



Henrique Fava Alves

**TRATAMENTO DE LESÕES EPITELIAIS DISPLÁSICAS DA CAVIDADE
BUCAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Santa Maria, RS

2021

Henrique Fava Alves

**TRATAMENTO DE LESÕES EPITELIAIS DISPLÁSICAS DA CAVIDADE
BUCAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgião- Dentista.

Orientador: Bruna Jalfim Maraschin

Santa Maria, RS

2021

Henrique Fava Alves

**TRATAMENTO DE LESÕES EPITELIAIS DISPLÁSICAS DA CAVIDADE
BUCAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia - Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgiã- Dentista.

Profa. Dr. Bruna Jalfim Maraschin – Orientador (UFN)

Profa. Me. Leticia Dias Machado (UFN)

Profa. Dr. Alice Souza Pinto (UFN)

Aprovado em de de 2021.

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ter me dado saúde, a minha mãe Rejane Maria Callegaro Fava que nunca mediu esforços para que eu realizasse esse sonho, sem ela nada disso seria possível.

Dedico este trabalho aos meus avós maternos, Ruth Tereza Callegaro Fava e Luiz Righi Fava InMemorian”, que com certeza ficariam orgulhos de eu estar completando mais esta etapa na vida.

A Prof. Bruna, que sempre se mostrou disposta em ajudar para que eu realizasse o trabalho.

Ao Curso de Odontologia da Universidade Francisca, e às pessoas com quem fiz grandes amizades ao longo desses anos, que foram essenciais na minha formação acadêmica.

RESUMO

Através da revisão de literatura realizar uma busca a respeito do tratamento das lesões epiteliais displásicas da cavidade bucal, avaliando os tipos de tratamento presentes na literatura, os protocolos de acompanhamento clínicos, e quais tratamentos apresentaram melhora nos marcadores prognósticos. Podemos afirmar que a displasia epitelial é caracterizada pela presença de alterações arquiteturais e celulares que podem se estender por toda espessura do epitélio, ao exame histopatológico uma lesão potencialmente maligna apresenta distúrbios de maturação epitelial, que são características que representam alterações morfológicas e no ritmo de proliferação e diferenciação celular, a displasia epitelial é uma das características histopatológicas que sugere maior risco de malignização. São vários tratamentos utilizados para a displasia epitelial, podendo ser não cirúrgica, mediante a utilização de agentes farmacológicos tópicos ou sistêmicos como suplementos antioxidantes, terapia fotodinâmica ou, ainda, através de tratamentos cirúrgicos, os quais envolvem a excisão das lesões com lâmina de bisturi, laser de dióxido de carbono ou crioterapia, a excisão cirúrgica da lesão e o monitoramento do paciente, diminui as chances de transformação maligna, mas não exclui a chance de desenvolver câncer de boca. Não existe um padrão ouro de qual seria o melhor tratamento, pois o cirúrgico tem efeitos adversos como cicatriz, e os tratamentos menos invasivos tem uma eficácia duvidosa, por isso a necessidade de avaliar entre essas possibilidades qual apresenta melhor eficácia na literatura.

Palavras-chaves: Leucoplasia Oral, Displasia Oral, Tratamento

ABSTRACT

Through the literature review, carry out a search regarding the treatment of dysplastic epithelial lesions of the oral cavity, evaluating the types of treatment present in the literature, the clinical follow-up protocols, and which treatments showed improvement in prognostic markers. We can state that epithelial dysplasia is characterized by the presence of architectural and cellular changes that can extend across the entire thickness of the epithelium, on histopathological examination a potentially malignant lesion presents disorders of epithelial maturation, which are characteristics that represent morphological changes and in the rhythm of proliferation and cell differentiation, epithelial dysplasia is one of the histopathological features that suggest an increased risk of malignancy. There are several treatments used for epithelial dysplasia, which may be non-surgical, through the use of topical or systemic pharmacological agents such as antioxidant supplements, photodynamic therapy or even through surgical treatments, which involve excision of the lesions with a scalpel blade, carbon dioxide laser or cryotherapy,

surgical excision of the lesion and patient monitoring decrease the chances of malignant transformation, but do not exclude the chance of developing oral cancer. There is no gold standard as to which would be the best treatment, as surgery has adverse effects such as scarring, and less invasive treatments have a doubtful efficacy, which is why it is necessary to evaluate among these possibilities which one presents the best efficacy in the literature.

Key words: Oral leukoplakia, Oral dysplasia, Treatment

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.2 OBJETIVOS.....	10
1.2.1 Objetivo Geral.....	10
1.2.2 Objetivo Específicos.....	10
2 METODOLOGIA	11
2.1 TIPO E NATUREZA DA PESQUISA.....	11
2.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	11
2.3 PROCEDIMENTOS PARA A REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.4 FONTES DE BUSCA.....	11
2.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS ELETRÔNICAS.....	12
3 RESULTADOS	12
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 CÂNCER DE BOCA E LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS.....	14
4.2 DISPLASIA EPITELIAL.....	15
4.3 TRATAMENTO.....	16
4.3.1 TERAPIA FOTODINÂMICA.....	16
4.3.2 CRIOTERAPIA.....	17
4.3.3 LASER DIÓXIDO DE CARBONO.....	17
4.3.4 ANKAFERD BLOODSTOPPER.....	18
4.3.5 SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES.....	18
4.4 CONDUTA.....	18
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1 INTRODUÇÃO

O câncer de boca é uma neoplasia maligna cuja origem é o epitélio de revestimento da mucosa bucal. Acomete com maior frequência a gengiva, o vermelhão do lábio inferior, o palato duro, palato mole, a língua e o assoalho de boca. Aproximadamente, 94% das malignidades da cavidade bucal são carcinomas espinocelulares (CEC) (NEVILLE et al. 2008).

A causa do CEC é multifatorial, apresentando tantos fatores etiológicos extrínsecos (tabaco, álcool e radiação ultravioleta) quanto intrínsecos (estados sistêmicos, desnutrição e anemia) (NEVILLE, 2009). Foram estimados em 2018, 246 mil novos casos de cânceres de língua e cavidade bucal em homens e 108 mil em mulheres no mundo (GLOBOCAN, 2018) sendo a 6º neoplasia que mais acomete no mundo (NANAVATI et al., 2016). O número de novos casos anuais no Brasil é estimado em 11.180 em homens e 4.010 em mulheres, sendo a 5º neoplasia que mais acomete os homens e 13ª que mais acomete mulheres (INCA, 2020). Em 2019, cerca de 6.605 pessoas vieram a óbito devido ao câncer da cavidade bucal no Brasil, sendo 5.120 homens e 1.485 mulheres (INCA, 2019).

Diversos estudos apontam que o desenvolvimento do câncer de boca é resultado do acúmulo de eventos mutagênicos, causados principalmente pelo efeito da exposição crônica aos carcinógenos do tabaco (MARKOPOULOS et al., 2004, VISSCHER et al., 1998, LUNDEEN, LANGLAIS, TEREZHALMY, 1985, SANTOS et al., 2003). O dano genético acumulado pode causar o comprometimento de diversos processos regulatórios celulares, resultando em aumento da proliferação, inibição de processos apoptóticos e potencial para a invasão de tecidos adjacentes (HANAHAN, WEINBERG, 2011). A carcinogênese na cavidade bucal é um processo de múltiplas etapas, com alterações progressivas sobre o genoma celular. Assim, o desenvolvimento do câncer de boca muitas vezes é precedido por uma lesão potencialmente maligna. Esta consiste em um tecido alterado onde o câncer ocorre com mais frequência em comparação a sua contraparte normal, cujo fator etiológico é o mesmo que para o câncer de boca (WARNAKULASURIYA et al., 2008).

As lesões potencialmente malignas podem ser classificadas de acordo com suas características clínicas em leucoplasia (placa ou mancha branca), eritroplasias (placa ou mancha vermelha) e queilite actínica (atrofia da semimucosa labial inferior com áreas ásperas e ulcerada). O aspecto clínico das lesões potencialmente malignas não reflete a sua real agressividade histopatológica. Assim, sempre se recomenda a biópsia destas alterações (NICO et al., 2007).

Ao exame histopatológico uma lesão potencialmente maligna apresenta distúrbios de maturação epitelial, que são características que representam alterações morfológicas e no ritmo de proliferação e diferenciação celular (KRAMER et al., 1978; HILDEBRAND et al., 2010). Os distúrbios são classificados de acordo com suas características morfológicas em hiperplasia epitelial, hiperqueratose (ortokeratose ou parakeratose), acantose e displasia epitelial (WARNAKULASURIYA et al., 2008). No diagnóstico histopatológico de uma lesão potencialmente maligna os distúrbios de maturação epitelial podem estar presentes isolados ou em conjunto (WALDRON e SHAFER, 1975). A presença de displasia epitelial é uma das características histopatológicas que sugere maior risco de malignização (VAN DER WAAL, 2009, VISIOLI et al., 2012).

Após o diagnóstico histopatológico, o profissional deve decidir qual abordagem terapêutica será adotada para cada caso. O objetivo do tratamento é prevenir a transformação maligna ou, quando isso não for possível, interceptar carcinomas espinocelulares nos seus estágios iniciais. A terapêutica adota pode ser não cirúrgica, mediante a utilização de agentes farmacológicos tópicos ou sistêmicos como suplementos antioxidantes (KAUGARS et al., 1996) ou, ainda, através de tratamentos cirúrgicos, os quais envolvem a excisão das lesões com lâmina de bisturi, laser de dióxido de carbono ou crioterapia (TILAKARATNE et al., 2019). A excisão cirúrgica da lesão e o monitoramento do paciente, diminui as chances de transformação maligna, mas não exclui a chance de desenvolver câncer de boca.

Apesar da importância clínica do adequado tratamento destas lesões, ainda não existem protocolos definitivos que garantam um melhor prognóstico das mesmas. O estabelecimento da duração e frequência de acompanhamento, bem como o tratamento de escolha padrão ouro ainda são obscuros na literatura (MEHANNA et al., 2009).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão de literatura a respeito do tratamento das lesões epiteliais displásicas da cavidade bucal

1.2.2 Objetivo Específicos

Avaliar os tratamentos disponíveis na literatura;

Avaliar na literatura os protocolos de acompanhamento clínico dos pacientes com lesões epiteliais displásicas da cavidade bucal;

Verificar na literatura qual o tratamento das lesões epiteliais displásicas da cavidade bucal apresenta melhor prognóstico.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO E NATUREZA DA PESQUISA

Quanto à natureza, o estudo caracterizar-se por ser uma pesquisa do tipo aplicada, por ter por objetivo de gerar conhecimentos para aplicação prática.

O método de pesquisa foi a revisão de literatura narrativa, executada de acordo com os procedimentos descritos no item 3.3.

2.2 DELINEAMENTO DA PESQUISA

O delineamento de pesquisa contemplou as fases de levantamento e seleção da bibliografia, coleta dos dados, crítica dos dados, leitura analítica e fichamento das fontes, argumentação e discussão dos resultados.

2.3 PROCEDIMENTOS PARA A REVISÃO DE LITERATURA

Para a definição de termos, levantamento das informações de interesse e estruturação de um modelo teórico de análise foi realizada uma revisão de literatura nos seguintes moldes:

2.3.1 FONTES DE BUSCA

Artigos científicos das bases de dados eletrônicas BVS, PubMed e Google Scholar.

2.3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA BASE DE DADOS ELETRÔNICOS

A busca eletrônica nas bases selecionadas foi realizada através da rede mundial de computadores, acessando as bases de dados citadas, com os seguintes termos de busca (palavras chaves indexadas): oral leukoplakia; oral dysplasia; treatment; clinical trial; randomized clinical trial; double blind clinical trial.

2.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: disponibilidade – texto completo, idioma – português, espanhol ou inglês e ano de publicação a partir de 1996. Como critério de exclusão, além dos critérios já definidos pelos filtros de inclusão, também serão excluídos estudos que não abordem especificamente o tema definido na seção 1.2 – objetivos.

3 RESULTADOS

De 22 possíveis estudos elegíveis, foram selecionados 7 artigos para uma análise completa. Todos os estudos estavam escritos na língua inglesa. Os artigos selecionados foram ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle.

(Quadro 1).

Autor	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusão
Krupka et al., 2012	Ensaio clínico randomizado	comparar os efeitos curativos da terapia fotodinâmica e da crioterapia no tratamento da leucoplasia oral	terapia fotodinâmica e a crioterapia podem servir como alternativas para o tratamento cirúrgico tradicional da leucoplasia oral, A TFD apresenta caráter minimamente invasivo e localizado do tratamento e ao não dano às estruturas do tecido colágeno, portanto, as células normais repovoarão esses arranjos, sendo menos dolorosa e mais estética para o paciente
ROMEO et al., 2020	Ensaio clínico randomizado	Determinar a extensão suficiente das margens durante a ablação a laser da leucoplasia oral e observar sua taxa de recorrência em curto prazo.	A extensão recomendada das margens deve ser de no mínimo 3mm. Necessidade de outros estudos em lesões que mostraram uma recorrência inicial após 3 semanas de ablação a laser.
KAUGAR S et al., 1996	Ensaio clínico	Uso de suplementos antioxidantes no tratamento da leucoplasia oral humana	O beta-caroteno com ácido ascórbico ou alfa-tocoferol é atraente devido à ausência de

			efeitos colaterais, mas a variação nos valores relatados para a melhora da lesão tem sido ampla e a melhora clínica geralmente leva vários meses. A resposta clínica com 13-cRA é mais rápida, mas requer testes sorológicos basais e periódicos, bem como monitoramento rigoroso para efeitos colaterais. Nas circunstâncias em que o tempo é uma consideração importante, O 13-cRA pode ser útil porque a melhora clínica pode ser avaliada em questão de semanas em comparação com o betacaroteno.
OZLE et al., 2018	Caso-Controle	Investigar os efeitos quimiopreventivos do ABS (composto por uma mistura padronizada de ervas <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Glycyrrhiza glabra</i> , <i>Vitis vinifera</i> , <i>Alpinia officinarum</i> e <i>Urtica dioica</i>) na displasia epitelial oral induzida por 7,12-dimetilbenz [a] antraceno (DMBA).	O estudo foi com 40 ratos, divididos em 4 grupos aleatoriamente, o grupo 1 recebeu DMBA sozinho, O grupo 2 recebeu DMBA e ABS, o grupo 3 somente ABS e o grupo 4 serviu como controle, após 14 dias animais foram sacrificados e feita a análise histológica, os resultados sugerem que o ABS tem efeito quimiopreventivo contra a displasia epitelial oral induzida por DMBA.
HUANG et al., 2015	Ensaio clínico Randomizado	avaliar a segurança e as vantagens do uso do laser de dióxido de carbono (CO2) no tratamento de lesões potencialmente malignas da mucosa oral	A aplicação do laser de CO2 de junho de 2012 até dezembro de 2013 no tratamento de lesões leucoplásicas e líquen plano tem como vantagens a redução do sangramento, uma visão

			clara durante a cirurgia e um menor tempo operatório, Os pacientes foram acompanhados por 1 ano, Dois pacientes com leucoplasia oral apresentaram recidiva após a cirurgia, e o retratamento obteve sucesso terapêutico.
IKEDA et al., 2013	Ensaio Clínico	Tratamento em Carcinoma epidermóide e displasia oral com terapia fotodinâmica a base de fotofrina	O tratamento com terapia fotodinâmica (TPD) aplicado entre janeiro de 2004 e novembro de 2008, apresentou alta taxa de sobrevida com cura completa em torno de 4-6 semanas, sem problemas estéticos e funcionais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CÂNCER DE BOCA E LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS

O CEC bucal, que representa 94% das malignidades da cavidade bucal, tem origem no epitélio de revestimento desta região. O seu surgimento ocorre em 50% dos casos no o lábio inferior, no assoalho de boca e na língua. Entretanto, qualquer região da cavidade bucal pode ser acometida por este tipo de câncer: mucosa jugal, palato duro, palato mole, região retromolar e gengiva são outras localidades comumente afetadas (NEVILLE et al, 2008).

A taxa global de novos casos de CEC bucal vem diminuindo ao longo das décadas. No Brasil a incidência desta doença é de 15.190 novos casos anualmente, estima-se que a cada 100 mil homens, em média, 10,69 desenvolverão câncer de boca, sendo a 5ª neoplasia que mais acomete indivíduos do sexo masculino. Para as mulheres esta estimativa é menor, para cada 100 mil, 3,69 irão desenvolver CEC bucal, sendo a 13ª neoplasia mais comum entre indivíduos do sexo feminino (INCA, 2020). Apesar da diminuição do número de casos ao longo do tempo,

a taxa de sobrevivência após 5 anos permanece a mesma há mais de 5 décadas, aproximadamente 50% dos doentes vão a óbito (NEVILLE, 2008).

A etiologia do câncer bucal é multifatorial e os fatores etiológicos associados a essa patogenia podem ser intrínsecos (condições sistêmicas e hereditariedade) ou extrínsecos (exposição ao tabaco, ao álcool e à radiação ultravioleta – no caso específico do câncer de lábio inferior) (LA VECCHIA et al., 1997). O uso de tabaco e álcool apresentam um sinergismo, ou seja, o risco de desenvolvimento de câncer bucal devido ao uso de ambas as substâncias é 80% maior do que aqueles indivíduos que não utilizam estas drogas combinadas (SCULLY, 2011).

Sabe-se que a carcinogênese do câncer de boca é um processo de múltiplas etapas e esta doença pode se desenvolver a partir de condições potencialmente malignas. Estas consistem em um tecido alterado onde o câncer ocorre com mais frequência em comparação a sua contraparte normal, cujo fator etiológico é o mesmo que para o câncer de boca (WARNAKULASURIYA et al., 2008). Assim, o desenvolvimento do câncer de boca muitas vezes é precedido por uma desordem potencialmente maligna.

As lesões potencialmente malignas podem ser classificadas de acordo com suas características clínicas em leucoplasia (placa ou mancha branca), eritroplasias (placa ou mancha vermelha) e queilite actínica (atrofia da semimucosa labial inferior com áreas ásperas e ulcerada). O aspecto clínico das lesões potencialmente malignas não reflete a sua real agressividade histopatológica. Assim, sempre se recomenda a biópsia destas alterações (NICO et al., 2007). A literatura aponta que alguns fatores clínicos podem aumentar o risco de malignização das leucoplasias, dentre eles pode-se citar: a faixa etária acima de 50 anos, o sexo feminino, localização na mucosa da língua ou do assoalho de boca, tamanho da lesão maior que 200 mm², e o tipo clínico não homogêneo (POGREL, 1979; CHIESA et al., 1993; SCHEPMAN et al., 1998; HOLMSTRUP et al., 2006; VAN DER WAAL, 2009; AMAGASA et al., 2011). A grande maioria das leucoplasias não evolui para câncer. De acordo com a literatura, o risco de malignização destas lesões varia entre 0,13% e 17,5% (EINHORN & WERSALL, 1967; SILVERMAN et al., 1976).

4.2 DISPLASIA EPITELIAL

A displasia epitelial se caracteriza pela presença de alterações arquiteturais e celulares que podem se estender por toda espessura do epitélio (LUMERMAN et al., 1995). A displasia epitelial pode ser classificada, de acordo com a extensão das alterações, como leve, moderada e severa. Considera-se displasia leve a situação em que os distúrbios arquiteturais se limitam

ao terço inferior do epitélio, acompanhados por alterações celulares discretas. Já na displasia moderada, as alterações arquiteturais e celulares atingem os dois terços inferiores do epitélio. Na displasia severa os distúrbios arquiteturais ultrapassam os dois terços do epitélio mostrando atipia celular associada (WARNAKULASURIYA et al., 2008). No carcinoma *in situ*, as células displásicas ocupam toda a espessura do epitélio, embora a membrana basal ainda esteja intacta (LUMERMAN et al., 1995). A invasão de células displásicas através da membrana basal para o estroma subjacente e a disseminação destas células para outros locais através dos sistemas linfóide e circulatório são eventos associados ao desenvolvimento de CEC invasivo.

Atualmente, utiliza-se um modelo histológico de risco de progressão para avaliar o potencial de malignização das leucoplasias bucais. Logo, lesões suspeitas de serem potencialmente malignas serão frequentemente biopsiadas. Este modelo baseia-se na presença e no grau de displasia epitelial. Acredita-se que lesões com displasia severa e carcinomas *in situ* apresentam maior probabilidade de progressão para CEC, portanto, devem ser tratados de maneira mais incisiva (RODRIGUES et al., 2000).

4.3 TRATAMENTO

Existem diversas terapêuticas, cirúrgicas e não cirúrgicas, a serem adotadas. O tratamento não cirúrgico é realizado por meio da utilização de agentes farmacológicos tópicos ou sistêmicos como suplementos antioxidantes (KAUGARS et al., 1996). O tratamento cirúrgico pode envolver a excisão das lesões com lâmina de bisturi, laser de dióxido de carbono ou crioterapia. A excisão cirúrgica por meio de uma lâmina de bisturi, é o método mais comum e barato, ajuda a obter boa margem de segurança e profundidade. Entretanto, para lesões maiores, a cirurgia com bisturi pode não ser a melhor escolha e muitas vezes opta-se pela utilização do laser de dióxido de carbono. A crioterapia, tem como vantagem ser uma técnica com pouca hemorragia, também baixa chance de infecção secundária, mas apresenta controle de profundidade deficiente (TILAKARATNE et al., 2019).

4.3.1 TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento minimamente invasiva para malignidade precoce e superficial ou pré-malignidade nas regiões de cabeça e pescoço, a TFD é uma reação fotoquímica baseada no uso de uma droga, luz e oxigênio, com a reação

fotoquímica levando à destruição seletiva das células tumorais, o tratamento é uma técnica minimamente invasiva que carece de toxicidade sistêmica, entre as suas vantagens há destruição seletiva do tumor junto com a preservação do tecido normal, o tratamento pode ser repetido sem qualquer toxicidade tecidual cumulativa, há pouco efeito nas estruturas funcionais subjacentes e há um excelente resultado estético, o tratamento pode ser aplicado antes ou depois de qualquer modalidade de tratamento convencional, os estudos relataram que esse tipo de tratamento tem uma boa eficácia clínica e também bons resultados estéticos com a ausência de cicatrizes residuais. (KRUPKA et al, 2012, IKEDA et, 2013, PEREZ, J et al., 2015).

4.3.2 CRIOTERAPIA

A crioterapia é definida como a aplicação terapêutica de temperaturas extremamente baixas e tem como vantagem ser uma técnica com pouca hemorragia, também baixa chance de infecção secundária, mas apresenta controle de profundidade deficiente, uma aplicação de baixas temperaturas extremas é seguida por morte celular e subsequente necrose do tecido devido à ruptura celular, desidratação, inibição enzimática e desnaturação de proteínas, devido à necrose local, uma camada se forma sobre os locais congelados e a cura ocorre sem sangramento ou cicatriz, A crioterapia foi estimada pelos autores como uma modalidade de tratamento simples, segura, fácil e aceitável, mas ainda são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia no tratamento da leucoplasia oral. (KRUPKA et al., 2012, TILAKARATNE et al., 2019).

4.3.3 LASER DIÓXIDO DE CARBONO

A aplicação do laser de CO₂ no tratamento de lesões leucoplásicas têm indicações para uso em odontologia para incisão, excisão e coagulação de tecidos moles intraorais. Os avanços na tecnologia do laser forneceram sistemas de entrega para entrega específica do local de energia do laser com itens de interação curta no tecido a ser ablacionado, tem como vantagens a redução do sangramento, uma visão clara durante a cirurgia e um menor tempo operatório, o uso laser CO₂ é bem tolerado pelos pacientes, incluindo mínima dor pós-operatória, cirurgias conservadoras minimamente invasivas do local e sem necessidade de suturas, com tratamento completo da lesão sem perda de função.(GENDELMAN, ACTIS, OURI, 1993, WHITE et al., 1998, HUANG et al., 2015).

4.3.4 ANKAFERD BLOODSTOPPER

Ankaferd BloodStopper é composto por uma mistura padronizada de ervas *Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* e *Urtica dioica* que possui efeitos hemostáticos incluindo propriedades antioxidantes e antitumorais, o estudo feito para investigar os efeitos quimiopreventivos do ABS na displasia epitelial oral induzida por 7,12-dimetilbenz [a] antraceno (DMBA), um total de 40 ratos Sprague Dawley foram divididos aleatoriamente em quatro grupos. Os animais do grupo 1 receberam DMBA sozinho e os animais do grupo 2 receberam DMBA e Ankaferd. Os animais do grupo 3 receberam ABS sozinho, enquanto os animais do grupo 4 serviram como grupo controle e receberam apenas parafina líquida. Todos os animais foram sacrificados e as amostras de tecido foram analisadas histologicamente ao final do período experimental (14 semanas). Os resultados sugerem que o ABS tem efeito quimiopreventivo contra a displasia epitelial oral induzida por DMBA, podendo ser uma opção de tratamento devido ao seu efeito quimiopreventivo. (OZLE et al., 2018).

4.3.5 SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES

O uso de suplementos antioxidantes tem se mostrado promissor, O beta-caroteno com ácido ascórbico ou alfa-tocoferol não apresenta efeitos colaterais, mas a melhora clínica geralmente leva vários meses, 13-cRA pode ser útil porque a melhora clínica pode ser avaliada em questão de semanas em comparação com o betacaroteno, a tomada de decisão sobre qual antioxidante utilizar ainda é incerta porque ainda não há resultados que comprovem qual combinação é superior a outra, sempre é necessário avaliar o grau de displasia da lesão, pois não é indicado o uso de antioxidantes em lesões malignas (KAUGARS et al., 1996).

4.4 CONDUTA

Com o diagnóstico histopatológico definido, o profissional precisa decidir qual a conduta a ser levada para o tratamento. O objetivo é prevenir a transformação maligna e, se isso não for possível, evitar que o carcinoma alcance estágios mais avançados, A remoção das displasias epiteliais e o acompanhamento do paciente, diminui as chances de transformação maligna, mas não exclui a chance de desenvolver câncer de boca. Embora o tratamento

adequado dessas lesões tenha importante significado clínico, ainda não há um protocolo definido que assegure uma melhora nos marcadores prognósticos. A duração e frequência do acompanhamento e a determinação do padrão-ouro de escolha da terapia ainda não estão claras na literatura (MEHANNA et al., 2009).

5 DISCUSSÃO

A displasia epitelial é caracterizada pela presença de alterações arquiteturais e celulares que podem se estender por toda espessura do epitélio (LUMERMAN et al., 1995). Atualmente, utiliza-se um modelo histológico de risco de progressão para avaliar o potencial de malignização das leucoplasias bucais. Logo, lesões suspeitas de serem potencialmente malignas serão frequentemente biopsiadas. Este modelo é baseado na presença e gravidade de displasia epitelial. A literatura aponta que alguns fatores clínicos podem aumentar risco de malignização das leucoplasias, dentre eles pode-se citar: a faixa etária acima de 50 anos, o sexo feminino localização na mucosa da língua ou do assoalho de boca tamanho da lesão maior que 200 mm², e o tipo clínico não homogêneo (POGREL, 1979; CHIESA et al., 1993; SCHEPMAN et al., 1998; HOLMSTRUP et al., 2006; VAN DER WAAL, 2009; AMAGASA et al., 2011).

A excisão cirúrgica com bisturi, continua sendo o método mais tradicional e barato, dependendo do tamanho da lesão e do método de reconstrução, o grau de deficiência varia, para lesões difusas maiores, a cirurgia com bisturi pode não ser uma escolha atraente, um dos principais fatores positivos que ela nos dá, é que após a remoção total da lesão é possível encaminhar para a avaliação histopatológica e visualizar todas as alterações presentes no tecido, a excisão cirúrgica parece diminuir, mas não elimina o risco de transformação maligna das displasias epiteliais, sugerindo a necessidade de excisão cirúrgica e vigilância contínua, especialmente para lesões de alto grau. (MEHANNA et al., 2009, TILAKARATNE et al., 2019).

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de tratamento minimamente invasiva carece de toxicidade sistêmica, entra as suas vantagens, há pouco efeito nas estruturas funcionais subjacentes e há um excelente resultado estético, os estudos relataram que esse tipo de tratamento tem uma boa eficácia clínica e também bons resultados estéticos com a ausência de cicatrizes residuais, entretanto ainda se faz necessário mais estudos e em grupos maiores de

pacientes e períodos de tempo mais longo (KRUPKA et al, 2012, IKEDA et, 2013, PEREZ, J et al., 2015).

A crioterapia é definida como a aplicação terapêutica de temperaturas extremamente baixas e tem como vantagem ser uma técnica com pouca hemorragia, também baixa chance de infecção secundária, mas apresenta controle de profundidade deficiente, tratamento simples, segura, fácil e aceitável, mas ainda são necessários mais estudos clínicos para avaliar a eficácia no tratamento da leucoplasia oral. (KRUPKA et al., 2012, TILAKARATNE et al., 2019).

Um dos estudos comparou o efeito curativo da terapia fotodinâmica e da crioterapia, os pacientes em sua grande maioria obtiveram a resposta completa no tratamento em 6 meses de acompanhamento, 89,2% com a crioterapia, 72,9% com a terapia fotodinâmica, de um modo geral a crioterapia apresentou mais eficácia no tratamento, e menor numero de recidivas, em contrapartida os pacientes relataram uma técnica dolorosa, apresentando bolhas no local da excisão e dependendo da localização como a lingua, dificuldades de deglutição, já a terapia fotodinâmica foi relatada como uma técnica com baixa dor ou sem dor, e um tratamento com poucos efeitos adversos, como edema ou eritema na região. (KRUPKA et al, 2012).

A aplicação do laser de CO₂ tem como vantagens a redução do sangramento, uma visão clara durante a cirurgia e um menor tempo operatório, o uso laser CO₂ é bem tolerado pelos pacientes, incluindo mínima dor pós-operatória, cirurgias conservadoras minimamente invasivas do local e sem necessidade de suturas, com tratamento completo da lesão sem perda de função.(GENDELMAN, ACTIS, OURI, 1993, WHITE et al., 1998, HUANG et al., 2015).

Estes tratamentos aparecem como alternativa ao tratamento cirúrgico, entretanto temos como desvantagem a falta de material para exame histopatológico após a remoção das lesões, muitas vezes somente a biópsia incisional feita anteriormente a excisão total da lesão, não nos da um diagnóstico completo podendo em outras porções da lesão ter a presença de displasias mais severas até carcinomas in situ.

Outros tratamentos que mostraram ser bastante promissores mas ainda não foram utilizados em humano são o Ankaferd Bloodstopper um agente hemostático tópico com propriedades antioxidantes, tumorais antibacterianos e antiinflamatórios, e os suplementos antioxidantes com betacaroteno, alfa-tocoferol, ácido ascórbico apresentaram resultados satisfatórios na diminuição de tamanho e numero das lesões, mas ainda são necessários mais estudos tanto no agente hemostático para avaliar mecanismo molecular exato para os efeitos

quimiopreventivos, quantos nos suplementos antioxidantes com relação ao tempo de uso e necessidade de acompanhamento. (KAUGARS et al., 1996, OZLE et al., 2018).

6 CONCLUSÃO

Dentre todos os tratamentos propostos na literatura, a excisão cirúrgica e acompanhamento contínuo mostrou-se um método eficaz pela possibilidade de remoção total do tecido e biópsias para a avaliação histopatológica. Os outros tratamentos apresentaram boa eficácia clínica e resultados estéticos, mas ainda são necessários mais estudos clínicos que comprovem a melhora nos marcadores prognósticos, diminuindo a recorrência e progressão da lesão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMAGASA, T. et al. Lesões pré-malignas orais: do ponto de vista clínico. **Int J Clin Oncol**, v.16, n.1,p.5-14. 2011.

BANOCZY, J. & RIGÓ,O. Estudo de prevalência de lesões pré-cancerosas orais dentro de um complexo sistema de triagem na Hungria. **Comun Dent Oral Epidemiol**, v.19, n.5, p. 265-267, 1991.

BARNES, L. et al. Lesões precursoras epiteliais, Classificação organizacional de tumores. Patologia e genética de tumores na cabeça e pescoço. **IARC Press**, 2005, p. 177-179.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA. Disponível em <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2019**: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca>

CARRARD, VC. et al. Indicadores de prevalência e risco de lesões mucosas orais em população urbana do Sul do Brasil. **Oral Dis**, v. 17, p. 171-179, 2010.

CHIESA, F. et al. Risco de eventos pré-neoplásicos e neoplásicos em leucoplasias orais operados. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, v.29B, n.1, Jan, p.23-8. 1993.

DELILBASI, C. et al. Prevalência de lesões pré-cancerosas orais em uma população turca selecionada. **Turk J Med Sci**, v. 33, p. 39-42, 2003.

EINHORN, J. & WERSALL, J. Incidência de carcinoma oral em pacientes com leucoplasia da mucosa oral. **Câncer**, v.20, n.12, p. 2189-93, 1967.

GREER, RO. Patologia de lesões epiteliais orais malignas e pré-malignas. **Otolaryngol Clin North Am**, v.39, n.2, p.249-75, 2006.

HANAHAN, D. WEINBERG, RA. As marcas do câncer. *A Próxima Geração*. **Celular**, 144:646-674, 2011.

HILDEBRAND, L.; CARRARD, V.; LAUXEN, EU. *et al.* Avaliação da taxa de proliferação celular em leucoplasias não displásicas. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 15, n. 2, p. 328-334, 2010.

HOLMSTRUP, P. et al. Resultado de tratamento de longo prazo de lesões pré-malignas orais. **Oral Oncol**, v.42, n.5, p.461-74, 2006.

HUANG, MD. et al. A Aplicação de um Laser de Dióxido de Carbono no Tratamento de Lesões Superficiais da Mucosa Oral, **Journal of Craniofacial Surgery**: v.26 - Issue 3 – p.277-279, 2015.

IKEDA, H. et al. Tratamento em Carcinoma epidermóide e displasia oral com terapia fotodinâmica a base de fotofrina, **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.10, Issue 3 - p 229-235, 2013.

JAHANBANI, J. Prevalência de leucoplasia oral e líquen plano em 1167 trabalhadores têxteis iranianos. **Oral Dis**, v. 9, n. 6, p. 302-304, 2003

KAUGARS, G. E. et al. Uso de suplementos antioxidantes no tratamento da leucoplasia oral humana. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.81, n.1, Jan, p.5-14. 1996.

KRAMER, R.H.; LUCAS, R.B.; PINDBORG, J.J.; SOBIN, L.H. Definição de leucoplasia e lesões relacionadas: um auxílio aos estudos sobre pré-câncer oral. **Oral Surg**, v. 46, n. 4, p. 518-39, 1978.

KRUPKA, A.K. comparar os efeitos curativos da terapia fotodinâmica e da crioterapia no tratamento da leucoplasia oral, **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v.9, Issue 2, P 148-155, 2012

LA VECCHIA; et al. Epidemiologia e prevenção do câncer bucal. **Oral Oncology**, 33: 302-312, 1997.

LUMERMAN, H. et al. Displasia epitelial oral e o desenvolvimento de carcinoma escamoso invasivo celular. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v.79, n.3, Mar, p.321-9, 1995.

LUNDEEN RC, LANGLAIS RP, TEREZHALMY GT. Proteção solar para mucosa labial: uma revisão e atualização. **J Am Dent Assoc** 1985;111(4):617-21.

MARKOPOLOUS, A. et al. Queilite actínica: características clínicas e patológicas em 65 casos. **Oral diseases**, 10: 212-216 2004.

MEHANNA , H. M. et al. Tratamento e acompanhamento da displasia oral - revisão sistemática e meta-análise. **Head Neck**. New York, v. 31, n. 12, p. 1600-1609, 2009.

NEVILLE, BW; et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3º Ed. St. Louis, Saunders Elsevier, 2008.

NEVILLE BW, Damm DD, Allen CM, Jerry E, Bouquot JE. **Patologia Oral e Maxilofacial**, 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2009. P. 388-98 e 410-23.

NANAVATTI R., et al. Câncer oral: etiologia e fatores de risco: uma revisão. *J Cancer Res Ther*. 458-463, 2016.

NICO, MMS. et al. Queilite actínica: estudo histológico de toda a vermelhão e comparação com biópsia anterior. **J Cutan Pathol**, 34:309-314, 2007.

OZLE, M et al. Avaliação dos efeitos quimiopreventivos do Ankaferd Bloodstopper na displasia epitelial oral induzida por 7,12-dimetilbenz [a] antraceno. **Clin Oral Invest** 22, 3091-3096, 2018.

POGREL,MA. Ceratose sublingual e transformação maligna. **J Oral Pathol**, v.8, n.3, p.176-8, 1979.

RODRIGUES, T. L. C. et al. Leucoplasias bucais: relação clínico histopatológica. **Pesqui Odontol Bras**, v. 14, n. 4, p. 357-361, 2000.

ROMEO, U et al. Determinar a extensão suficiente das margens durante a ablação a laser da leucoplasia oral e observar sua taxa de recorrência em curto prazo **ScientificWorldJournal**. 2020.

SANTOS, J.N. et al. Expressão alterada de citoqueratinas em primário, recorrente e síndrome de tumores odontogênicos ceratocísticos. **J Cutan Pathol**, 30:237-41, 2003.

SCHEIFELE, C. et al. Baixa prevalência de leucoplasia oral em uma amostra representativa da população dos EUA. **Oral Oncol**, v. 39, n. 6, p. 619-625, 2003.

SCHEPMAN, KP. et al. Transformação maligna da leucoplasia oral: um estudo de acompanhamento de uma população hospitalar de 166 pacientes com leucoplasia oral dos Países Baixos. **Oral Oncol**, v.34, n.4, p.270-5,1998.

SILVERMAN, S. et al. Transformação Maligna e história natural da leucoplasia oral em 57.518 trabalhadores industriais de Gujarat, Índia. **Câncer**, v.38, n.4, p.1790-5, 1976.

TILAKARATNE WM,. Displasia epitelial oral: Causas, quantificação, prognóstico e desafios de gestão. **Periodontol 2000**. p.17-19, 2019.

VAN DER WAAL, I. Distúrbios potencialmente malignos da mucosa oral e orofaríngea; terminologia, classificação e atuais conceitos de gestão. **Oral Oncol**, v. 45, n. 4-5, p. 317-323, 2009.

VISIOLI F. et al. Expressão das proteínas de regulação do ciclo celular p53 e p21WAF1 em diferentes tipos de leucoplakias não displásicas. **J Appl Oral Sci**, v. 20, n. 3, p. 369-375, 2012.

VISSCHER, JGAM. et al. Epidemiologia do câncer de lábio nos Países Baixos. **Oral Oncol**, 34:421-426, 1998.

WALDRON, C.A.; SHAFER, W.G. Leucoplasia revisitada. Estudo clínico oncológico de 3256 leukoplakias orais. **Câncer**, v. 36, n. 4, p.1386-92, 1975.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Sistema de classificação de displasia epitelial oral: valor preditivo, utilidade, fraquezas e espaço para melhoria. **J Oral Pathol Med**, 37:127-133, 2008.