando a displasia epitelial moderada ou grave está presente e ocorre em até 50% das lesões com displasia grave. No entanto, os achados histológicos de displasia indicam que não mais de uma lesão tem risco estatisticamente elevado de alteração maligna e não podem ser usados para uma predição confiante de alteração maligna em qualquer caso individual.</p>		

Prognóstico

A incidência de transformação maligna em leucoplasias varia de 3% a 33% ao longo de 10 anos.[61] [62] [153] [154] As taxas de transformação para carcinoma variam de acordo com o tipo clínico da leucoplasia. Além disso, o tamanho global da lesão desempenha papel importante, com risco 5.4 vezes maior de desenvolvimento de neoplasia maligna quando as lesões excedem 200 mm². [146] [155] A leucoplasia verrucosa proliferativa é uma lesão progressiva com alta recorrência e baixas taxas de sobrevida a 5 anos.[156]

Enquanto muitos médicos defendem que o local anatômico da leucoplasia desempenha papel importante na taxa/prevalência da transformação maligna, outros afirmam que esse conceito não é justificável. Além do mais, não há razão para separar formas de leucoplasia associadas ao tabaco de formas idiopáticas em termos de tratamento global e comportamento.[138]

A maior parte das leucoplasias, especialmente as leucoplasias homogêneas, tem pouco potencial para transformação maligna. Essas leucoplasias que progridem para carcinoma provavelmente surgem dentro de um campo epitelial pré-canceroso que consiste de ceratinócitos em diferentes estágios de transformação citogênica.[157]



Leucoplasia homogênea

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Principais artigos

- Lingen MW, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2017 Oct;148(10):712-27;e10. [Texto completo \(https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(17\)30701-8/fulltext\)](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(17)30701-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958308?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958308?tool=bestpractice.bmj.com)
- Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;(7):CD001829. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471845?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471845?tool=bestpractice.bmj.com)

Referências

1. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Oct;46(4):518-39. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/280847?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/280847?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, et al. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984 June;12(3):145-54.
3. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996 Feb;25(2):49-54. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667255?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667255?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov;36(10):575-80. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944749?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944749?tool=bestpractice.bmj.com)
5. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, 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 Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-80. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33128420?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33128420?tool=bestpractice.bmj.com)
6. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, et al, eds. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.
7. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun;125(6):612-27. [Texto completo \(https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(17\)31248-8/fulltext\)](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(17)31248-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396319?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29396319?tool=bestpractice.bmj.com)

8. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018 Aug;47(7):633-40. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738071?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29738071?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Apr;61(4):373-81. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3458148?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3458148?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*. 1987 Oct;8(10):1543-48. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652390?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3652390?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Baric JM, Altman JE, Feldman RS, et al. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Oct;54(4):424-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6959056?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6959056?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139232?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139232?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Liu W, Shen XM, Liu Y, et al. Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. *J Oral Pathol Med*. 2011 Apr;40(4):312-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342275?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21342275?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J*. 2017 Dec;223(9):655-661. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.881\)](https://www.doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.881) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097794?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29097794?tool=bestpractice.bmj.com)
15. Poh CF, Zhang L, Lam WL, et al. A high frequency of allelic loss in oral verrucous lesions may explain malignant risk. *Lab Invest*. 2001 Apr;81(4):629-34. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304582?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304582?tool=bestpractice.bmj.com)
16. Villa A, Celentano A, Glurich I, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: prognostic biomarkers in oral leukoplakia: a systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis*. 2019 Jun;25 Suppl 1(suppl 1):64-78. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544170\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544170) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140698?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140698?tool=bestpractice.bmj.com)
17. Monteiro L, Mello FW, Warnakulasuriya S. Tissue biomarkers for predicting the risk of oral cancer in patients diagnosed with oral leukoplakia: a systematic review. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1977-92. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33290585?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33290585?tool=bestpractice.bmj.com)
18. Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62. [Texto completo \(https://pdfs.semanticscholar.org/9e39/611b3c02d1dc14bd24ef4bcd4149af526a77.pdf\)](https://pdfs.semanticscholar.org/9e39/611b3c02d1dc14bd24ef4bcd4149af526a77.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764019?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12764019?tool=bestpractice.bmj.com)

19. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, et al. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-mediated carcinogenesis. *Biol Chem*. 2006 Apr;387(4):365-72. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606333?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606333?tool=bestpractice.bmj.com)
20. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Significance of p53 overexpression in the prediction of the malignant transformation risk of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2022 Mar;126:105734. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35091134?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35091134?tool=bestpractice.bmj.com)
21. Zhang L, Rosin MP. Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions? *J Oral Pathol Med*. 2001 Oct;30(9):513-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555152?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555152?tool=bestpractice.bmj.com)
22. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Ayén Á, et al. Predictive value of CCND1/cyclin D1 alterations in the malignant transformation of potentially malignant head and neck disorders: systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2019 Sep;41(9):3395-407. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31184805?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31184805?tool=bestpractice.bmj.com)
23. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1993-2007. [Texto completo \(https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13797\)](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13797) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33577101?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33577101?tool=bestpractice.bmj.com)
24. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008 Mar;37(3):127-33. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0714.2007.00584.x/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251935?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251935?tool=bestpractice.bmj.com)
25. Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, et al. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer*. 2003 Nov 1;107(2):285-91. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949809?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12949809?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol*. 2004 Feb;40(2):158-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693239?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14693239?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Fisher MA, Bouquot JE, Shelton BJ. Assessment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2005 Feb;33(1):45-52. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642046?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15642046?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Jaber MA, Porter SR, Scully C, et al. Role of alcohol in non-smokers and tobacco in non-drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia. *Int J Cancer*. 1998 Jul;77(3):333-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663591?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663591?tool=bestpractice.bmj.com)

29. Warnakulasuriya S, Parkkila S, Nagao T, et al. Demonstration of ethanol-induced protein adducts in oral leukoplakia (pre-cancer) and cancer. *J Oral Pathol Med*. 2008 Mar;37(3):157-65. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251940?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251940?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Piscopo M, Campisi G, Colella G, et al. H3 and H3.3 histone mRNA amounts and ratio in oral squamous cell carcinoma and leukoplakia. *Oral Dis*. 2006 Mar;12(2):130-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476033?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476033?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):521-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427777?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16427777?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):774-81. [Texto completo \(http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/15/4/774\)](http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/15/4/774) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614123?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16614123?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Jacob BJ, Straif K, Thomas G, et al. Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. *Oral Oncol*. 2004 Aug;40(7):697-704. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172639?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172639?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Yen AM, Chen SC, Chang SH, et al. The effect of betel quid and cigarette on multistate progression of oral pre-malignancy. *J Oral Pathol Med*. 2008 Aug;37(7):417-22. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410311?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410311?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Ariyawardana A, Sitheequ MA, Ranasinghe AW, et al. Prevalence of oral cancer and pre-cancer and associated risk factors among tea estate workers in central Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):581-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944750?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944750?tool=bestpractice.bmj.com)
36. Takeshima M, Saitoh M, Kusano K, et al. High frequency of hypermethylation of p14, p15 and p16 in oral pre-cancerous lesions associated with betel-quid chewing in Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 2008 Sept;37(8):475-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284544?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284544?tool=bestpractice.bmj.com)
37. Hsieh CH, Chang JW, Hsieh JJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with oral cavity cancer in a betel nut chewing-prevalent area. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1758-64. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284055?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21284055?tool=bestpractice.bmj.com)
38. Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, et al. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987 Jan;63(1):48-54. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543797?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543797?tool=bestpractice.bmj.com)
39. Krogh P, Holmstrup P, Vedtofte P, et al. Yeast organisms associated with human oral leukoplakia. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1986 Jan;63(1):51-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3459346?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3459346?tool=bestpractice.bmj.com)

40. Holmstrup P, Bessermann M. Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983 Oct;56(4):388-95. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6355956?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6355956?tool=bestpractice.bmj.com)
41. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis.* 1998 Mar;4(1):26-31. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655041?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655041?tool=bestpractice.bmj.com)
42. Majumder M, Sikdar N, Paul RR, et al. Increased risk of oral leukoplakia and cancer among mixed tobacco users carrying XRCC1 variant haplotypes and cancer among workers carrying two risk genotypes: one on each of two loci, GSTM3 and XRCC1 (Codon 280). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Sept;14(9):2106-12. [Texto completo \(http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/14/9/2106\)](http://cebp.aacrjournals.org/cgi/content/full/14/9/2106) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172217?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172217?tool=bestpractice.bmj.com)
43. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 Jun;125(6):582-590. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011\)](https://www.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673799?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673799?tool=bestpractice.bmj.com)
44. King GN, Healy CM, Glover MT, et al. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Dec;78(6):718-26. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898908?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7898908?tool=bestpractice.bmj.com)
45. Hernandez G, Arriba L, Jimenez C, et al. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol.* 2003 Jan;39(1):87-90. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12457727?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12457727?tool=bestpractice.bmj.com)
46. Alter B. Aplastic anemia, pediatric aspects. *Oncologist.* 1996;1(6):361-6. [Texto completo \(http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/1/6/361\)](http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/full/1/6/361) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388017?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10388017?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Grein Cavalcanti L, Lyko KF, Araújo RL, et al. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jun;62(6):1024-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682760?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682760?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Tekcicek M, Tavit B, Cakar A, et al. Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. *Pediatr Dent.* 2007 May-Jun;29(3):248-52. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17688024?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, et al. Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology.* 2001 Sept;12(5):552-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505175?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505175?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, et al. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer.* 2003 Jun 2;88(11):1702-7. [Texto completo \(http://www.nature.com/bjc/journal/\)](http://www.nature.com/bjc/journal/)

v88/n11/full/6600975a.html) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771984?tool=bestpractice.bmj.com>)

51. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). *Cancer Causes Control*. 1996 Jul;7(4):458-63. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8813434?tool=bestpractice.bmj.com>)
52. Eversole LR. Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses. *J Calif Dent Assoc*. 2000 Dec;28(12):922-7. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323946?tool=bestpractice.bmj.com>)
53. Sand L, Jalouli J, Larsson PA, et al. Human papilloma viruses in oral lesions. *Anticancer Res*. 2000 Mar-Apr;20(2B):1183-8. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10810419?tool=bestpractice.bmj.com>)
54. Cianfriglia F, Di Gregorio DA, Cianfriglia C, et al. Incidence of human papillomavirus infection in oral leukoplakia: indications for a viral aetiology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006 Mar;25(1):21-8. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16761614?tool=bestpractice.bmj.com>)
55. Dickenson AJ, Currie WJ, Avery BS. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Oct;33(5):319-20. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555151?tool=bestpractice.bmj.com>)
56. Michalek AM, Mahoney MC, McLaughlin CC, et al. Historical and contemporary correlates of syphilis and cancer. *Int J Epidemiol*. 1994 Apr;23(2):381-5. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8082966?tool=bestpractice.bmj.com>)
57. Petti S, Scully C. The role of the dental team in preventing and diagnosing oral cancer: 5. Alcohol and the role of the dentist in alcohol cessation. *Dent Update*. 2005 Oct;32(8):454-5, 458-60, 462. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16262033?tool=bestpractice.bmj.com>)
58. Shiu MN, Chen TH. Impact of betel quid, tobacco and alcohol on three-stage disease natural history of oral leukoplakia and cancer: implication for prevention of oral cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Feb;13(1):39-45. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075787?tool=bestpractice.bmj.com>)
59. Sankaranarayanan R, Fernandez Garrote L, Lence Anta J, et al. Visual inspection in oral cancer screening in Cuba: a case-control study. *Oral Oncol*. 2002 Feb;38(2):131-6. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854059?tool=bestpractice.bmj.com>)
60. Shugars DC, Patton LL. Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. *Nurse Pract* 1997 Jun;22(6):105;109-10;113-5. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211456?tool=bestpractice.bmj.com>)
61. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*. 1975 Oct;36(4):1386-92. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1175136?tool=bestpractice.bmj.com>)
62. Wright JM. Oral precancerous lesions and conditions. *Semin Dermatol*. 1994 Jun;13(2):125-31. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8060824?tool=bestpractice.bmj.com>)

63. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, et al. Risk factors for oral epithelial dysplasia - the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol*. 1999 Mar;35(2):151-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435149?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435149?tool=bestpractice.bmj.com)
64. Sankaranarayanan R. Screening for cervical and oral cancers in India is feasible and effective. *Natl Med J India*. 2005 Nov-Dec;18(6):281-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483024?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16483024?tool=bestpractice.bmj.com)
65. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995 Nov-Dec;45(6):328-51. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.45.6.328/epdf\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.45.6.328/epdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583906?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7583906?tool=bestpractice.bmj.com)
66. Quah SR, Cockerham WC, eds. *International encyclopedia of public health*. 2nd ed. Oxford: Elsevier; 2017.
67. Liu W, Wang YF, Zhou HW, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*. 2010 Dec 16;10:685. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009685/?tool=pubmed\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009685/?tool=pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159209?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159209?tool=bestpractice.bmj.com)
68. Yanik EL, Katki HA, Silverberg MJ, et al. Leukoplakia, oral cavity cancer risk, and cancer survival in the US elderly. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Sept;8(9):857-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4560597?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4560597?tool=bestpractice.bmj.com)
69. Massano J, Regateiro FS, Januario G, et al. Oral squamous cell carcinoma: review of prognostic and predictive factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jul;102(1):67-76. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831675?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16831675?tool=bestpractice.bmj.com)
70. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sept;6(5):963-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13094644?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13094644?tool=bestpractice.bmj.com)
71. Braakhuis BJ, Brakenhoff RH, Leemans CR. Head and neck cancer: molecular carcinogenesis. *Ann Oncol*. 2005;16(suppl 2):ii249-50. [Texto completo \(http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/16/suppl_2/ii249\)](http://annonc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/16/suppl_2/ii249) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958466?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958466?tool=bestpractice.bmj.com)
72. Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2005 Apr;15(2):113-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652456?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15652456?tool=bestpractice.bmj.com)
73. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, et al. Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clin Cancer Res*. 2004 Jun 1;10(11):3607-13. [Texto completo \(http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/11/3607.full\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/content/10/11/3607.full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173066?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173066?tool=bestpractice.bmj.com)
74. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003 Apr 16;63(8):1727-30.

Texto completo (<http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/63/8/1727>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702551?tool=bestpractice.bmj.com>)

75. Lippman SM, Hong WK. Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989 Sept;17(3):691-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2674081?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2674081?tool=bestpractice.bmj.com)
76. Silverman S Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*. 1988 Oct 15;62(suppl 8):1796-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3167796?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3167796?tool=bestpractice.bmj.com)
77. Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg*. 1988 Oct;156(4):273-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3177749?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3177749?tool=bestpractice.bmj.com)
78. Scully C, Malamos D, Levers BG, et al. Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Sept 6;293(6547):599-601. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1341389\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1341389) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3092946?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3092946?tool=bestpractice.bmj.com)
79. Dimitroulis G, Reade P, Wiesenfeld D. Referral patterns of patients with oral squamous cell carcinoma, Australia. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992 Jul;28B(1):23-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1422466?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1422466?tool=bestpractice.bmj.com)
80. Chiesa F, Sala L, Costa L, et al. Excision of oral leukoplakias by CO2 laser on an outpatient basis: a useful procedure for prevention and early detection of oral carcinomas. *Tumori*. 1986 Jun 30;72(3):307-12. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3739009?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3739009?tool=bestpractice.bmj.com)
81. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med*. 2007 May;36(5):262-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448135?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448135?tool=bestpractice.bmj.com)
82. Califano J, Westra WH, Meininger G, et al. Genetic progression and clonal relationship of recurrent premalignant head and neck lesions. *Clin Cancer Res*. 2000 Feb;6(2):347-52. [Texto completo \(http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/6/2/347\)](http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/6/2/347) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690509?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690509?tool=bestpractice.bmj.com)
83. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995 Aug;80(2):188-91. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552884?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7552884?tool=bestpractice.bmj.com)
84. Karabulut A, Reibel J, Therkildsen MH, et al. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 1995 May;24(5):198-200. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616457?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7616457?tool=bestpractice.bmj.com)
85. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH, et al. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2004 Feb;33(2):65-70. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720191?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14720191?tool=bestpractice.bmj.com)

86. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH Jr, et al. Reliability of histologic diagnosis of clinically normal intraoral tissue adjacent to clinically suspicious lesions in former upper aerodigestive tract cancer patients. *Oral Oncol.* 2005 May;41(5):489-96. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878753?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878753?tool=bestpractice.bmj.com)
87. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):229-39. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150633?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150633?tool=bestpractice.bmj.com)
88. Lathanasupkul P, Poomsawat S, Punyasingh J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence Int.* 2007 Sept;38(8):e448-55. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823667?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823667?tool=bestpractice.bmj.com)
89. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, et al. Oral epithelial dysplasia: recognition, grading and clinical significance. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1947-76. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34418233?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34418233?tool=bestpractice.bmj.com)
90. Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa: a discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol.* 2002 Feb;38(2):125-30. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854058?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11854058?tool=bestpractice.bmj.com)
91. Rethman M, Carpenter W, Cohen EE, et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc.* 2010 May;14(5):509-20. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436098?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20436098?tool=bestpractice.bmj.com)
92. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol.* 2009 Jan 30;1:5. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654034/?tool=pubmed\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654034/?tool=pubmed) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19284694?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19284694?tool=bestpractice.bmj.com)
93. Lingen MW, Abt E, Agrawal N, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2017 Oct;148(10):712-27;e10. [Texto completo \(https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(17\)30701-8/fulltext\)](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(17)30701-8/fulltext) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958308?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958308?tool=bestpractice.bmj.com)
94. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions: computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc.* 1999 Oct;130(10):1445-57. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570588?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10570588?tool=bestpractice.bmj.com)
95. Scheifele C, Schmidt-Westhausen A, Dietrich T, et al. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol.* 2004 Sept;40(8):824-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288838?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288838?tool=bestpractice.bmj.com)
96. Svirsky JA, Burns JC, Carpenter WM, et al. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. *Gen Dent.* 2002 Nov-Dec;50(6):500-3. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12572180?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12572180?tool=bestpractice.bmj.com)

97. Kosicki DM, Riva C, Pajarola GF, et al. Oral CDx brush biopsy - a tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma [in German]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2007;117(3):222-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425240?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425240?tool=bestpractice.bmj.com)
98. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, et al. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol.* 2004 Sept;40(8):829-34. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288839?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15288839?tool=bestpractice.bmj.com)
99. Remmerbach TW, Weidenbach H, Hemprich A, et al. Earliest detection of oral cancer using non-invasive brush biopsy including DNA-image-cytometry: report on four cases. *Anal Cell Pathol.* 2003;25(4):159-66. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501082?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501082?tool=bestpractice.bmj.com)
100. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative transepithelial brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Jun;61(6):674-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796875?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796875?tool=bestpractice.bmj.com)
101. Scheifele C, Schlechte H, Bethke G, et al. Detection of TP53-mutations in brush biopsies from oral leukoplakias [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002 Nov;6(6):410-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447653?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447653?tool=bestpractice.bmj.com)
102. Remmerbach TW, Mathes SN, Weidenbach H, et al. Noninvasive brush biopsy as an innovative tool for early detection of oral carcinomas [in German]. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004 Jul;8(4):229-36. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293118?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293118?tool=bestpractice.bmj.com)
103. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med.* 2004 Aug;33(7):398-404. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250831?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250831?tool=bestpractice.bmj.com)
104. Remmerbach TW, Weidenbach H, Muller C, et al. Diagnostic value of nucleolar organizer regions (AgNORs) in brush biopsies of suspicious lesions of the oral cavity. *Anal Cell Pathol.* 2003;25(3):139-46. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775918?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775918?tool=bestpractice.bmj.com)
105. Jayasinghe RD, Hettiarachchi PVKS, Amugoda D, et al. Validity of toluidine blue test as a diagnostic tool for high risk oral potentially malignant disorders - a multicentre study in Sri Lanka. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020 Oct-Dec;10(4):547-51. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7475265\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7475265) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32923360?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32923360?tool=bestpractice.bmj.com)
106. Swinson B, Jerjes W, El-Maaytah M, et al. Optical techniques in diagnosis of head and neck malignancy. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):221-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140566?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140566?tool=bestpractice.bmj.com)
107. Suhr MA, Hopper C, Jones L, et al. Optical biopsy systems for the diagnosis and monitoring of superficial cancer and precancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000 Dec;29(6):453-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202330?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11202330?tool=bestpractice.bmj.com)

108. Sharwani A, Jerjes W, Salih V, et al. Assessment of oral premalignancy using elastic scattering spectroscopy. *Oral Oncol.* 2006 Apr;42(4):343-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321565?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321565?tool=bestpractice.bmj.com)
109. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011 Aug;40(7):541-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615500?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615500?tool=bestpractice.bmj.com)
110. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* 2011 Apr;47(4):274-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396880?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21396880?tool=bestpractice.bmj.com)
111. Mendonca P, Sunny SP, Mohan U, et al. Non-invasive imaging of oral potentially malignant and malignant lesions: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2022 Jul;130:105877. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35617750?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35617750?tool=bestpractice.bmj.com)
112. Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: shedding light on an old problem. *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 15;12(22):6594-7. [Texto completo \(http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/12/22/6594\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/12/22/6594) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121876?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121876?tool=bestpractice.bmj.com)
113. Rosin MP, Cheng X, Poh C, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res.* 2000 Feb;6(2):357-62. [Texto completo \(http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/6/2/357\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/6/2/357) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690511?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690511?tool=bestpractice.bmj.com)
114. Oh ES, Laskin DM. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):424-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307587?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307587?tool=bestpractice.bmj.com)
115. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, et al. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dentist.* 2006 Jul-Aug;26(4):171-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927741?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16927741?tool=bestpractice.bmj.com)
116. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt.* 2006 Mar-Apr;11(2):024006. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674196?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16674196?tool=bestpractice.bmj.com)
117. Poh CF, Ng SP, Williams PM, et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):71-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983693?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983693?tool=bestpractice.bmj.com)
118. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, et al. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 15;12(22):6716-22. [Texto completo \(http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/12/22/6716\)](http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/12/22/6716) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121891?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17121891?tool=bestpractice.bmj.com)

119. Tatehara S, Sato T, Takebe Y, et al. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid with a novel compact system and chromaticity analysis for the detection of oral Ccancer and high-risk potentially malignant oral disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 23;12(7):1532. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321203\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321203) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35885438?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35885438?tool=bestpractice.bmj.com)
120. Zhang L, Cheung KJ Jr, Lam WL, et al. Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites: potential impact on staging and clinical management. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2148-55. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391596?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391596?tool=bestpractice.bmj.com)
121. de Vicente JC, Rodrigo JP, Rodriguez-Santamarta T, et al. Podoplanin expression in oral leukoplakia: tumorigenic role. *Oral Oncol*. 2013 Jun;49(6):598-603. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473850?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23473850?tool=bestpractice.bmj.com)
122. Patel V, Leethanakul C, Gutkind JS. New approaches to the understanding of the molecular basis of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001;12(1):55-63. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349962?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349962?tool=bestpractice.bmj.com)
123. Khanna R, Agarwal A, Khanna S, et al. S-phase fraction and DNA ploidy in oral leukoplakia. *ANZ J Surg*. 2010m Jul-Aug;80(7-8):548-51. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795971?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795971?tool=bestpractice.bmj.com)
124. Liu W, Zheng W, Xie J, et al. Identification of genes related to carcinogenesis of oral leukoplakia by oligo cancer microarray analysis. *Oncol Rep*. 2011 Jul;26(1):265-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523324?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523324?tool=bestpractice.bmj.com)
125. Sivadasan P, Gupta MK, Sathe G, et al. Salivary proteins from dysplastic leukoplakia and oral squamous cell carcinoma and their potential for early detection. *J Proteomics*. 2020 Feb 10;212:103574. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31706945?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31706945?tool=bestpractice.bmj.com)
126. Franzmann EJ, Donovan MJ. Effective early detection of oral cancer using a simple and inexpensive point of care device in oral rinses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Oct;18(10):837-44. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221559?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30221559?tool=bestpractice.bmj.com)
127. Goldoni R, Scolaro A, Boccalari E, et al. Malignancies and biosensors: a focus on oral cancer detection through salivary biomarkers. *Biosensors (Basel)*. 2021 Oct 15;11(10):396. [Texto completo \(https://www.mdpi.com/2079-6374/11/10/396\)](https://www.mdpi.com/2079-6374/11/10/396) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34677352?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34677352?tool=bestpractice.bmj.com)
128. Kramer IR. Oral leukoplakia. *J R Soc Med*. 1980 Nov;73(11):765-7. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1437947\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1437947) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7241431?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7241431?tool=bestpractice.bmj.com)
129. Pindborg JJ, Roed-Petersen B, Renstrup G. Role of smoking in floor of mouth leukoplakias. *J Oral Pathol*. 1972;1(1):22-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4626992?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4626992?tool=bestpractice.bmj.com)

130. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, et al. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1896-907. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34009718?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34009718?tool=bestpractice.bmj.com)

131. Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, et al. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15(6):e832-8. [Texto completo \(http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv15_i6_pe832.pdf\)](http://www.medicinaoral.com/pubmed/medoralv15_i6_pe832.pdf) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711115?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20711115?tool=bestpractice.bmj.com)

132. Cawson RA. Leukoplakia and oral cancer. *Proc R Soc Med*. 1969 Jun;62(6):610-4. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1811120\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1811120) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4895896?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4895896?tool=bestpractice.bmj.com)

133. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions-3.0 evidence level: a systematic review of systematic reviews. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1919-35. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616234?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33616234?tool=bestpractice.bmj.com)

134. Lopez-Labady J, Viallroel-Dorrego M, Gonzalez N, et al. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med*. 2007 Oct;36(9):524-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850434?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17850434?tool=bestpractice.bmj.com)

135. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, et al. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1989 Dec;121(6):727-41. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2611124?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2611124?tool=bestpractice.bmj.com)

136. Karjalainen TK, Tomich CE. A histopathologic study of oral mucosal lupus erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 May;67(5):547-54. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717152?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2717152?tool=bestpractice.bmj.com)

137. Serpico R, Pannone G, Santoro A, et al. Report of a case of discoid lupus erythematosus localized to the oral cavity: immunofluorescence findings. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007 Jul-Sept;20(3):651-3. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17880780?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17880780?tool=bestpractice.bmj.com)

138. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol*. 2002 Sept;38(6):521-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167428?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167428?tool=bestpractice.bmj.com)

139. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008 Feb;37(2):63-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197849?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18197849?tool=bestpractice.bmj.com)

140. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol*. 1998 Jul;34(4):270-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813722?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813722?tool=bestpractice.bmj.com)

141. Saito T, Sugiura C, Hirai A, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;30(1):49-53. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289621?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289621?tool=bestpractice.bmj.com)
142. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, et al. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009 Dec;31(12):1600-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455705?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19455705?tool=bestpractice.bmj.com)
143. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, et al. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med*. 2012 Oct;41(9):682-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697318?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697318?tool=bestpractice.bmj.com)
144. Sundberg J, Korytowska M, Holmberg E, et al. Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia - a prospective longitudinal multi-centre study. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225682. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897554\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6897554) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31810078?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31810078?tool=bestpractice.bmj.com)
145. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 29;(7):CD001829. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4\)](https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD001829.pub4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471845?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27471845?tool=bestpractice.bmj.com)
146. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006 May;42(5):461-74. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316774?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316774?tool=bestpractice.bmj.com)
147. Girard KR, Strahs GR, Chung B. Panorall verrucous dysplasia: report of a case treated with split-thickness skin graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980 Aug;50(2):124-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6994017?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6994017?tool=bestpractice.bmj.com)
148. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol*. 2011 Aug;47(8):732-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683646?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683646?tool=bestpractice.bmj.com)
149. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 1986 Dec 11;315(24):1501-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537787?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3537787?tool=bestpractice.bmj.com)
150. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997 Jul;33(4):231-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307711?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9307711?tool=bestpractice.bmj.com)
151. Stich HF, Hornby AP, Mathew B, et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. *Cancer Lett*. 1988 May;40(1):93-101. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370632?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3370632?tool=bestpractice.bmj.com)
152. Elad S, Epstein JB, von Bültzingslöwen I, et al. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review. Part II: miscellaneous agents. *Expert Opin Emerg*

- Drugs. 2011 Mar;16(1):183-202. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244328?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244328?tool=bestpractice.bmj.com)
-
153. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(2):147-60. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548621?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7548621?tool=bestpractice.bmj.com)
-
154. Scully C, Cawson RA. Potentially malignant oral lesions. *J Epidemiol Biostat*. 1996;1:3-12.
-
155. Chang JC, Distler SG, Kaplan AM. Tobacco smoke suppresses T cells but not antigen-presenting cells in the lung-associated lymph nodes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990 Mar 1;102(3):514-23. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315919?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2315919?tool=bestpractice.bmj.com)
-
156. Sciubba JJ, Helman JL. Current management strategies for verrucous hyperkeratosis and verrucous carcinoma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013 Feb;25(1):77-82. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399397?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399397?tool=bestpractice.bmj.com)
-
157. Feller L, Lemmer J. Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review. *Int J Dent*. 2012;2012:540561. [Texto completo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299253\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299253) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505902?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505902?tool=bestpractice.bmj.com)
-
158. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011 Oct;40(9):677-83. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762430?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762430?tool=bestpractice.bmj.com)
-
159. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis of the last 5 years. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1881-95. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33606345?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33606345?tool=bestpractice.bmj.com)
-

Imagens



Figura 1: Leucoplasia homogênea

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Figura 2: Leucoplasia salpicada

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Figura 3: Leucoplasia verrucosa proliferativa

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



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

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Figura 5: Leucoplasia por Candida

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Figura 6: Leucoplasia pilosa oral

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

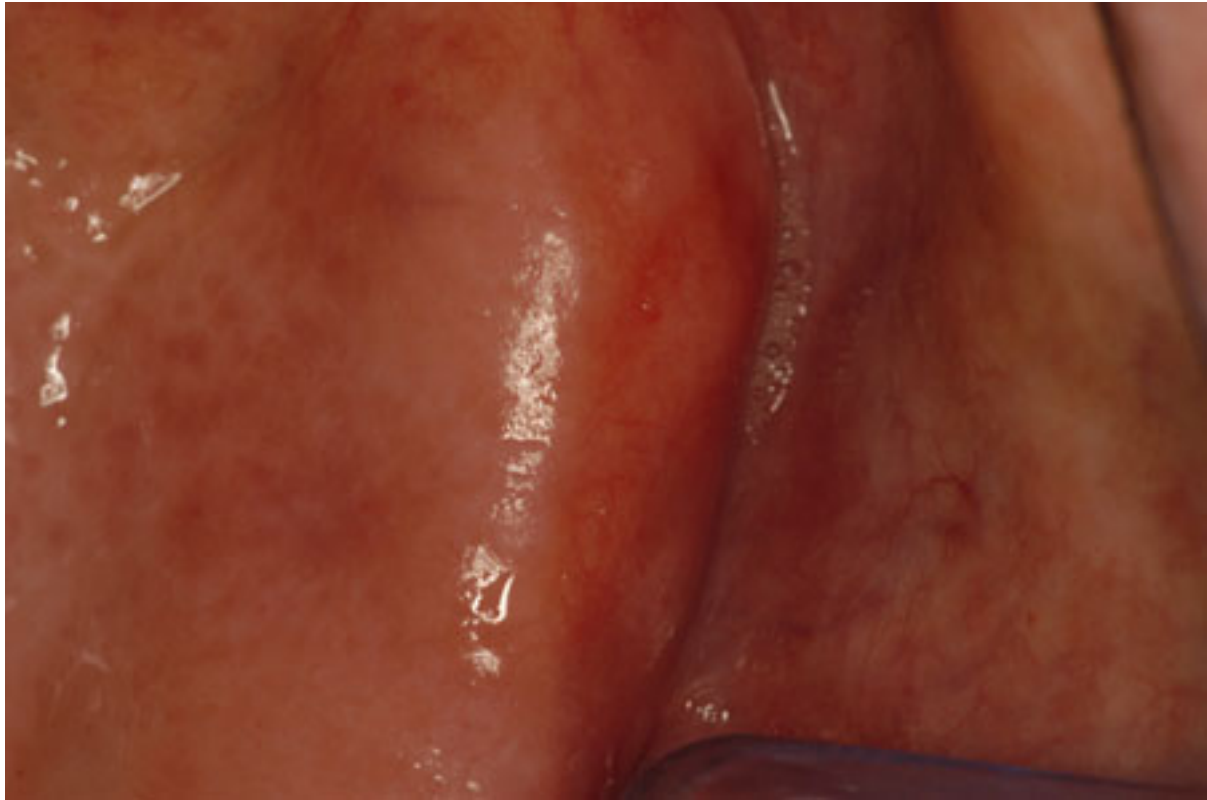


Figura 7: Eritroplasia

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

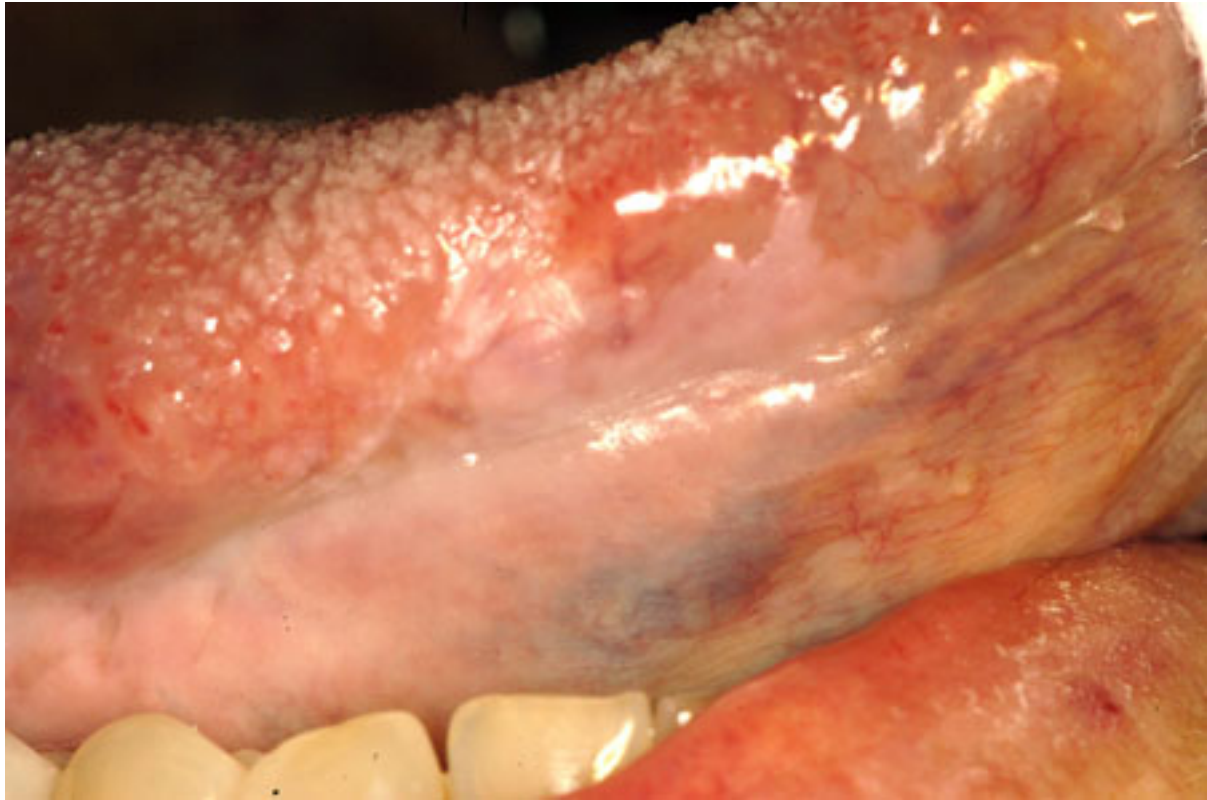


Figura 8: Leucoplasia sublingual

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão



Figura 9: Mastigação de lábios/bochechas

Cortesia do Dr. James Sciubba; usado com permissão

Inflammatory (infective)	Candidiasis Hairy leukoplakia Syphilitic mucous patches and keratosis Koplik's spots (measles) Papillomas Reiter's disease
Inflammatory (non-infective)	Lichen planus Lupus erythematosus
Neoplastic and possibly pre-neoplastic	Leukoplakia Keratosis Carcinoma
Developmental/ inherited	Leukoedema Fordyce's spots White sponge naevus Focal palmoplantar and oral mucosa hyperkeratosis syndrome Darier's disease Pachyonychia congenita Dyskeratosis congenita
Other	Cheek-biting Leukoedema Materia alba (debris) Burns Skin grafts Scars Verruciform xanthoma

Figura 10: Causas das lesões orais brancas

Criado pela equipe do BMJ Knowledge Centre

Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Saman Warnakulasuriya, DSc, BDS, PhD

Emeritus Professor

Dental Institute at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, Department of Oral Medicine, King's College London, London, UK

Declarações: SW is an author of several references cited in this topic.

// Agradecimentos:

Professor Saman Warnakulasuriya would like to gratefully acknowledge Dr James Sciubba and the late Professor Crispian Scully for their contributions to this topic.

Declarações: JS is an author of some references cited in this topic.

// Pares revisores:

Finn Praetorius, DDS

Oral Pathologist

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

Declarações: FP declares that he has no competing interests.

Isaac Van der Waal, DDS, PhD

Professor and Head

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

Declarações: IVdW declares that he has no competing interests.

Michael Huber, DDS

Associate Professor

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

Declarações: MH declares that he has no competing interests.