

Diagnóstico diferencial e manejo da leucoplasia bucal — caso clínico: acompanhamento de 4 anos

*Oral leukoplakia differential diagnosis and management
— case report: accompaniment of 4 years*

Caroline GÓES ¹

Bárbara WEYLL ¹

Viviane Almeida SARMENTO ²

Luciana Maria Pedreira RAMALHO ²

RESUMO

A leucoplasia é a lesão cancerizável mais prevalente na cavidade bucal. Seu diagnóstico é eminentemente clínico e baseia-se na exclusão de outras lesões brancas. Devido ao potencial de transformação maligna, os pacientes devem ser orientados quanto à importância da remoção dos fatores de risco e à necessidade de acompanhamento constante. A coloração com o azul de toluidina é um instrumento complementar para o acompanhamento de lesões cancerizáveis, auxiliando na escolha do melhor momento para a realização da biópsia e sitio onde deve ser realizada. Neste artigo, descreve-se um caso de leucoplasia bucal com acompanhamento de quatro anos ressaltando a importância do diagnóstico diferencial, utilização da coloração com o azul de toluidina e preservação do caso.

Termos de indexação: leucoplasia bucal; cloreto de tolônio; transformação celular neoplásica.

¹ Mestranda em Clínica Odontológica. Universidade Federal da Bahia. Avenida Araújo Pinho, 62, Canela, 40110-912, Salvador, BA, Brasil. Correspondência para / *Correspondence to:* C. Góes.

² Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia. Salvador, BA, Brasil.

ABSTRACT

Leukoplakia is the most prevalent precancerous lesion of the oral cavity. Its diagnosis is mainly clinical and based on the exclusion of others white patches. Because of the malignant potential, patients must be instructed of the importance to remove risk factors and to be followed for a lifetime. The toluidine blue dye is a complementar tool for the follow up of these patches, and helps to choice the best area to carry out incisional biopsy. This article describes an oral leukoplakia case with four years follow up, standing out the importance of differential diagnosis, the use of toluidine blue dye and case following.

Indexing terms: oral leukoplakia; tolouium chloride; cell transformation neoplastic.

INTRODUÇÃO

O termo leucoplasia foi primeiramente usado por Schwimmer em 1877 para descrever uma lesão branca na língua¹. Em 1978, a leucoplasia foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como mancha ou placa branca, que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como qualquer outra doença^{1,2}. Desta forma, a definição de leucoplasia é eminentemente clínica e seu diagnóstico ocorre por exclusão de outras lesões, visto que esta não apresenta características histopatológicas específicas. Assim, o diagnóstico diferencial é muito importante e deve ser realizado principalmente com lesões como líquen plano, morsicatio (mordida crônica da bochecha), ceratose friccional, ceratose da bolsa de tabaco, estomatite nicotínica, leucoedema, candidíase leucoplásica e nevo branco esponjoso³.

Clinicamente, a leucoplasia pode ter diversos aspectos. As lesões iniciais apresentam-se como placas branco-acinzentadas, levemente elevadas que podem estar bem delimitadas ou gradualmente misturar-se com o tecido adjacente normal¹. Com o tempo, podem apresentar alterações na superfície como fissuras, aspecto nodular ou verrucoso. Existe uma variante incomum da leucoplasia denominada leucoplasia verrucosa proliferativa que apresenta placas ceratóticas com projeções rugosas na superfície, geralmente envolvendo várias regiões da mucosa. Este subtipo tem elevada taxa de recorrência e maior potencial para transformação maligna^{1,3,4}.

As leucoplasias classificam-se em dois tipos: homogênea e não-homogênea. O tipo homogêneo é caracterizado pela presença de lesão predominantemente branca, de superfície plana, fina, que pode exibir fendas superficiais com aspec-

to liso, enrugado ou corrugado, e textura consistente. Já o tipo não-homogêneo é caracterizado por uma lesão predominantemente branca ou branco-avermelhada, que pode ter superfície irregular, nodular ou exofítica^{2,5}. Estudos têm mostrado que leucoplasias não-homogêneas apresentam características histopatológicas de displasia epitelial severa ou mesmo carcinoma invasivo diferente do tipo homogêneo que demonstra, geralmente, alterações celulares discretas. Desta forma, acredita-se que o aspecto clínico pode ter relação com as características histopatológicas².

Diversos tratamentos vêm sendo empregados para as lesões leucoplásicas entre os quais se encontra a excisão cirúrgica através do emprego de diferentes técnicas (criocirurgia, laser de CO₂, eletrocoagulação)^{5,6}, a terapia fotodinâmica⁷ ou, ainda, a utilização de terapia medicamentosa⁸⁻¹⁰. Outros autores acreditam que para indivíduos tabagistas, porém jovens e saudáveis a supressão do uso dos produtos do tabaco por seis semanas, levaria a remissão clínica da maioria das lesões leucoplásicas, sugerindo-se, ainda uma forte associação entre leucoplasia em adultos jovens e a inalação da fumaça¹¹.

Sieron *et al.*⁷ estudaram a ação da terapia fotodinâmica utilizando a aplicação tópica do ácido aminolevulínico a 10% em 12 pacientes portadores de leucoplasias bucais e, após o período de proervação de 4 a 34 meses, houve apenas uma recorrência aos seis meses, sugerindo-se, portanto, a efetividade da terapia sendo essa de boa tolerância, com excelente efeito cosmético, além de não haver perigo de acúmulo de toxicidade.

Singh *et al.*¹⁰ avaliaram a eficácia do licopeno no tratamento da leucoplasia bucal e compararam o licopeno em duas diferentes doses (4mg e 8mg) com o placebo. Eles constataram que os pacientes que receberam o licopeno, em ambas as

doses, apresentaram melhor resposta ao tratamento quando comparado ao grupo do placebo e que a dose de 8 mg se mostrou mais eficaz uma vez que apresentou maior capacidade de reversão da displasia. O uso tópico do calcipotriol e da tretinoína, também, se mostrou bastante efetivo no tratamento da leucoplasia, levando a redução da lesão em 80% dos casos, e não houve qualquer reação adversa às drogas⁸. Silva *et al.*¹² observaram regressão da lesão de leucoplasia com o uso de betacaroteno, que apresenta propriedades imunorreguladoras e papel antioxidante.

van der Hem *et al.*⁶ trataram um grupo de 200 pacientes com 282 leucoplasias bucais através da vaporização pelo laser de CO² em um período de 25 anos. Duzentos e cinquenta e uma leucoplasias (89%) não apresentaram recorrência; em 28 (9,9%) foram observadas a recorrência que ocorreu no período de 87 meses após o tratamento que foi confirmada pela biópsia, a qual mostrou maior grau de displasia do que a lesão anteriormente tratada e em três casos (1,1%) havia a presença do carcinoma espinocelular. Das 28 recorrências, 12 pacientes eram fumantes e em 13 a lesão estava localizada na língua e no assoalho de boca. Os autores sugeriram que o laser de CO², no tratamento da leucoplasia bucal, promoveria um melhor pós-operatório e sem aumento significativo no número de recorrências.

A coloração com o azul de toluidina é um importante instrumento complementar para julgamento clínico. Deve ser utilizado rotineiramente como um método para auxiliar a escolha do melhor sítio de biópsia e para acompanhamento de lesões cancerizáveis¹⁵. Sabe-se que células malignas ou atípicas apresentam um maior conteúdo de material genético e como o corante azul de toluidina tem afinidade por material nuclear com alto conteúdo de DNA ou RNA, áreas que apresentam estas alterações têm a capacidade de reter maior quantidade do corante¹⁵⁻¹⁶. Gandolfo *et al.*¹⁶ ao avaliarem a distribuição intra e extra epitelial do azul de toluidina, na profundidade de penetração e na percepção nuclear e extra-nuclear de 18 lesões observaram que nenhuma lesão maligna apresentou coloração clara pelo azul de toluidina e essa coloração não foi significativamente relacionada com qualquer parâmetro tecidual e celular considerado, ao contrário da coloração mais escura. Diante desses resultados, os autores sugeriram que a coloração escura do teste com o azul de toluidina demonstrou um resultado positivo-verdadeiro e mostrou que a intensidade da coloração está relacionada à severidade da lesão.

A marcação com o azul de toluidina pode apresentar um falso-positivo em condições de trauma ou inflamação, portanto uma nova coloração deve ser realizada após 2 semanas e o número de falso-positivos torna-se menor do que 10%^{14,15}.

CASO CLÍNICO

A paciente ZAJ, 61 anos, gênero feminino, melano-derma, compareceu ao serviço de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia (FOUFBA) em janeiro de 2002, encaminhada pelo Serviço de Dermatologia Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), com a queixa principal de “ferida na boca”. Ao exame clínico, observou-se a presença de lesão ulcerada, de fundo granulomatoso, indolor, na região retrocomissural da mucosa jugal, à direita. A paciente trazia consigo o laudo anátomo-patológico (AP) de biópsia realizada na referida região no HUPES, que apresentava como resultado hiperplasia pseudo epiteliomatosa. A mesma relatou ser fumante há mais de 40 anos, consumindo em média 10 cigarros por dia, e que fazia ingestão regular de bebida alcoólica destilada (“cachaça”). Recomendou-se que a mesma cessasse o hábito de fumar e de ingerir bebida alcoólica. As suspeitas clínicas iniciais foram de infecção fúngica profunda, carcinoma espinocelular e candidíase leucoplásica (Figura 1).

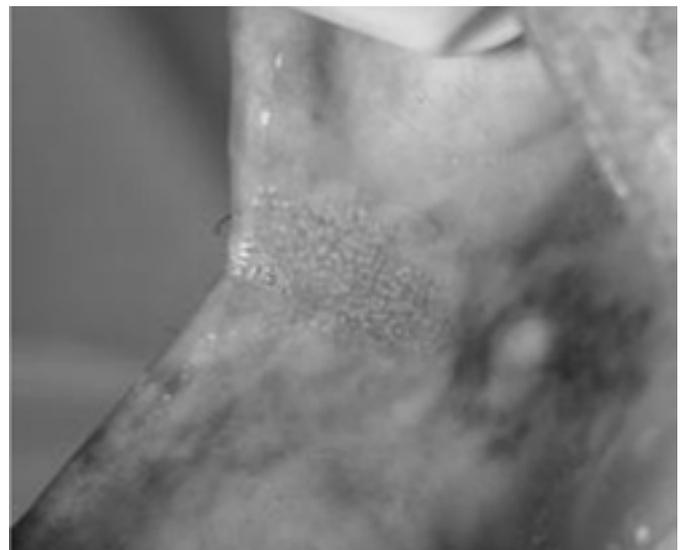


Figura 1. Aspecto clínico inicial da lesão em mucosa jugal direita.

Após avaliação de exames hematológicos de rotina, foi realizada a biópsia incisional. A peça foi encaminhada ao Serviço de Patologia da FOUFBA. Foram realizadas as colorações de hematoxilina-eosina (HE) e Golmorov-Grocott. O resultado AP revelou a presença de um processo inflamatório sub-agudo e a pesquisa para fungo mostrou-se negativa, sendo sugerido exames sorológicos específicos (VHS, FAN e pesquisa de células LE) para pesquisa de lesão de fundo auto-imune, como lúpus eritematoso e líquen plano foram solicitados, porém os resultados foram normais. Após seis meses, a paciente retornou para reavaliação e a lesão apresentava-se com uma

placa branca não raspável, sem ulceração. Suspeitou-se então da candidíase leucoplásica. A terapia anti-fúngica foi prescrita, porém não houve remissão da lesão. Em janeiro de 2003 ao retornar para acompanhamento, a paciente afirmou ter abandonado o hábito de fumar. A lesão em mucosa jugal direita apresentava-se menor, e a paciente apresentava adicionalmente uma placa branca não raspável na região retrocomissural da mucosa jugal, à esquerda (Figura 2). A paciente foi orientada a retornar periodicamente para reavaliação.



Figura 2. Aspecto clínico da lesão em mucosa jugal esquerda após dois anos de acompanhamento.

Em março de 2004, as lesões permaneciam com o mesmo aspecto e foi realizada nova biópsia incisional, cujo laudo AP foi compatível com hiperqueratose focal (Figuras 3A e 3B).

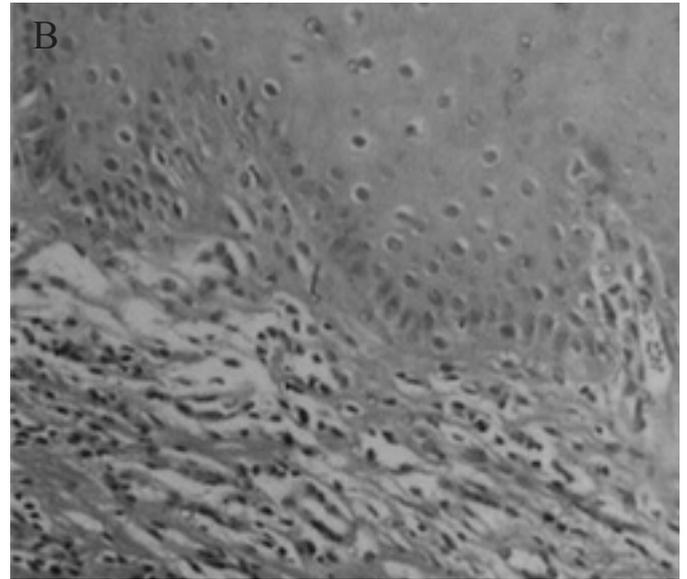
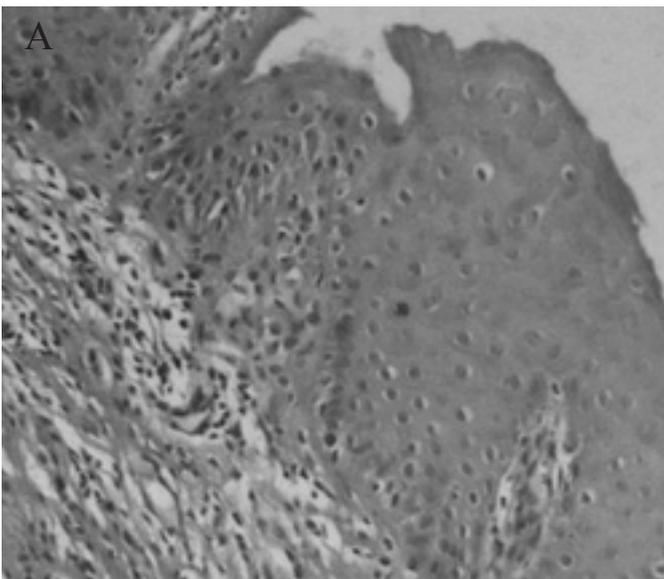


Figura 3 (A, B). Fotomicrografia da lesão exibindo epitélio escamoso típico com presença de acantose, espongiose e hiperqueratose (H/E, aumento aprox. 100X e 200X, respectivamente).

No ano seguinte, a paciente retornou para acompanhamento, e as lesões apresentavam o mesmo aspecto esbranquiçado. Em março de 2006, a paciente retornou para reavaliação e as lesões persistiam. Terapia anti-fúngica foi, mais uma vez, prescrita. Após dois meses, a paciente retornou e as áreas permaneceram inalteradas (Figuras 4A e 4B). Realizou-se a coloração pelo azul de toluidina (Figura 5), cujo resultado foi negativo e biópsia incisional na mucosa jugal esquerda. O resultado AP foi compatível com hiperqueratose e o diagnóstico final, portanto, foi de leucoplasia.



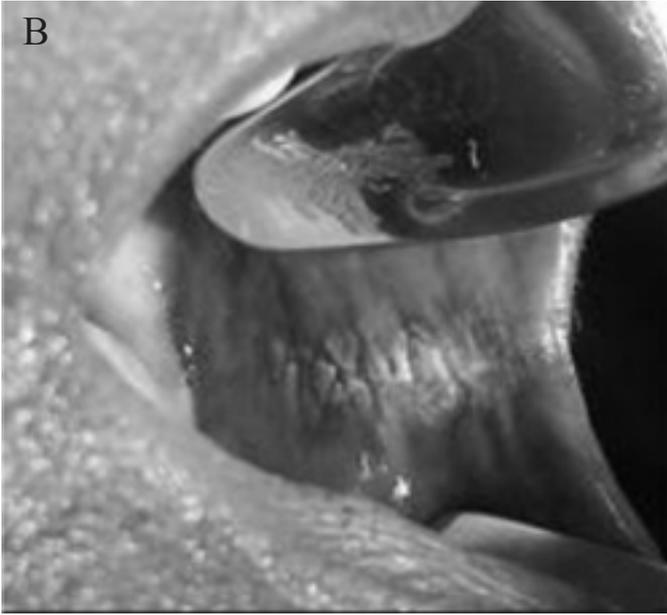


Figura 4 (A, B). Aspecto clínico da lesão em mucosa jugal direita e esquerda após quatro anos de acompanhamento.

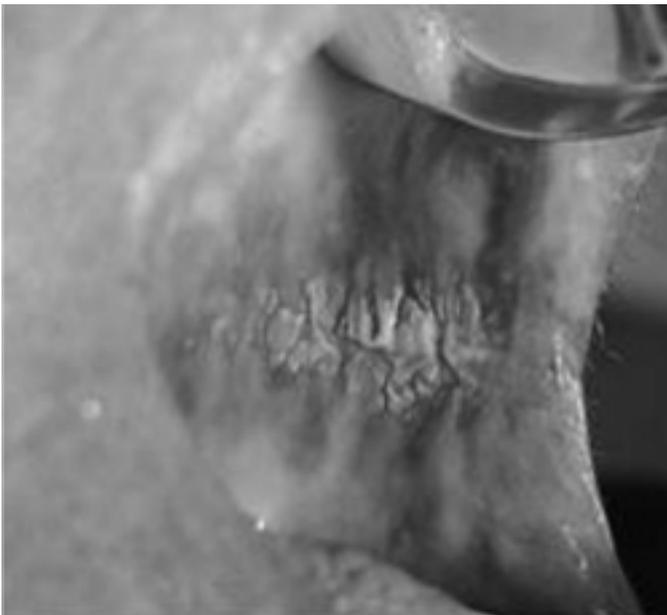


Figura 5. Coloração negativa para o azul de toluidina em região retrocomissural esquerda.

DISCUSSÃO

Devido à leucoplasia ser uma doença relativamente comum¹⁷ e por corresponder a 85% de todas as lesões cancerizáveis^{14,17}, deve-se buscar diagnóstico e tratamento precoces no intuito de evitar a transformação maligna que pode ocorrer em alguns casos¹⁻¹⁸⁻¹⁹. Em função disso, mesmo não estando

comprovadas suas principais causas^{3,17} é importante a remoção de possíveis fatores etiológicos a ela associados. Para a paciente em estudo foram explicados os prejuízos causados pelo tabaco, sua relação com o desenvolvimento do câncer e recomendado que a mesma abolisse o hábito. A paciente também foi aconselhada a não fazer uso de bebidas alcoólicas devido ao seu papel na carcinogênese. Bánóczy *et al.*²⁰ após analisar diversos estudos clínicos sobre a conexão entre o uso do fumo e a leucoplasia, concluíram que, em alguns casos, pode ocorrer regressão da leucoplasia após supressão do tabaco. O hábito de fumar deve ser abolido com a finalidade de diminuir o risco de desenvolvimento do câncer²¹.

A leucoplasia tem seu diagnóstico firmado após a exclusão de outras lesões. No presente caso suspeitou-se inicialmente de carcinoma espinocelular, devido aos hábitos da paciente e pela lesão apresentar história de sete meses sem cicatrização. A suspeita de infecção fúngica profunda foi também aventada, devido à aparência clínica granulomatosa inicial da lesão. Apesar de a paciente ser do gênero feminino, ela encontrava-se na menopausa, o que poderia favorecer a instalação da paracoccidiomicose, pela redução da proteção hormonal. Aristizabal *et al.*²² demonstrou, *in vitro*, que o estrogênio bloqueia a transformação da fase filamentosa da levedura fazendo com que, conseqüentemente, as mulheres tenham menor predisposição a paracoccidioidomicose. A hipótese de candidíase leucoplásica ocorreu, pois é reconhecido que a infecção pela *Candida* pode estar associada a lesões brancas como a leucoplasia, e a região de mucosa bucal encontra-se como um dos sítios mais acometidos²³. A terapia com anti-fúngico foi instituída em dois momentos, pois no primeiro a paciente retornou após dois meses de finalizada a terapia ao invés dos quinze dias recomendados para reavaliação, logo não sendo identificadas outras patologias achou-se necessária uma nova terapia anti-fúngica, porém não houve regressão da lesão e a partir daí essa hipótese foi excluída.

O azul de toluidina foi utilizado, no presente caso, com o objetivo de selecionar a melhor área para realização da biópsia, porém como a coloração foi negativa, escolheu-se a área de maior espessura e irregularidade da lesão, localizada na mucosa jugal esquerda. A negatividade ao teste do azul de toluidina foi compatível com o laudo AP, o qual revelou ausência de displasia. A presença de diferentes graus de displasia pode ou não estar presente, em graus de intensidade variáveis do leve ao severo¹⁷. Lesões com maior grau de displasia estão relacionadas a maior potencial de malignização. A presença de displasia epitelial é usualmente aceita como fator prognóstico importante para a malignização das lesões cancerizáveis. Entretanto, lesões com displasia não necessariamente evoluem para o câncer²³.

CONCLUSÃO

Devido a leucoplasia ser uma lesão cancerizável e freqüente na cavidade bucal é imprescindível que os pacien-

tes sejam instruídos a remover os possíveis fatores de risco e que os mesmos sejam acompanhados mesmo após a remissão total da lesão. Em caso de opção por tratamento conservador a utilização da coloração por azul de toluidina pode fornecer informações adicionais sobre eventuais modificações no comportamento biológico da lesão.

REFERÊNCIAS

- Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002; 52(4): 195-215.
- Rodrigues TLC, Costa LJ, Sampaio MCC, Rodrigues FG, Costa AL. Leucoplasias bucais: relação clínico-histopatológica. *Pesqui Odontol Bras.* 2000; 14(4): 357-61.
- Gabriel JG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MAZ. Considerações gerais e abordagem clínica da leucoplasia *Rev Bras Patol Oral.* 2004; 3(4): 187-94.
- Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jimenez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* 2004; 40(4): 440-3.
- Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(5): 535-40.
- van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol.* 2005; 41(1): 31-7.
- Sieron A, Adamek M, Kawczyk-Krupka A, Mazur S, Ilewicz L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied δ -aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32(6): 330-6.
- Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 30(5): 402-6.
- Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2002; 66(8): 896-902.
- Singh M, Krishanappa R, Bagewadi A, Keluskar V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2004; 40(6): 591-6.
- Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *J Am Dent Assoc.* 1999; 130(7): 945-54.
- Silva MAGS, Silva JHD, Rubira IRF, Fleury RN. Leucoplasia bucal: realidades da teoria e da prática. *RGO.* 1997; 45(2): 79-84.
- Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *Cancer J Clin.* 1995; 45(6): 328-51.
- Bsoul SA, Huber MA, Terezhalmay GT. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a comprehensive review for oral health-care providers. *J Contemp Dent Pract.* 2005; 6(4): 1-16.
- Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(4): 444-6.
- Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol.* 2006; 42(1): 89-95.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- Chandu A, Smith AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34(4): 396-400.
- Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Fukuda H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 30(1): 49-53.
- Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2001; 65(4): 322-7.
- Poate TWJ, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis.* 2006; 12(1): 22-6.
- Aristizabal BH, Clemons KV, Stevens DA, Restrepo A. Morphological transition of *paracoccidioides brasiliensis* conidia to yeast cells: in vivo inhibition in females. *Infect Immun.* 1998; 66(11): 5587-91.
- Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(1): 47-62.

Recebido em: 05/11/2006
Aprovado em: 02/02/2007