

**Análise histopatológica das lâminas com diagnóstico de leucoplasia arquivadas no  
Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal  
de Goiás**

Lívia Souza de Castro, Maria de Fátima Nunes, Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler,  
Rejane Faria Ribeiro-Rotta

Universidade Federal de Goiás - Faculdade de Odontologia  
[liviacaastro\\_07@hotmail.com](mailto:liviacaastro_07@hotmail.com)  
[rejanefrr@gmail.com](mailto:rejanefrr@gmail.com)

PALAVRAS-CHAVE: Leucoplasia, displasia epitelial oral.

Revisado pelo orientador.

Orientanda: Lívia Souza de Castro (Aluna de Graduação, Faculdade de Odontologia - Universidade Federal de Goiás – UFG)

Orientadora: Rejane Faria Ribeiro-Rotta (Professora Associada, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Goiás – UFG)

## 1. INTRODUÇÃO

As desordens potencialmente malignas da cavidade bucal são constituídas por epitélio de revestimento morfológicamente alterado com maior risco de transformação maligna. Destas, a leucoplasia é a mais freqüente, representando um termo clínico, sem conotação histológica, definido pela OMS desde 1978 como uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clínica ou histologicamente como qualquer outra lesão (GABRIEL *et. al.*, 2004; NEVILLE e DAY, 2002; WARNAKULASURIYA, JOHNSON e VAN DER WALL, 2007; ÁLVAREZ *et. al.*, 2010; VAN DER WALL *et. al.*, 1997; SCULLY *et. al.*, 2008). A ocorrência da leucoplasia tende a aumentar com a idade, sendo maior no gênero masculino. Os sítios anatômicos mais acometidos são mucosa jugal, mucosa alveolar e lábio inferior, sendo que lesões em soalho bucal e borda lateral de língua têm sido associadas a risco aumentado de desenvolver alterações displásicas (NEVILLE e DAY, 2002; ÁLVAREZ *et. al.*, 2010). Exposição a carcinógenos exógenos presentes no tabaco tem sido apontada como principal fator de risco para o desenvolvimento destas alterações (RODRIGUES *et. al.*, 2000; KAO *et. al.*, 2009). Cerca de 80% das leucoplasias não apresentam evidência de displasia, porém aproximadamente 1 a 6% exibem graus variados de displasia, podendo até mesmo sofrer transformação maligna (VAN DER WALL *et. al.*, 1997; KAO *et. al.*, 2009).

Displasia epitelial oral (DEO) representa o fenótipo morfológico dos diferentes passos na progressão de um tecido normal a neoplásico. A avaliação do grau de displasia é o mais importante indicador de prognóstico destas lesões, pois auxilia no entendimento do comportamento biológico e orienta a conduta clínica (KUJAN *et. al.*, 2006; LIU *et. al.*, 2010). Porém, nas desordens com potencial de transformação maligna é sempre um desafio avaliar o grau de displasia devido à subjetividade dos critérios de diagnóstico disponíveis atualmente. Por se tratar de um processo de progressão biológica dos tecidos, as displasias apresentam limites imprecisos, o que possibilita grande variação durante sua avaliação (ABBEY *et. al.*, 1995; WARNAKULASURIYA *et. al.*, 2008; KUJAN *et. al.*, 2006; VAN DER WALL *et. al.*, 1997).

Em 2005 a OMS classificou a displasia epitelial em hiperplasia, displasia leve, moderada, severa e carcinoma *in situ*, de acordo com a presença e severidade de alterações citológicas e estruturais no tecido afetado (Tabela 1), sendo esta classificação utilizada ainda hoje como rotina (BARNES *et. al.*, 2005, WARNAKULASURIYA *et. al.*, 2008).

Muitos estudos têm mostrado que o carcinoma de células escamosas é precedido por desordens potencialmente malignas, as quais podem ser detectadas clinicamente através de exames de rotina possibilitando, assim, o diagnóstico precoce (NEVILLE e DAY 2002; KAO *et. al.*, 2009). Porém, ainda não foi encontrada uma clara correlação entre os achados clínicos e o diagnóstico histopatológico destas lesões, já que alterações clinicamente semelhantes podem ter aspectos histológicos diferentes (ÁLVAREZ *et. al.*, 2010).

Os objetivos deste estudo foram de avaliar a frequência e grau de DEO em amostras de tecidos com diagnóstico clínico de leucoplasia e de correlacionar o grau de displasia com os aspectos clínicos observados, visando contribuir para o estabelecimento de condutas mais precisas no manejo clínico destas lesões.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Casuística**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer do Estado de Goiás - Hospital Araújo Jorge, estando registrado sob o número 015/2010, e os sujeitos envolvidos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os procedimentos realizados obedeceram aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Este estudo é do tipo observacional, transversal e retrospectivo. Inicialmente, foi realizado um levantamento de 5466 prontuários provenientes do Centro Goiano de Doenças da Boca (CGDB) no período de 1998 a 2010. Foram selecionados 73 casos com diagnóstico clínico de leucoplasia, incluindo indivíduos de ambos os gêneros, diferentes grupos étnicos e faixas etárias. Destes, 32 possuíam diagnóstico clínico confirmado por meio de exame histopatológico, os quais compõem a amostra do presente estudo. As lâminas contendo fragmentos do tecido encontram-se arquivadas no Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás.

Todos os pacientes selecionados foram chamados para consultas de retorno e acompanhamento no referido centro e, após exame clínico, os casos com recidiva ou persistência da lesão foram submetidos à nova biópsia.

## 2.2. Análise Histológica

As lâminas coradas pelo método de Hematoxilina e Eosina (HE) selecionadas foram submetidas à revisão microscópica para avaliar a presença e o grau de DEO. A avaliação foi realizada por um mesmo patologista previamente calibrado e treinado. Para não influenciar na classificação, não foram fornecidos ao examinador dados clínicos sobre os casos.

As lâminas foram avaliadas microscopicamente seguindo os critérios da OMS 2005 (Tabela 1). A classificação da DEO foi realizada utilizando-se o sistema OMS (2005), conforme descrito na Tabela 2.

## 2.3. Parâmetros Clínicos

Para estabelecer a correlação entre os aspectos clínicos e a ocorrência e grau de severidade das DEO, foram obtidos dados sobre gênero, idade, história de tabagismo e etilismo e sítio anatômico com base nas informações contidas nos prontuários arquivados no CGDB.

Tabela 1. Critérios citológicos e estruturais para análise das DEO (OMS 2005).

Critérios Citológicos	Critérios Estruturais
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteração no tamanho e forma do núcleo;</li><li>• Alteração no tamanho e forma das células;</li><li>• Aumento da proporção núcleo-citoplasma;</li><li>• Aumento no tamanho do núcleo;</li><li>• Figuras mitóticas atípicas;</li><li>• Hiperchromatismo;</li><li>• Aumento no número e tamanho dos nucléolos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estratificação epitelial irregular;</li><li>• Perda da polaridade das células basais;</li><li>• Cristas epiteliais bulbosas ou em forma de gota;</li><li>• Aumento de figuras mitóticas;</li><li>• Mitoses superficiais atípicas;</li><li>• Ceratinização prematura de células individuais;</li><li>• Pérolas de ceratina ou epiteliais.</li></ul>

Tabela 2. Classificação da DEO (OMS 2005).

<b>Graus da DEO</b>	<b>Características observadas</b>
Hiperplasia	Aumento no número de células com estratificação regular e ausência de atipias celulares.
Displasia leve	Mudanças estruturais limitadas ao terço inferior do epitélio, acompanhadas por mínimas atipias citológicas.
Displasia moderada	Alterações no terço médio e maior grau de atipia citológica.
Displasia severa	Mais que dois terços do epitélio com alterações estruturais e atipias celulares
Carcinoma <i>in situ</i>	Alterações estruturais em quase toda ou em toda a espessura do epitélio e presença de severa atipia celular.

#### **2.4. Análise Estatística**

A análise estatística foi realizada através do *software SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences)* 17. O teste Qui quadrado foi utilizado para avaliar a correlação entre as variáveis estudadas, adotando-se 5% de significância, com um p-valor menor do que 0,05 indicando associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

### **3. RESULTADOS**

A amostra do presente estudo constitui-se 32 lâminas histológicas com diagnóstico de leucoplasia. A Tabela 3 apresenta os dados de caracterização da amostra e frequência de envolvimento dos diferentes sítios anatômicos.

A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico foi de 50,0 anos, variando entre 31 e 79 anos. Neste estudo, a leucoplasia foi mais frequente nas mulheres, correspondendo a 53,1% dos casos. Dentre os participantes, 40,6% declararam etnia parda. A mucosa jugal foi o principal sítio anatômico acometido representando 34,4% dos casos, seguida pela língua (18,7%) e gengiva (15,6%).

Tabela 3. Dados demográficos e frequência de envolvimento dos sítios anatômicos.

Variáveis		N(%)	Total
Gênero	Feminino	17 (53,1%)	32 (100,0%)
	Masculino	15 (46,9%)	
Etnia	Pardo	13 (40,6%)	32 (100,0%)
	Amarelo	12 (37,5%)	
	Branco	6 (18,8%)	
	Negro	1 (3,1%)	
Sítio Anatômico	Mucosa jugal	11(34,4%)	32 (100,0%)
	Língua	6 (18,7%)	
	Gengiva	5(15,6%)	
	Trígono retromolar	3 (9,4%)	
	Rebordo alveolar	2 (6,3%)	
	Palato duro	2 (6,3%)	
	Pilar amigdaliano	1(3,1%)	
	Soalho bucal	1(3,1%)	
	Palato mole	1(3,1%)	

Considerando-se o aspecto histopatológico (Tabela 4), observou-se que 40,7% das lesões possuíam algum grau de DEO, sendo que 59,3% possuíam hiperplasia; 25% displasia leve; 9,4% moderada e 6,3% severa. Não foi evidenciado nenhum caso de carcinoma *in situ* na amostra.

Tabela 4. Grau de DEO de acordo com critérios da OMS (2005).

	Grau de DEO	Frequência (%)
Displasia epitelial oral	Hiperplasia	19 (59,3%)
	Displasia leve	8 (25,0%)
	Displasia moderada	3 (9,4%)
	Displasia severa	2 (6,3%)

Não foi observada correlação significativa entre os parâmetros clínico-demográficos, história do uso do tabaco e consumo de álcool e frequência e grau de DEO (Tabela 5).

Os sítios anatômicos que apresentaram maior frequência de DEO foram mucosa jugal (38,4%) e língua (30,8%), sendo os graus moderado e severo observados predominantemente em língua (15,4%), enquanto a displasia leve foi mais comum em mucosa jugal (30,7%). Tabagistas representaram 84,6% dos casos com algum grau de DEO, enquanto 30,7% eram etilistas.

Tabela 5. Distribuição das variáveis clínicas e fatores de risco com a presença e grau de severidade de DEO (OMS 2005).

Variáveis		Graus de displasia				Total	X <sup>2</sup>
		Hiperplasia	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa		
Gênero	Feminino	10	4	2	1	17	0,967
	Masculino	9	4	1	1	15	
Etnia	Pardo	8	3	1	1	13	0,866
	Amarelo	8	2	1	1	12	
	Branco	3	2	1	0	6	
	Negro	0	1	0	0	1	
Sítio Anatômico	Mucosa jugal	6	4	1	0	11	0,301
	Língua	2	2	0	2	6	
	Gengiva	3	1	1	0	5	
	Trígono retromolar	3	0	0	0	3	
	Rebordo alveolar	2	0	0	0	2	
	Palato duro	2	0	0	0	2	
	Soalho bucal	1	0	0	0	1	
	Palato mole	0	1	0	0	1	
	Pilar amigdaliano	0	0	1	0	1	
Tabaco	Sim	13	7	3	1	24	0,428
	Não	6	1	0	1	8	
Álcool	Não	14	3	2	2	21	0,540
	Sim	3	3	1	0	7	
	Sem informação	2	2	0	0	4	

#### 4. DISCUSSÃO

Nos últimos anos o interesse mundial pelas leucoplasias orais tem aumentado devido ao seu potencial de transformação maligna. Segundo Kao (2009) cerca de 80% das leucoplasias não possuem evidência de alterações displásicas durante a investigação histológica, não apresentando risco de transformação maligna. No entanto, a realização de biópsia incisional nos sítios clínicos suspeitos é indicada com a finalidade de identificar a ocorrência de displasia e sua severidade. A determinação da ocorrência e severidade da DEO pode variar de acordo com aspectos subjetivos relacionados ao patologista. Diante disso, é importante que os profissionais sejam capazes de identificar as lesões leucoplásicas suspeitas, possibilitando assim o diagnóstico precoce e tratamento adequado.

Este estudo reforça a ocorrência das leucoplasias na quinta década de vida, porém foi ligeiramente mais comum no gênero feminino, diferente de estudos anteriores (JABER *et. al.*, 2003; NEVILLE *et. al.*, 2004; GABRIEL *et. al.*, 2004; WALDRON *et. al.*, 1975; ÁLVAREZ *et. al.*, 2009; LIU *et. al.*, 2010;). A maior parte dos casos é de etnia parda, o que pode refletir um padrão de referência ao invés de uma predileção étnica. Os principais sítios anatômicos acometidos foram mucosa jugal (34,4%) e língua (18,7%), o que corrobora com estudos anteriores (WALDRON *et. al.*, 1975; NEVILLE *et. al.*, 2004; ÁLVAREZ *et. al.*, 2009).

A DEO foi diagnosticada em 40,7% dos casos, sendo, predominantemente, displasia em grau leve, dado este que foi representativamente inferior ao encontrado em trabalhos anteriores que correlacionam a leucoplasia com alterações histológicas sugestivas de displasia. Segundo estudo feito por Rodrigues (2000), observou-se DEO em 53,5% das lesões pesquisadas e em estudo feito por Vedtofte (1987) essa porcentagem aumentou para 57%. Este fato pode ser explicado pelo tamanho da amostra analisada.

O grande número de mulheres apresentando DEO (53,8%) pode estar relacionado às características da amostra inicial, que é predominantemente composta por mulheres, e pela alteração dos hábitos de vida e fatores de risco, tais como etilismo e tabagismo, os quais vêm se tornando mais comuns entre as mulheres.

A DEO foi mais freqüente em lesões localizadas em mucosa jugal (38,4%) e em língua (30,8%), o que condiz com informações de estudos anteriores (NEVILLE e DAY, 2002; JABER *et. al.*, 2003; ÁLVAREZ *et. al.*, 2010), porém, assim como o observado por Liu em seu estudo em 2010, não houve diferença significativa entre os sítios anatômicos acometidos e o grau de DEO. Dentre os nove sítios anatômicos considerados neste estudo, os menos afetados foram palato mole e pilar amigdaliano. Segundo Jaber (2003) o sítio de ocorrência da DEO pode ser influenciado por hábitos culturais relacionados às diferentes formas de uso do tabaco. Graus mais severos de displasia, e conseqüentemente maior risco de transformação maligna, foram encontrados nas lesões em língua (15,38%), enquanto a displasia leve foi mais freqüente em lesões na mucosa jugal. No entanto, graus variados de DEO têm sido observados em diferentes sítios anatômicos (NEVILLE *et. al.*, 2004; LIU *et. al.*, 2010; JABER *et. al.*, 2003).

Apesar do grande número de estudos existentes que objetivam verificar a relação de fatores de risco e DEO, os resultados alcançados ainda são controversos. Neste contexto, observou-se que a maioria dos casos (84,6%) com alterações displásicas ocorreu em tabagistas, o que corrobora o estudo de Morse (1996), porém essa tendência de exposição-resposta não foi estatisticamente significativa. Em relação ao consumo de álcool pouco pode ser concluído em virtude de grande parte dos prontuários não conterem as informações sobre etilismo requeridas no presente estudo.

Em virtude da subjetividade dos critérios de diagnóstico clínico e histopatológico das alterações displásicas, muitas pesquisas vêm sendo desenvolvidas nos últimos anos visando descobrir marcadores moleculares capazes de indicar o risco de transformação maligna do epitélio alterado e prever o seu comportamento ao longo do tempo. Porém, tais estudos são recentes e ainda não foram capazes de substituir a convencional análise histopatológica, o que torna necessário incentivo nesta área para fornecer melhores subsídios para o diagnóstico e avaliação prognóstica destas lesões (BUAJEED *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 1999).

Estudos anteriores estimaram que a taxa anual de transformação maligna das leucoplasias orais é de 1,36%, podendo sofrer variações de acordo com áreas geográficas e diferentes populações. O percentual de transformação maligna das displasias pode variar entre 0,6 a 12% em diferentes estudos, devendo ser consideradas as características socioculturais da

população estuda ((LIU *et. al.*, 2010; GABRIEL *et. al.*, 2004). Sabe-se, porém, que estas alterações são dinâmicas e guiadas por múltiplas alterações em genes que regulam o ciclo celular. Portanto, deve-se considerar que nem todas as lesões que apresentam alterações displásicas irão progredir para o processo de malignização, e que é possível observar DEO em diferentes momentos da avaliação clínica. Portanto, é preciso considerar que os dados relativos ao potencial de transformação maligna das leucoplasias estejam subestimados, em função da dificuldade de acompanhar, a longo prazo, os portadores desta lesão.

Diante disso, é mandatório que as leucoplasias sejam biopsiadas e acompanhadas periodicamente, buscando-se diagnosticar precocemente as eventuais mudanças no seu comportamento clínico e histológico (RODRIGUES *et. al.*, 2000).

## 5. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude da capacidade de transformação maligna das leucoplasias orais torna-se necessário acompanhamento periódico, realização de exame anatomopatológico e análise de aspectos relacionados à idade, sítio anatômico e fatores de risco para estabelecer o diagnóstico definitivo e determinar o prognóstico destas lesões, contribuindo assim para a escolha da adequada opção terapêutica. Além disso, é necessário que os cirurgiões-dentistas, como profissionais de saúde, reconhecem o importante papel desta profissão na triagem e detecção do câncer bucal, possibilitando, assim, o diagnóstico precoce.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBEY, L. M.; KAUGARS, G. E.; GUNSOLLEY, J. C.; BURNS, J. C.; PAGE, D. G.; SVIRSKY, J. A.; EISENBERG, E.; KRUTCHKOFF, D. J.; CUSHING, M. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 80, p. 188-191, 1995.

ÁLVAREZ, R. V.; GONZÁLEZ, F. F.; VILA, P. G. R.; LÓPEZ, D. R.; GARCÍA, D. G.; REY, J. M. G. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral Leukoplakia in 54 patients. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 15, n. 6, p. 832-838, 2009.

BARNES, L.; EVESON, J.; REICHART, P.; SIDRANSKY, D.; **World Health Organization of tumours. Pathology and genetics of tumours of the head and neck.** Lyon: IARC Press; 2005.

BUAJEEB, W.; POOMSAWAT S.; PUNYASINGH J.; SANGUANSIN S. Expression of p16 in oral cancer and premalignant lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 38, p. 104-108, 2009.

CHEN, Q. M.; LUO G.; LI B. Q.; SAMARANAYAK L. P. Expression of p16 and CDK4 in oral premalignant lesion and oral squamous cell carcinomas: a semi quantitative a immunohistochemical study. **J Oral Pathol Med.**, v. 28, p. 158-164, 1999.

GABRIEL, J. G.; CHERUBIN, K.; YURGEL, L. S.; FIGUEIREDO, M. A. Z. de. Considerações gerais e abordagem clínica da leucoplasia oral. **RBPO**, v. 3, n. 4, p. 187-194, Out./ Dez. 2004.

JABER, M. A.; PORTER, S. R.; SPEIGHT, P.; EVESON, J. W.; SCULLY, C. Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. **Oral Oncology**, v. 39, p. 589-596, 2003.

KAO, S. Y.; CHU, Y. W.; CHEN, Y. W.; CHANG, K.W.; LIU, T. Y. Detection and Screening of Oral Cancer and Pre-cancerous lesions. **J Chin Med Assoc**, v. 72, n. 5, p. 227-233, Mai. 2009.

KUJAN, O.; OLIVER, R. J.; KHATTAB, A.; ROBERTS, S. A.; THAKKER, N.; SLOAN, P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncology**, v. 42, p. 987-993, 2006.

LIU, W.; WANG, Y. F.; ZHOU, H. W.; SHI, P.; ZHOU, Z. T.; TANG, G. Y. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. **BMC Cancer**, v. 10, n. 685, p. 1-6, 2010.

MORSE, D. E.; KATZ, R.V.; PENDRYS, D. G; HOLFORD, T. R.; KRUTCHKOFF, D. J.; EISENBERG, E.; KOSIS, B.; MAYNE, S.T. Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 5, p. 769-777, Out. 1996.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2ª. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 304-372, 2004.

NEVILLE, B. W.; DAY, T. A. Oral Cancer and Precancerous Lesions. **CA Cancer J Clin**, v. 52, p. 195-215, 2002.

RODRIGUES, T. L. C.; COSTA, L. J.; SAMPAIO, M. C. C.; RODRIGUES, F. G.; COSTA, A. L. L. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. **Pesqui Odontol Bras**, v. 14, n. 4, p. 357-361, Out./ Dez., 2000.

SCULLY, C.; BAGAN, J. V.; HOPPER, C.; EPSTEIN, J. B. Oral cancer: Current and future diagnostic techniques. **American Journal of Dentistry**, v. 21, n. 4, p. 199-209, Aug. 2008.

VEDTOFTE, P.; HOLMSTRUP, P.; HJORTING-HANSEN, E.; PINDBORG, J. J. Surgical treatment of premalignant lesions of oral mucosa. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 16, n. 6, p. 656-664, Dez. 1987.

WALDRON, C.; SHAFERD, W. G. A Clinicopathologic Study 3256 Oral Leukoplakias. **Cancer**, n. 4, v. 36, p. 1386-1392, Out. 1975.

WALL, V. D.; SCHEPMAN, K. P.; van der MEIJ, E. H.; SMEELE, L. E. Oral leukoplakia: a Clinicopathological review. **Oral Oncology**, v. 33, n. 5, p. 291-301, 1997.

WARNAKULASURIYA, S.; NEWELL, W. J.; WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med**, v. 36, p. 575-580, 2007.

WARNAKULASURIYA, S.; REIBEL, J.; BOUQUOT, J.; DABELSTEEN, E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **J Oral Pathol Med**, v. 37, p. 127-133, 2008.