

Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



**Caracterização clinicopatológica de uma série de casos de leucoplasia  
verrucosa proliferativa numa clínica universitária portuguesa**

**Catarina Alexandra Dias Amaral de Castro**

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022



Universidade de Lisboa  
Faculdade de Medicina Dentária



**Caracterização clinicopatológica de uma série de casos de leucoplasia  
verrucosa proliferativa numa clínica universitária portuguesa**

**Catarina Alexandra Dias Amaral de Castro**

Orientadores:

Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas

Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2022



*“És eternamente responsável por aquilo que cativas!”*

**- Antoine de Saint-Exupéry -**



## **AGRADECIMENTOS**

Acredito que, em determinado momento, as pessoas aparecem na minha vida por algum motivo. Ao longo de todo o meu percurso acadêmico, várias foram as que se cruzaram no meu caminho e permitiram que conseguisse alcançar este meu pequeno, GRANDE objetivo. Como tal, aqui ficam umas palavras de apreço.

Ao Professor Doutor **Filipe Freitas**, por todo o apoio dado na realização da presente dissertação e pela paixão que transmite no ensino da Patologia Oral.

Ao Professor Doutor **João Caramês**, um exemplo a seguir na área da Medicina Dentária.

À Professora **Virgínia Mesquita**, a base de todo o meu percurso acadêmico, que me ensinou e mostrou que a minha paixão por esta área só pode crescer ao longo dos anos.

Aos meus **pais, padrinhos, avós e restante família**, por serem a base de toda a minha educação e por me ensinarem que é possível conseguirmos o que nós queremos com trabalho, esforço e dedicação.

Aos meus **amigos**, sempre presentes e disponíveis com palavras de coragem e de ânimo nos momentos mais desafiantes deste curso.

À minha dupla e companheira desta aventura, **Cleuzilena Barros** por todas as peripécias que vivemos ao longo destes anos e por todos os conhecimentos que adquirimos juntas.

Às colegas **Fátima Mendonça, Carina Ferreira e Carolina Aguiar**, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me fizeram crescer enquanto pessoa.

Por último, mas não menos importante, a presente dissertação é dedicada ao meu avô do coração. Estejas onde estiveres, que contemples a finalização desta etapa com o maior orgulho, como sempre tiveste em todo o meu percurso.

## **RESUMO**

**Introdução:** A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma alteração patológica da mucosa oral com elevado potencial de malignização. Caracteriza-se pela presença de múltiplas placas esbranquiçadas, não associadas a nenhum fator etiológico conhecido. O caráter multifocal, proliferativo e recidivante destas lesões dificulta o seu tratamento médico ou cirúrgico.

**Objetivo:** Realizar uma análise descritiva das características demográficas, clínicas e histológicas de uma série de oito casos clínicos de LVP.

**Material e Métodos:** Procedeu-se à consulta dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de LVP acompanhados no Departamento de Cirurgia e Medicina Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa nos últimos 10 anos. Foram ainda consultados os relatórios dos exames anatomopatológicos das biópsias realizadas nestes doentes.

**Resultados:** Todos os indivíduos são leucodérmicos. A média de idades é  $65.63 \pm 14.42$  anos, com 50.0% mulheres e 50.0% homens. 37.5% são fumadores e 75.0% apresentam hábitos alcoólicos. O tempo de seguimento clínico médio é de  $2.19 \pm 1.67$  anos. Clinicamente, observam-se entre três e seis lesões, com dimensões a partir de 2 centímetros. O aspeto verrucoso é mais frequente e a localização preferencial é a gengiva, rebordo alveolar edêntulo e mucosa jugal. Histopatologicamente, observa-se frequentemente hiperqueratose, infiltrado inflamatório liquenóide, hiperplasia e acantose. A presença de displasia epitelial foi registada em 62.5% dos casos e a malignização em 12.5%.

**Discussão:** Os resultados desta investigação assemelham-se, de um modo geral, aos descritos na literatura. No entanto, a amostra reduzida poderá não ter permitido confirmar a predileção pelo sexo feminino desta entidade patológica. Já o curto período de acompanhamento clínico justificará a menor taxa de transformação maligna registada neste estudo.

**Conclusão:** Os doentes deverão frequentar consultas de controlo regulares, havendo indicação para a realização de uma biópsia sempre que se verifique uma alteração suspeita das lesões. O médico dentista desempenha um papel fundamental no diagnóstico precoce de cancro oral.

**PALAVRAS-CHAVE:** Leucoplasia verrucosa proliferativa; Cancro oral; Medicina e patologia oral; Biópsia oral.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a pathological alteration of the oral mucosa with high malignant potential. It is characterized by the presence of multiple white plaques, unassociated with any known etiological factor. The multifocal, proliferative and recurrent nature of these lesions makes their medical or surgical treatment difficult.

**Objectives:** To carry out a descriptive analysis of the demographic, clinical and histological characteristics of a series of eight clinical cases of PVL.

**Material and Methods:** The clinical files of patients diagnosed with PVL followed up at the Department of Surgery and Oral Medicine of the Faculty of Dental Medicine of the University of Lisbon, for the last 10 years, were consulted. The reports of the anatomopathological exams of the biopsies performed in these patients were also consulted.

**Results:** All individuals are leukodermic. The mean age is  $65.63 \pm 14.42$  years, with 50.0% women and 50.0% men. 37.5% are smokers and 75.0% have alcoholic habits. The mean clinical follow-up time is  $2.19 \pm 1.67$  years. Clinically, between three and six lesions are observed, with dimensions starting from 2 centimeters. The verrucous aspect is more frequent and the preferred location is the gingiva, edentulous alveolar ridge and buccal mucosa. Histopathologically, hyperkeratosis, lichenoid inflammatory infiltrate, hyperplasia and acanthosis are frequently observed. The presence of dysplasia was recorded in 62.5% of the cases and malignancy in 12.5% of the cases.

**Discussion:** The results of this investigation are generally similar to those described in the literature. However, the small sample may not have confirmed the predilection of this pathological entity for the female genre. The short clinical follow-up period will justify the lower rate of malignant transformation recorded in this study.

**Conclusion:** Patients should attend regular check-ups, with indication for a biopsy whenever there is a suspicious alteration of the lesions. The dentist plays a key role in the early diagnosis of oral cancer.

**KEYWORDS:** Proliferative verrucous leukoplakia; Oral cancer; Medicine and oral pathology; Oral biopsy.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>vii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ix</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>x</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1. Doenças orais potencialmente malignas.....	1
1.2. Leucoplasia oral.....	1
1.3. Leucoplasia verrucosa proliferativa.....	2
1.4. Epidemiologia.....	3
1.5. Características clínicas .....	3
1.6. Características histológicas.....	3
1.7. Critérios de diagnóstico .....	4
1.8. Diagnóstico diferencial.....	7
1.9. Tratamento, taxa de malignização e recorrência .....	7
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>III. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>9</b>
3.1. Revisão da literatura .....	9
3.2. Tipo de estudo .....	10
3.3. Local da investigação .....	10
3.4. População e seleção da amostra.....	10
3.5. Dados recolhidos .....	10
3.6. Análise de dados .....	11
3.7. Questões éticas e deontológicas .....	11

<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
4.1. Descrição de casos clínicos .....	12
4.2. Diagnóstico .....	15
4.3. Análise estatística .....	16
4.3.1. Seleção da amostra.....	16
4.3.2. Afinidade populacional, sexo e faixa etária da amostra .....	16
4.3.3. Hábitos tabágicos e alcoólicos .....	17
4.3.4. Caracterização clínica das lesões .....	17
4.3.5. Caracterização histopatológica das lesões .....	21
<b>V. DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
5.1. Caracterização clínica.....	25
5.2. Caracterização histopatológica .....	26
5.3. Diagnóstico.....	27
<b>VI. CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>VIII. APÊNDICES E ANEXOS .....</b>	<b>33</b>
Apêndice 1 – Tabela de recolha de dados .....	33
Apêndice 2 – Carta enviada à comissão de ética para a saúde da FMDUL .....	35
Apêndice 3 – Fotografias clínicas e histológicas dos casos estudados.....	36

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Definição de LVP de acordo com Hansen et al. (1985).....	2
Tabela 2 – Apresentação clínica da LVP. ....	3
Tabela 3 – Características histológicas de LVP.....	4
Tabela 4 – Diagnóstico proposto por Hansen et al. (1985).....	5
Tabela 5 – Critérios de diagnóstico de Cerero-Lapiedra et al. (2010).....	5
Tabela 6 – Critérios de diagnóstico de Carrard et. al (2013).....	6
Tabela 7 – Critérios de diagnóstico de Villa et al. (2018).....	6
Tabela 8 – Critérios de diagnóstico de Gonzalez-Moles et al. (2021).....	7
Tabela 9 – Estratégias para a abordagem clínica de LVP.....	8
Tabela 10 – Pesquisa bibliográfica.....	9
Tabela 11 – Diagnóstico dos casos de LVP com base nos critérios de diagnóstico descritos.	16
Tabela 12 – Localização preferencial das lesões. ....	19
Tabela 13 – Resultado histopatológico da última biópsia realizada. ....	22

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Caracterização da amostra em termos de sexo e faixa etária. ....	17
Gráfico 2 – Caracterização da amostra em termos de hábitos tabágicos (a) e alcoólicos (b). .	17
Gráfico 3 – Caracterização clínica do número (a) e dimensão (b) de lesões. ....	18
Gráfico 4 – Caracterização do aspeto clínico das lesões. ....	19
Gráfico 5 – Presença de sintomatologia (a) e recidiva (b). ....	20
Gráfico 6 – Acompanhamento clínico da amostra. ....	20
Gráfico 7 – Número de biópsias realizadas. ....	21
Gráfico 8 – Caracterização histopatológica quanto à presença (a) e tipo de displasia (b). ....	22
Gráfico 9 – Transformação maligna das lesões. ....	23

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS**

DOPM – Doenças Orais Potencialmente Malignas

OMS – Organização Mundial de Saúde

LO – Leucoplasia Oral

LVP – Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

VPH – Vírus do Papiloma Humano

CV – Carcinoma Verrucoso

CPC – Carcinoma Pavimento-Celular

CCMO – Clínica de Cirurgia e Medicina Oral

FMDUL – Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

## **I. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Doenças orais potencialmente malignas**

As doenças orais potencialmente malignas (DOPM) são alterações patológicas da mucosa oral associadas a um aumento do risco de desenvolvimento de cancro. <sup>(1)</sup> A última classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) foi publicada em 2020 e inclui as seguintes entidades: leucoplasia oral (LO), eritroplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), fibrose submucosa oral, líquen plano oral, queilite actínica, lesões palatinas em fumadores invertidos, lúpus eritematoso oral, disqueratose congénita e lesões liquenóides. <sup>(1)</sup> Os fatores de risco descritos na literatura para o aparecimento destas lesões incluem o consumo atual ou passado de tabaco e álcool. O papel do vírus do papiloma humano (VPH) tem sido amplamente discutido, mas permanece controverso. <sup>(2)</sup>

### **1.2. Leucoplasia oral**

A LO constitui uma das mais relevantes DOPM. Primeiramente, foi descrita pela OMS como uma mancha ou placa branca que clínica e patologicamente não corresponde a nenhuma outra entidade. <sup>(3)</sup> Atualmente, é definida pela presença de placas predominantemente brancas de risco questionável, cujo diagnóstico é obtido por exclusão de outras doenças ou distúrbios conhecidos. <sup>(4)</sup>

A LO é mais prevalente no sexo masculino. No entanto, a sua distribuição varia de acordo com as diferentes áreas geográficas. <sup>(5)</sup> Está associada ao consumo de tabaco, noz de areca, álcool e ao VPH. <sup>(6)</sup>

As suas características clínicas podem ser classificadas de acordo com a sua homogeneidade. A leucoplasia homogénea (tipicamente assintomática) apresenta-se como uma lesão uniformemente branca, lisa e fina, com uma superfície suave, podendo existir fendas ou fissuras superficiais. A leucoplasia não homogénea apresenta um maior risco de transformação maligna. <sup>(6)</sup> Podem distinguir-se formas nodular, verrucosa ou eritroleucoplasia. A leucoplasia nodular caracteriza-se por superfícies polipóides ou protuberâncias arredondadas, vermelhas ou excrescências brancas. Na leucoplasia verrucosa, a superfície é elevada, exofítica, enrugada ou ondulada. A eritroleucoplasia é uma lesão predominantemente branca, mas com algumas zonas vermelhas, sendo as suas margens irregulares. <sup>(1)</sup>

As suas características histológicas não são específicas nem patognomónicas, sendo importante a realização de uma biópsia para a exclusão de outras patologias. <sup>(5)</sup> Pode apresentar

atrofia ou hiperplasia, com ou sem displasia epitelial. <sup>(7)</sup> A maioria das leucoplasias são assintomáticas. No entanto, em alguns casos pode ocorrer dor ou ardor. <sup>(5)</sup>

### 1.3. Leucoplasia verrucosa proliferativa

A LVP é um tipo de leucoplasia rara. <sup>(5)</sup> Inicialmente, foi descrita por *Hansen et al.* (1985) como uma simples hiperqueratose que tende a aumentar e a tornar-se multifocal ao longo do tempo (tabela 1). <sup>(8)</sup>

Tabela 1 – Definição de LVP de acordo com Hansen et al. (1985). <sup>(8)</sup>

Leucoplasia	Lesões brancas, lisas e queratóticas, caracterizadas histologicamente como uma simples hiperqueratose sem displasia epitelial.
Verrucosa	Após um determinado período desenvolvem-se áreas de leucoplasia com componente verrucoso, exofítico e queratótico.
Proliferativa	Apesar do seu crescimento lento, ocorre persistência e progressão da lesão. Na maioria dos casos torna-se difuso e multifocal.

Posteriormente, outros autores propuseram diferentes designações. *Aguirre-Urizar et al.* (2011), sugeriram a alteração para leucoplasia proliferativa multifocal pois estas características são as mais importantes para a obtenção de um diagnóstico precoce. <sup>(9)</sup> Outros autores consideraram a designação de leucoplasia proliferativa a mais correta. <sup>(4)</sup> O termo verrucoso foi abandonado, pois, esta característica clínica não se apresenta na fase inicial da doença. <sup>(4-9)</sup> *Warnakulasuriya et al.* (2020) assentaram que, apesar de haver várias propostas de mudança de terminologia, a designação de LVP continua a ser a mais correta. <sup>(1)</sup>

Na última atualização, a LVP é caracterizada como uma desordem progressiva, persistente e irreversível, com a presença de múltiplas leucoplasias que, frequentemente, se tornam verrucosas. <sup>(1)</sup> As lesões são de crescimento lento, com o desenvolvimento de componentes eritematosas. Mais tarde, algumas áreas tornam-se exofíticas, semelhantes a verrugas, dando origem a lesões com aparência clínica e histológica semelhantes ao carcinoma verrucoso (CV) e carcinoma pavimento-celular (CPC). <sup>(8)</sup> Por conseguinte, apresentam uma elevada taxa de malignização. <sup>(1,8)</sup>

O seu diagnóstico é complexo, sendo as suas manifestações clínicas de difícil distinção entre as lesões que podem ser reversíveis ou tratáveis, daquelas que são persistentes e

irreversíveis. <sup>(8)</sup> Para além disso, a sua etiologia desconhecida e ausência de fatores de risco contribuem para um diagnóstico, muitas vezes, tardio. <sup>(10)</sup>

#### 1.4. Epidemiologia

A LVP é mais prevalente no sexo feminino a partir dos 60 anos de idade, com uma proporção entre mulheres e homens de 4:1. <sup>(8,10)</sup> A localização preferencial da lesão é a gengiva, podendo surgir em qualquer zona da cavidade oral, como a mucosa alveolar, jugal ou lingual. <sup>(12-13)</sup> A gengiva mandibular é frequentemente mais afetada, em comparação com a maxilar. <sup>(10)</sup> Por norma, envolve a gengiva vestibular de um único dente, evoluindo para o dente adjacente e para as porções lingual/ palatina e interproximal. <sup>(13)</sup>

A etiologia da LVP permanece pouco clara na literatura. <sup>(11-12)</sup> O consumo de tabaco ou álcool não apresenta um papel primordial no início do desenvolvimento desta lesão, contrariamente a outros tipos de leucoplasia. <sup>(13)</sup> No entanto, a exposição a estes fatores altera a estabilidade genética dos queratinócitos da mucosa oral. <sup>(6)</sup> A maioria dos doentes com LVP não são fumadores. <sup>(13)</sup> O papel do VPH no seu desenvolvimento continua controverso na literatura. <sup>(13)</sup>

#### 1.5. Características clínicas

A LVP inicia-se com uma ou mais placas homogêneas que afeta algumas localizações, especialmente a gengiva. <sup>(14)</sup> A apresentação clínica mais comum é uma placa difusa e homogênea, que se torna eritematosa e exofítica transformando-se numa forma verrucosa. <sup>(10)</sup> As suas apresentações clínicas encontram-se descritas na **tabela 2**.

Tabela 2 – Apresentação clínica da LVP. <sup>(1)</sup>

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa	Lesões brancas, múltiplas e espessas, localizadas em mais de dois locais da cavidade oral, frequentemente encontradas na gengiva, rebordo edêntulo e palato. Na maioria das vezes está presente um padrão verrucoso. Durante o seu desenvolvimento, as lesões propagam-se e coalescem. É frequente ocorrer recorrência numa área tratada previamente.
-------------------------------------	---

#### 1.6. Características histológicas

As características histológicas das lesões de LVP, inicialmente descritas por *Hansen et al.* (1985) estão divididas em graus, numa escala de 0-10 (**tabela 3**). <sup>(8)</sup>

Tabela 3 – Características histológicas de LVP. <sup>(8)</sup>

Grau 0	Mucosa oral normal.
Grau 2	Hiperqueratose simples (sem displasia epitelial ou com displasia ligeira).
Grau 4	Hiperplasia verrucosa (sem displasia epitelial ou com displasia ligeira).
Grau 6	CV (proliferação bem diferenciada abaixo do epitélio escamoso).
Grau 8	CPC papilar (crescimento invasivo e exofítico do epitélio de células escamosas bem diferenciadas, com formação de queratina e displasia ligeira).
Grau 10	CPC pouco diferenciado (perda de coesão e presença de células tumorais moderadas ou pouco diferenciadas, com displasia epitelial severa ou moderada; queratina mínima ou ausente).

Frequentemente, as lesões progridem lentamente para fases mais avançadas, sem ocorrer reversão. <sup>(15)</sup> Quando não é possível classificar as características histológicas de acordo com os graus indicados na **tabela 3**, utilizam-se os graus intermédios (1, 3, 5, 7 ou 9). <sup>(15)</sup>

*Batsakis et al. (1999)* reduziram as características histológicas para quatro, sem graus intermédios e consideraram retirar a CPC papilar da classificação por ser uma entidade independente da LVP, mais frequente na orofaringe. <sup>(15-16)</sup> Deste modo, propuseram apenas a existência de quatro critérios histológicos: hiperqueratose sem displasia epitelial; hiperplasia verrucosa; CV; CPC convencional. <sup>(16)</sup> Estes autores também consideraram a possível remoção de hiperplasia verrucosa destes parâmetros, uma vez que é muito parecido com o CV, mas com um crescimento exofítico. <sup>(15-16)</sup>

Na tentativa de padronizar os critérios histológicos, *Thompson et al. (2021)* realizaram um conjunto de diretrizes que permitiram distinguir quatro categorias de lesões de LVP: lesão orto (para) hiperqueratótica corrugada (não reativa); proliferação epitelial hiperqueratótica volumosa (não reativa); CPC; não se enquadra em nenhuma das categorias. <sup>(17)</sup>

Apesar das inúmeras tentativas de padronizar os critérios histopatológicos inerentes a esta patologia, continua a não existir uma caracterização patognomónica desta lesão, sendo o seu diagnóstico essencialmente retrospectivo. <sup>(10,17)</sup>

### 1.7. Critérios de diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico era efetuado com base na descrição de *Hansen et al. (1985)* (**tabela 4**). <sup>(8)</sup>

Tabela 4 – Diagnóstico proposto por *Hansen et al. (1985)*.<sup>(8)</sup>

Critérios de <i>Hansen et al. (1985)</i>
“... forma específica de leucoplasia. Inicia-se como uma simples hiperqueratose e com o tempo tem tendência a estender-se e a tornar-se multifocal. As lesões apresentam componentes eritematosos de crescimento lento, persistentes e irreversíveis. Mais tarde, algumas áreas tornam-se exofíticas, semelhantes a verrugas e transformam-se em lesões clínicas e histologicamente idênticas ao CV e CPC. São resistentes a todo o tipo de terapia.”

*Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, propuseram um conjunto de critérios para um diagnóstico precoce e objetivo da LVP (**tabela 5**).<sup>(18)</sup>

Tabela 5 – Critérios de diagnóstico de *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*.<sup>(18)</sup>

Critérios de <i>Cerero-Lapiedra et al. (2010)</i>	
Critérios <i>Major</i>	Critérios <i>Minor</i>
A: Uma lesão de leucoplasia existente em duas ou mais localizações orais diferentes, frequentemente encontradas na gengiva, processo alveolar e palato.	a: Uma lesão de leucoplasia oral que tem, pelo menos, 3 centímetros ao adicionar todas as áreas afetadas.
B: Existência de uma área verrucosa.	b: O doente é do sexo feminino.
C: Durante o desenvolvimento da doença ocorre propagação e crescimento da lesão.	c: O doente (homem ou mulher) não é fumador.
D: Ocorrência de recidiva numa área previamente tratada.	d: Evolução da doença por mais de 5 anos.
E: Histopatologicamente, pode existir uma hiperqueratose simples do epitélio a uma hiperplasia verrucosa, CV ou CPC <i>in situ</i> ou invasivo.	
Para obter o diagnóstico considera-se a combinação dos seguintes critérios:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 critérios <i>major</i> (sendo que o critério E tem de estar presente).</li> <li>▪ 2 critérios <i>major</i> (sendo que o critério E tem de estar presente) + 2 critérios <i>minor</i>.</li> </ul>	

*Carrard et al. (2013)*, sugeriram uma simplificação dos critérios de diagnóstico sem distinção entre critérios *major* e *minor*. No entanto, os quatro critérios devem estar presentes (**tabela 6**).<sup>(19)</sup>

Tabela 6 – Critérios de diagnóstico de *Carrard et al. (2013)*.<sup>(19)</sup>

Critérios de <i>Carrard et al. (2013)</i>
1. Leucoplasia com presença de áreas verrucosas ou semelhante a verrugas que envolvem mais de duas localizações orais. As localizações reconhecidas são: dorso da língua (unilateral ou bilateral), bordo da língua, mucosa jugal, mucosa alveolar ou gengiva maxilar, mucosa alveolar ou gengiva mandibular, palato duro e mole, pavimento da boca, lábio superior e inferior.
2. Ao adicionar todas as localizações envolvidas, a lesão deve ter pelo menos três centímetros.
3. Existência de um período bem documentado de, pelo menos, cinco anos de evolução da doença sendo caracterizado pela propagação, aumento de tamanho e recidiva numa área previamente tratada.
4. Disponibilidade de, pelo menos, uma biópsia para descartar a presença de CV ou CPC.

Os critérios de diagnóstico foram novamente revistos por *Villa et al. (2018)*, com a existência de quatro parâmetros obrigatórios (**tabela 7**).<sup>(4)</sup>

Tabela 7 – Critérios de diagnóstico de *Villa et al. (2018)*.<sup>(4)</sup>

Critérios de <i>Villa et al. (2018)</i>
1. Lesões brancas/queratóticas que podem ser lisas, fissuradas, verrucosas ou eritematosas com ou sem úlcera.
2. Lesões multifocais não contíguas OU lesão única > 4.0 centímetros (envolvendo um local) OU uma lesão única > 3.0 centímetros (envolvendo localizações adjacentes).
3. Lesões que progridem/expandem em tamanho e/ou desenvolvem uma componente multifocal ao longo do tempo.
4. Lesões que, histopatologicamente, não apresentam sinais de displasia epitelial ou carcinoma, mas que podem revelar: hiperqueratose; paraqueratose; atrofia; acantose; infiltrado inflamatório liquenóide; hiperplasia verrucosa (não devendo essas características apoiar o diagnóstico de queratose friccional).

Numa revisão recente, *Gonzalez-Moles et al. (2021)* elaboraram uma nova proposta para o diagnóstico de LVP (**tabela 8**).<sup>(20)</sup>

Tabela 8 – Critérios de diagnóstico de *Gonzalez-Moles et al. (2021)*.<sup>(20)</sup>

Critérios de <i>Gonzalez-Moles et al. (2021)</i>
A LVP é uma DOPM que se apresenta como placas brancas multifocais e persistentes, que se expandem ao longo da sua evolução e são resistentes ao tratamento. Embora provavelmente se inicie em fases mais precoces, o diagnóstico é realizado na segunda metade da vida dos indivíduos, apresentando um risco elevado de evolução para cancro oral.

### 1.8. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial destas lesões inclui, essencialmente, a leucoplasia e o líquen plano oral.<sup>(2)</sup> As apresentações clínicas iniciais podem apresentar uma única lesão branca lisa, sem componente verrucoso e uma aparência líquenóide.<sup>(4)</sup>

A leucoplasia oral tem uma apresentação isolada enquanto a LVP começa com uma lesão única em fases iniciais e que, com a progressão da doença, difunde-se e tem tendência a reaparecer após excisão.<sup>(2)</sup>

Clinicamente, alguns casos de LVP podem apresentar um componente verrucoso e eritematoso, bilateral e multifocal e histologicamente observa-se um infiltrado inflamatório líquenóide, sendo facilmente confundido com líquen plano oral.<sup>(4)</sup>

### 1.9. Tratamento, taxa de malignização e recorrência

A taxa de malignização das lesões de LVP é elevada. O estudo de *Iocca et al. (2020)*, demonstrou que a transformação maligna destas lesões é de 49.5%.<sup>(21)</sup> Mais recentemente, *Ramos-Garcia et al. (2021)*, revelaram que a malignização em indivíduos do sexo masculino é de 43.87% enquanto no sexo feminino é de 64.02%.<sup>(20,22)</sup>

A sua recorrência é de 67.27%, sendo que o doente com LVP desenvolve, em média, 3.66 novas lesões durante a sua vida.<sup>(10,23)</sup> Deste modo, deve ser realizado um acompanhamento rigoroso, com a realização de múltiplas biópsias.<sup>(12)</sup>

Para o tratamento das lesões de LVP é imperativo a determinação do grau de displasia epitelial.<sup>(4)</sup> As lesões com tecido benigno ou com displasia epitelial leve devem ser seguidas com biópsias periódicas ou excisão.<sup>(10)</sup> As lesões pré-malignas com displasia epitelial moderada ou severa requerem a remoção completa da lesão.<sup>(10)</sup>

As recomendações mais recentes para a abordagem da LVP incluem um constante acompanhamento clínico (três a seis meses), com a realização de biópsias que envolvem novas áreas vermelhas, nodulares ou de maior consistência.<sup>(13)</sup> Para além disso, é importante alertar

os doentes para evitar fatores de risco associados ao cancro oral, nomeadamente tabaco e álcool. <sup>(24)</sup> *Villa et al. (2018)*, propuseram algumas estratégias para a abordagem dos doentes com LVP no seguimento clínico e resultado anátomo-patológico (**tabela 9**). <sup>(4)</sup>

Tabela 9 – Estratégias para a abordagem clínica de LVP. <sup>(4)</sup>

1. A biópsia e fotografias tiradas a cada consulta devem ser enviadas para o patologista.
2. Devem ser realizadas biópsias periódicas, especialmente quando ocorre alteração das características da lesão (desenvolvimento de áreas vermelhas, nodulares e/ou verrucosas e envolvimento de novas localizações). Dependendo do diagnóstico histopatológico deve ser realizado um acompanhamento clínico de três a seis meses.
3. As biópsias que exibem hiperqueratose, paraqueratose, atrofia epitelial ou acantose, com ou sem inflamação, devem ser seguidas periodicamente. As leucoplasias na gengiva têm tendência a ser tratadas de acordo com a idade, estado de saúde, grau de envolvimento, perda óssea, mobilidade, aparência e comportamento da lesão.
4. As lesões de LVP com displasia epitelial leve e moderada podem ser controladas, se for considerado que a sua remoção completa não é possível devido à extensão ou localização da lesão. Se a área for simples, pode-se tentar a excisão.
5. As biópsias que apresentam displasia epitelial severa ou carcinoma devem ser removidas.
6. Recomendam-se biópsias excisionais, com descrição das margens mesmo que mostrem queratose sem significância.

## II. OBJETIVOS

A presente investigação, inserida no âmbito da dissertação do mestrado integrado em medicina dentária, tem os seguintes objetivos:

- Identificação dos aspetos relevantes da LVP descritos na literatura;
- Descrição dos casos clínicos de doentes de LVP, acompanhados no departamento de Clínica de Cirurgia e Medicina Oral (CCMO) da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), nos últimos 10 anos;
- Realização de uma análise estatística descritiva das características demográficas, clínicas e histológicas de uma série de oito casos clínicos de LVP;
- Comparação dos diferentes critérios de diagnóstico de LVP descritos na literatura.

## III. MATERIAL E MÉTODOS

### 3.1. Revisão da literatura

A pesquisa bibliográfica foi realizada no período de setembro de 2021 a março de 2022, utilizando a plataforma PubMed. Os artigos incluídos correspondem a meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e revisões narrativas, em inglês, sem restrições de data, e com recurso às palavras-chave descritas na **tabela 10**.

Tabela 10 – Pesquisa bibliográfica.

Base de dados	Estratégia de pesquisa
Pubmed	<p>("Leukoplakia, Oral") OR ("Leukoplakia, Oral/diagnosis") OR ("Leukoplakia, Oral/epidemiology") OR ("Leukoplakia, Oral/classification") OR ("Leukoplakia, Oral/prevention and control") AND ("Carcinoma, Verrucous")</p> <p>Filtros: <i>English; Humans.</i></p>

As combinações MESH permitiram uma pesquisa mais direcionada ao tema. Posteriormente, houve necessidade de incluir artigos da lista de referências bibliográficas dos artigos selecionados.

### **3.2. Tipo de estudo**

Este estudo epidemiológico observacional descritivo tem por base uma série de casos clínicos, obtidos a partir de doentes que frequentaram as unidades curriculares de CCMO da FMDUL, durante os últimos dez anos.

### **3.3. Local da investigação**

Esta investigação foi executada na FMDUL, situada na Rua Professora Teresa Ambrósio, Cidade Universitária (Lisboa), Portugal. A seleção dos casos foi realizada a partir de processos clínicos de doentes que frequentam a CCMO - FMDUL.

### **3.4. População e seleção da amostra**

Os processos clínicos de todos os doentes com diagnóstico de LVP, na CCMO - FMDUL, foram consultados, assim como as respetivas fotografias. Para além disso, também os relatórios dos exames anatomopatológicos arquivados no Laboratório de Histomorfologia e Medicina Dentária Forense da FMDUL, foram consultados. Apenas os casos com características clínicas e histopatológicas de LVP foram incluídos.

### **3.5. Dados recolhidos**

Os dados recolhidos foram introduzidos no programa *Microsoft Office Excel, 2016*® (Apêndice 1). A informação retirada de cada um dos processos clínicos foi dividida em três categorias:

A. Dados demográficos e hábitos dos doentes:

- a. Afinidade populacional;
- b. Sexo;
- c. Idade (no momento da primeira consulta);
- d. Hábitos tabágicos;
- e. Hábitos alcoólicos.

B. Características clínicas:

- a. Número de lesões;
- b. Dimensão das lesões;
- c. Aspeto clínico;
- d. Localização;
- e. Sintomatologia;
- f. Proliferação das lesões;

- g. Recidiva das lesões;
- h. Tempo de acompanhamento clínico.

C. Características histológicas:

- a. Número de biópsias;
- b. Resultado histopatológico;
- c. Presença de displasia epitelial;
- d. Transformação maligna.

### 3.6. Análise de dados

Após a introdução dos dados no programa *Microsoft Office Excel, 2016®*, os mesmos foram transferidos para o software *IBM SPSS® Statistics 28 (Statistical Package for the Social Sciences)*, para a realização da análise estatística dos dados.

A estatística descritiva foi realizada em todas as variáveis descritas no ponto 3.5.

### 3.7. Questões éticas e deontológicas

Para a realização da recolha dos dados foi solicitada autorização à Comissão de Ética para a Saúde e Direção Clínica (**Apêndice 2**), tendo sido concedido pelo Senhor Professor Doutor João Aquino Marques (Presidente da Comissão de Ética para a Saúde e Diretor Clínico).

Aos processos clínicos consultados, foi associado um número (por ordem de observação) e o mesmo foi utilizado em todos os procedimentos de tratamento de dados. Desta forma, foi possível manter o anonimato de todos os doentes por forma a respeitar os princípios éticos e deontológicos vigentes.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. Descrição de casos clínicos

#### Caso 1

---

Um doente do sexo masculino de 49 anos, leucodérmico, sem hábitos alcoólicos e fumador de cerca de sete cigarros por dia apresentou-se na CCMO – FMDUL com seis lesões brancas de superfície verrucosa, erosiva e liquenóide na mucosa jugal, dorso da língua e palato mole (**Apêndice 3 – Imagem A**). A dimensão das lesões era superior a cinco centímetros e o doente encontrava-se assintomático. Ao longo de 42 meses, foram realizadas duas biópsias incisionais. O primeiro resultado histopatológico indicou a presença de hiperqueratose, sem displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem B**). Após 36 meses, foi realizada uma segunda biópsia cujo resultado histopatológico revelou uma hiperqueratose, acentuada hiperplasia epitelial caracterizada por acantose e papilomatose, com moderado infiltrado inflamatório liquenóide e focos de erosão (**Apêndice 3 – Imagem C**). Verificou-se a presença de displasia epitelial ligeira. Houve proliferação das lesões e ausência de recidiva. Não se verificou transformação maligna.

#### Caso 2

---

Uma doente do sexo feminino, com 78 anos, leucodérmica, assintomática, sem hábitos alcoólicos ou tabágicos, apresentou-se na CCMO – FMDUL com três lesões brancas de aspeto liquenóide na gengiva e mucosa alveolar mandibular (**Apêndice 3 – Imagem D**). No seu total, as lesões mediam entre dois e três centímetros. Ao longo de 36 meses foram realizadas duas biópsias. O primeiro resultado histopatológico indicou a presença de uma hiperqueratose, sem displasia epitelial e um ligeiro infiltrado inflamatório liquenóide inespecífico (**Apêndice 3 – Imagem E**). Ao fim de 36 meses foi realizada uma nova biópsia, que revelou a existência de uma queratose ortoqueratósica irregular, com acantose e irregularidade da membrana basal (**Apêndice 3 – Imagem F**). Observou-se displasia epitelial ligeira. Durante este tempo, houve proliferação de lesões, sem recidiva ou transformação maligna.

#### Caso 3

---

Uma doente do sexo feminino de 82 anos, leucodérmica, sem hábitos alcoólicos e tabágicos apresentou-se na CCMO – FMDUL com três lesões brancas de superfície verrucosa,

localizadas no rebordo edêntulo maxilar, gengiva mandibular e palato duro (**Apêndice 3 – Imagem G**). No seu total, apresentou uma dimensão entre três e quatro centímetros, com sintomatologia. Ao longo de 60 meses ocorreu proliferação de lesões e recidiva sendo que foram realizadas quatro biópsias. O primeiro resultado histopatológico indicou a presença de hiperplasia epitelial com áreas de hipergranulose, queratose paraqueratósica e infiltrado inflamatório liquenóide, com displasia epitelial ligeira a moderada (**Apêndice 3 – Imagem H**). Após cinco meses, foi realizada uma segunda biópsia cujo resultado revelou queratose associada a hiperplasia epitelial irregular, infiltrado inflamatório liquenóide e alterações degenerativas da camada basal. Não se observou displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem I**). 14 meses depois, uma terceira biópsia foi realizada revelando a presença de hiperplasia epitelial pseudoepiteliomatosa, com hipergranulose, queratose, infiltrado inflamatório crónico e displasia epitelial ligeira (**Apêndice 3 – Imagem J**). Ao fim de 29 meses, uma quarta biópsia indicou a ausência de displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem K**), pelo que não ocorreu transformação maligna.

#### **Caso 4**

---

Um doente do sexo masculino de 67 anos, leucodérmico, com hábitos alcoólicos e tabágicos (vinte cigarros por dia), acompanhado na CCMO – FMDUL há 7 meses. Observaram-se quatro lesões brancas de superfície lisa e eritematosa (entre três a quatro centímetros), localizadas na base e ventre lingual, rebordo edêntulo mandibular e pavimento da boca, sem qualquer sintomatologia (**Apêndice 3 – Imagem L**). Numa das consultas de controlo, uma das biópsias incisionais realizadas revelou zonas com displasia epitelial, carcinoma *in situ* e CPC invasivo. Por conseguinte, houve transformação maligna da lesão.

#### **Caso 5**

---

Uma doente do sexo feminino com 75 anos, leucodérmica, sem hábitos alcoólicos e fumadora de dez cigarros por dia dirigiu-se à CCMO – FMDUL com quatro lesões brancas (entre três a quatro centímetros) de superfície nodular na mucosa jugal (**Apêndice 3 – Imagem M**). Não se verificou sintomatologia. Durante um período de 36 meses, observou-se proliferação das lesões e recidiva. Procedeu-se à realização de duas biópsias incisionais. O primeiro resultado histopatológico demonstrou a existência de uma LVP sem displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem N**). Após 18 meses, foi realizada uma nova biópsia cujo resultado histopatológico revelou hiperplasia regular do epitélio e queratose paraqueratósica. Não se observou displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem O**).

### Caso 6

---

Um doente do sexo masculino com 40 anos, leucodérmico, sem hábitos alcoólicos e ex-fumador, apresentou-se na CCMO – FMDUL com três lesões brancas, de superfície verrucosa na gengiva maxilar, mucosa alveolar e rebordo edêntulo maxilar (**Apêndice 3 – Imagem P**). No seu conjunto, verificou-se uma dimensão entre dois e três centímetros, sem sintomatologia associada.

Durante um período de 12 meses, ocorreu proliferação das lesões, sem recidiva. Foram realizadas três biópsias incisionais. O primeiro resultado histopatológico revelou hiperqueratose predominantemente hiperqueratósica, com áreas de paraqueratose, acantose irregular e infiltrado inflamatório liquenóide, com presença de displasia epitelial ligeira (**Apêndice 3 – Imagem Q**). 3 meses depois, um segundo resultado histopatológico revelou queratose ortoqueratósica, acantose e irregularidade da lâmina basal. Observou-se displasia epitelial ligeira (**Apêndice 3 – Imagem R**). 9 meses depois, um terceiro resultado histopatológico revelou infiltrado inflamatório liquenóide, queratose e hiperplasia com acantose, sem evidência de displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem S**).

### Caso 7

---

Uma doente do sexo feminino com 65 anos, leucodérmica, sem hábitos alcoólicos e com história passada de consumo de tabaco, compareceu na CCMO – FMDUL com quatro lesões brancas (superior a 5 centímetros), de superfície verrucosa e lisa na gengiva maxilar, mucosa jugal e trígono retromolar (**Apêndice 3 – Imagem T**). Foi realizada uma biópsia incisional, cujo resultado histopatológico demonstrou hipergranulose, hiperplasia epitelial com alongamento das cristas interpapilares e infiltrado inflamatório liquenóide, sem evidências de displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem U**). Durante um acompanhamento de 12 meses, verificou-se a proliferação e recidiva das lesões, sem ocorrência de transformação maligna.

### Caso 8

---

Um doente do sexo masculino com 69 anos, leucodérmico, com hábitos alcoólicos e ex-fumador, apresentou-se na CCMO – FMDUL com três lesões brancas (entre dois e três centímetros) de superfície verrucosa na gengiva mandibular, rebordo edêntulo, mucosa alveolar maxilar e palato duro, sem sintomatologia (**Apêndice 3 – Imagem V**). Procedeu-se à realização de uma biópsia incisional cujo resultado histopatológico revelou acantose epitelial, queratose

predominantemente hiperqueratósica e ulceração, sem evidência de displasia epitelial (**Apêndice 3 – Imagem X**). Durante um acompanhamento de 5 meses, verificou-se proliferação de lesões para outras zonas, sem de recidiva ou transformação maligna.

## 4.2. Diagnóstico

No presente estudo, aplicaram-se os critérios *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, *Carrard et al. (2013)* e *Villa et al. (2018)*, aos casos acima descritos, por forma a perceber se a análise de diferentes autores resultaria numa variação do diagnóstico (**tabela 11**).

Os critérios de *Cerero-Lapiedra et al. (2010)* permitiram um diagnóstico de LVP em todos os casos descritos. O único critério obrigatório (critério E) está presente em todos os doentes. Para além disso, verificou-se a existência de, pelo menos, três critérios *major* em todos os casos. Os critérios *major* mais frequentemente encontrados foram o A (localização da lesão), o C (propagação da lesão) e o D (existência de recidiva). A existência de uma área verrucosa (critério B), ocorreu apenas em quatro casos. Relativamente aos critérios *minor*, os mais encontrados são o a) (dimensão da lesão superior a três centímetros) e o c) (ausência atual de consumo de tabaco). A existência de um período de evolução da doença por mais de 5 anos (critério d) verificou-se apenas num caso.

De acordo com os critérios de *Carrard et al. (2013)*, apenas um dos doentes (caso 3), apresentou todos os critérios que permitiram estabelecer um diagnóstico de LVP. A grande dificuldade para estabelecer um diagnóstico com estes critérios propostos, assenta na ausência de um período de acompanhamento bem documentado de 5 anos. À exceção do caso 3, todos os doentes apresentaram um tempo de seguimento clínico inferior a este período. A segunda razão para a dificuldade de utilização destes critérios de diagnóstico, relacionou-se com o tamanho total das lesões de LVP. Nos casos 2, 6 e 8, as lesões apresentaram uma área inferior a três centímetros. A sua medição foi realizada por operadores diferentes, não havendo uma padronização inerente à realização da mesma.

Segundo os critérios de *Villa et al. (2018)*, verificou-se que todos os casos apresentados obtiveram um diagnóstico de LVP.

Tabela 11 – Diagnóstico dos casos de LVP com base nos vários critérios de diagnóstico descritos. <sup>(4,18-19)</sup>

Casos	<i>Cerero-Lapiedra et al. (2010)</i>					<i>Carrard et al. (2013)</i>				<i>Villa et al. (2018)</i>							
	A	B	C	D	E	a	b	c	d	1	2	3	4	1	2	3	4
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
2	✓			✓	✓		✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓
3	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	✓		✓		✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
5			✓		✓	✓				✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
6			✓	✓	✓	✓				✓			✓	✓	✓	✓	✓
7	✓		✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓	✓	✓	✓	✓

### 4.3. Análise estatística

#### 4.3.1. Seleção da amostra

A amostra selecionada corresponde a oito processos clínicos e respetivos relatórios anatomopatológicos de indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de LVP.

#### 4.3.2. Afinidade populacional, sexo e faixa etária da amostra

Todos os indivíduos eram leucodérmicos, quatro mulheres (50.0%) e quatro homens (50.0%).

A média de idades foi de  $65.63 \pm 14.42$  anos. A faixa etária com maior frequência foi entre os 61-70 anos (37.5%), sendo que um (33.3%) do sexo feminino e dois (66.6%) do masculino (**gráfico 1**). De seguida, as faixas etárias entre os 40-50 anos (25.0%) apresentaram dois indivíduos do sexo masculino (100%), sem representação feminina neste grupo, enquanto as faixas etárias dos 71-80 anos (25.0%) revelaram dois indivíduos do sexo feminino (100%), sem representação masculina. A faixa etária dos 81-90 anos (12.5%) apresentou apenas um doente do sexo feminino.

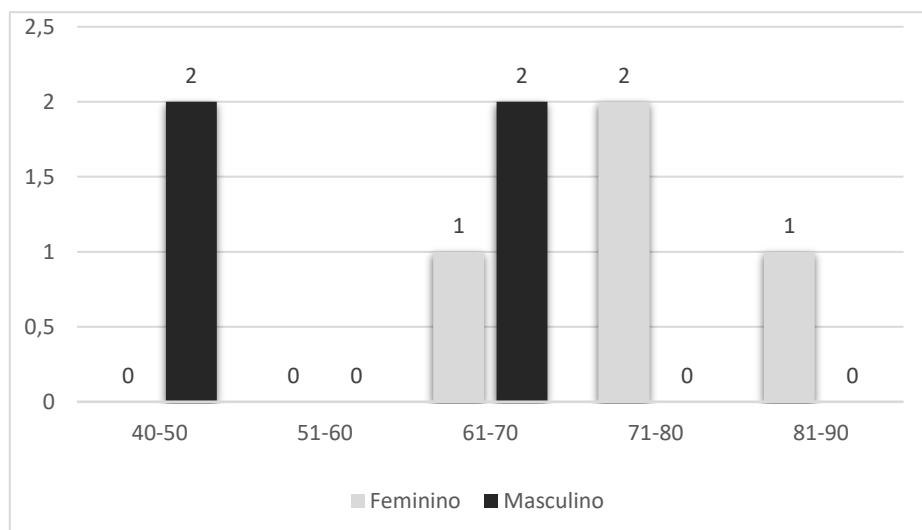


Gráfico 1 – Caracterização da amostra em termos de sexo e faixa etária.

### 4.3.3. Hábitos tabágicos e alcoólicos

Quanto aos hábitos tabágicos verifica-se que 37.5% (n=3) da amostra eram fumadores, 37.5% (n=3) dos doentes eram ex-fumadores e 25.0% (n=2) eram não fumadores (**gráfico 2-a**). Relativamente aos hábitos alcoólicos, 75.0% (n=6) não consumiam bebidas alcoólicas, enquanto 25.0% (n=2) consumiam bebidas alcoólicas (**gráfico 2-b**).

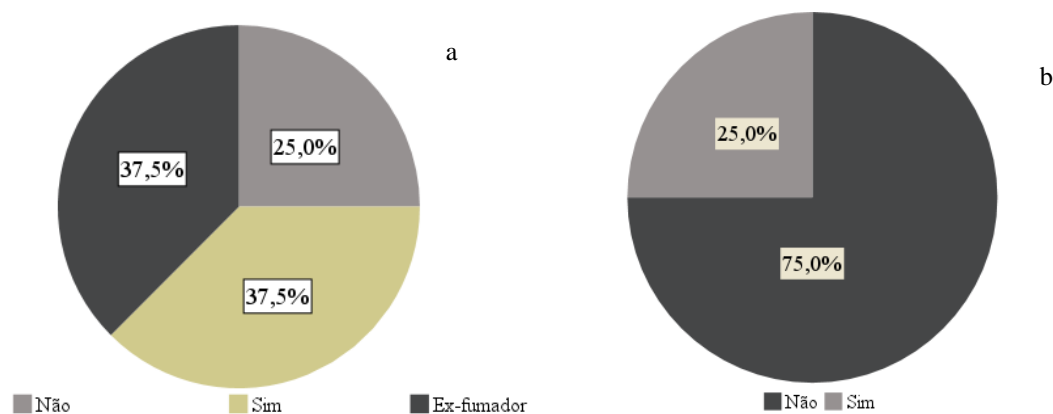


Gráfico 2 – Caracterização da amostra em termos de hábitos tabágicos (a) e alcoólicos (b).

### 4.3.4. Caracterização clínica das lesões

No que concerne ao número de lesões na cavidade oral (**gráfico 3-a**), verificou-se a presença de três lesões em 50.0% (n= 4) da amostra, quatro lesões em 37.5% (n= 3) e seis lesões em 12.5% (n= 1). Em média observaram-se  $3.75 \pm 1.035$  lesões. A sua dimensão mais frequente

foi entre 2.1-3 centímetros (37.5%, n= 3) e 3.1-4 centímetros (37.5%, n= 3) (**gráfico 3-b**). As lesões superiores a 5.1 centímetros representaram 25.0% da amostra (n=2) e não existiram lesões inferiores a dois centímetros.

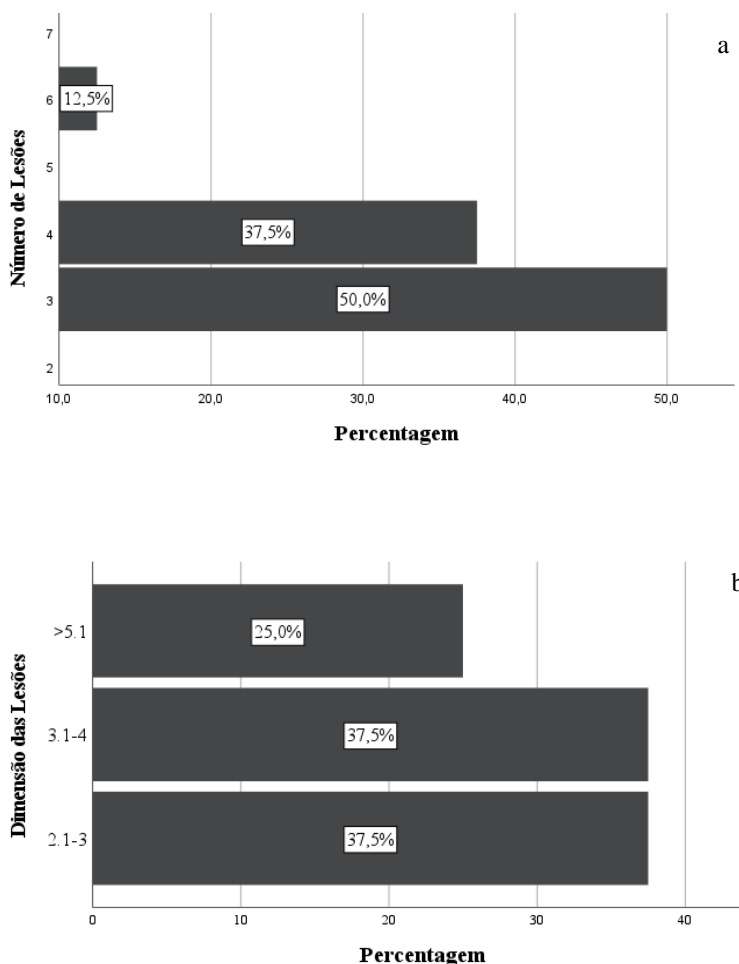


Gráfico 3 – Caracterização clínica do número (a) e dimensão (b) de lesões.

O **gráfico 4** representa o aspeto clínico das lesões da amostra. As lesões brancas de superfície verrucosa foram as mais frequentes (37.5%, n= 4). Tanto as lesões brancas de superfície liquenóide, como as de superfície nodular apresentaram uma frequência de 12.5% (n=1). Nesta amostra observaram-se, ainda, lesões brancas com uma componente lisa e verrucosa (12.5%, n=1), superfície lisa e eritematosa (12.5%, n=1) e lesões brancas com padrão verrucoso, liquenóide e eritematoso (12.5%, n=1).

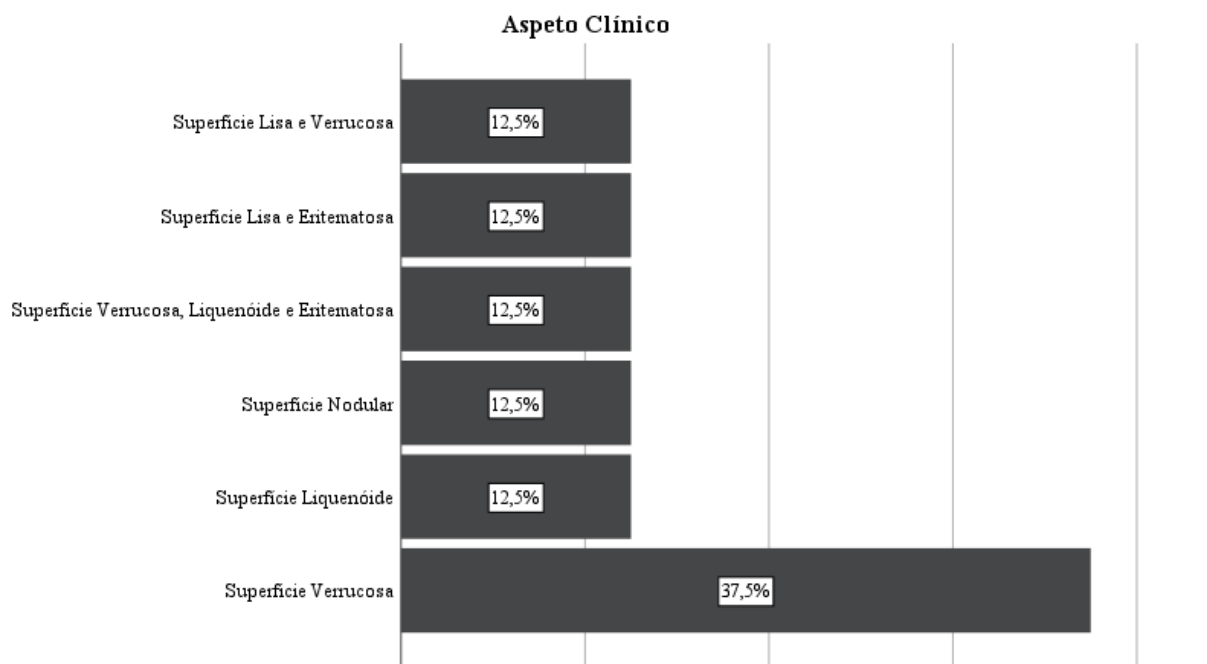


Gráfico 4 – Caracterização do aspeto clínico das lesões.

Na **tabela 12** é possível observar as localizações preferenciais das lesões de LVP. As localizações preferenciais foram na gengiva mandibular (37.5%, n=3), mucosa jugal (37.5%, n=3) e rebordo edêntulo maxilar (37.5%, n=3). As lesões na gengiva maxilar, mucosa alveolar mandibular e palato duro foram, também, frequentes (25.0%, n=2). Apesar de menos frequentes observou-se, ainda, a existência de lesões no rebordo edêntulo mandibular, mucosa alveolar maxilar, base, dorso e ventre da língua, pavimento bucal, palato mole e trígono retromolar (12.5%, n=1).

Tabela 12 – Localização preferencial das lesões.

Localização	Frequência		Porcentagem	
	Sim	Não	Sim	Não
Gengiva maxilar	2	6	25.0%	75.0%
Gengiva mandibular	3	5	37.5%	62.5%
Mucosa jugal	3	5	37.5%	62.5%
Rebordo edêntulo maxilar	3	5	37.5%	62.5%
Rebordo edêntulo mandibular	1	7	12.5%	87.5%
Mucosa alveolar maxilar	1	7	12.5%	87.5%
Mucosa alveolar mandibular	2	6	25.0%	75.0%
Base da língua	1	7	12.5%	87.5%
Dorso da língua	1	7	12.5%	87.5%
Ventre da língua	1	7	12.5%	87.5%
Pavimento bucal	1	7	12.5%	87.5%
Palato duro	2	6	25.0%	75.0%
Palato mole	1	7	12.5%	87.5%
Trígono retromolar	1	7	12.5%	87.5%

A presença de sintomatologia verificou-se em 12,5% (n=1) da amostra, enquanto 87,5% (n=7) não apresentou qualquer sintoma associado às lesões (**gráfico 5-a**). A existência de recidiva ocorreu em 37,5% (n=3) da amostra (**gráfico 5-b**).

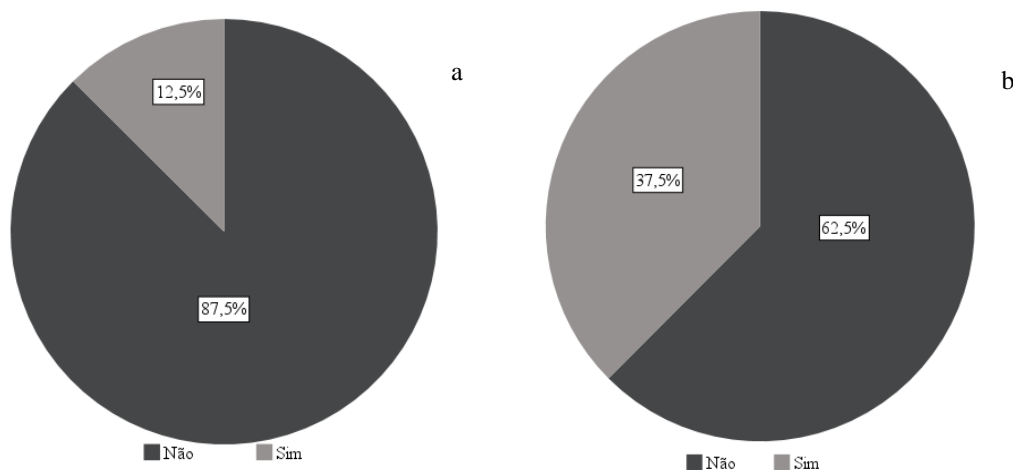


Gráfico 5 – Presença de sintomatologia (a) e recidiva (b).

O tempo de acompanhamento clínico encontra-se descrito no **gráfico 6**. Um acompanhamento clínico inferior a 12 meses observou-se em 25,0% (n=2) dos casos. O tempo mais frequente foi de 12 (25,0%, n=2) e 36 meses (25,0%, n=2). Paralelamente, um seguimento clínico superior a 36 meses verificou-se em 25,0% (n=2) da amostra. A proliferação das lesões ocorreu em 100% dos casos.

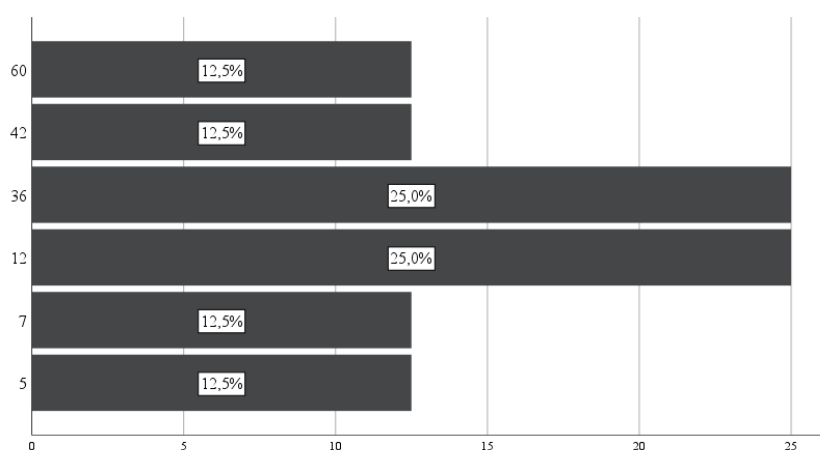


Gráfico 6 – Acompanhamento clínico da amostra.

#### 4.3.5. Caracterização histopatológica das lesões

O número médio de biópsias realizadas foi de  $2 \pm 1.069$ . O mais frequente foi a realização de uma (37.5%, n= 3) ou duas biópsias (37.5%, n= 3). Em 12.5% (n=1) dos doentes foram realizadas, igualmente, três ou quatro biópsias (**gráfico 7**).

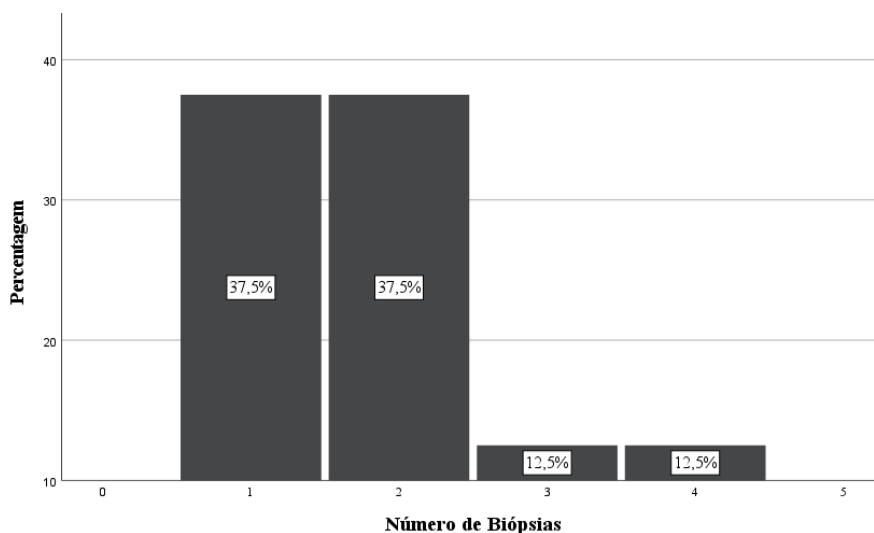


Gráfico 7 – Número de biópsias realizadas.

O resultado histopatológico da última biópsia realizada em cada doente encontra-se descrito na **tabela 13**. O infiltrado inflamatório liquenóide (75.0%, n=6) e a hiperqueratose sem padrão específico (62.5%, n=5) foram as características mais frequentemente observadas. De seguida, observou-se a presença de hiperplasia epitelial (50.0%, n=4), acantose (50.0%, n=4), e hiperqueratose do tipo paraqueratose (37.5%, n=3). Com menos frequência, verificou-se a presença de hipergranulose e a ulceração (25%, n=2). Foi, também, possível verificar a existência de hiperqueratose do tipo ortoqueratose, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, carcinoma *in situ*, CPC invasivo e alongamento das cristas interpapilares (12.5%, n=1).

Tabela 13 – Resultado histopatológico da última biópsia realizada.

Resultado histopatológico	Frequência		Porcentagem	
	Sim	Não	Sim	Não
Hiperqueratose (sem padrão específico)	5	3	62.5%	37.5%
Hiperqueratose do tipo ortoqueratose	1	7	12.5%	87.5%
Hiperqueratose do tipo paraqueratose	3	5	37.5%	62.5%
Hiperplasia epitelial	4	4	50.0%	50.0%
Acantose	4	4	50.0%	50.0%
Infiltrado inflamatório liquenóide	6	2	75.0%	25.0%
Hipergranulose	2	6	25.0%	75.0%
Papilomatose	1	7	12.5%	87.5%
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	1	7	12.5%	87.5%
CPC <i>in situ</i>	1	7	12.5%	87.5%
CPC invasivo	1	7	12.5%	87.5%
Alongamento das cristas interpapilares	1	7	12.5%	87.5%
Ulceração	2	6	25.0%	75.0%
Displasia epitelial	5	3	62.5%	37.5%

A presença e o tipo de displasia epitelial encontram-se descritas no **gráfico 8-a e 8-b**, respetivamente. Das biópsias realizadas, 62.5% (n=5) apresentaram displasia epitelial, contrariamente a 37.5% (n=3), onde esta característica não se observou. A displasia epitelial ligeira foi a mais frequente (60.0%, n=3), seguida da moderada (20.0%, n=1) e severa (20.0%, n=1).

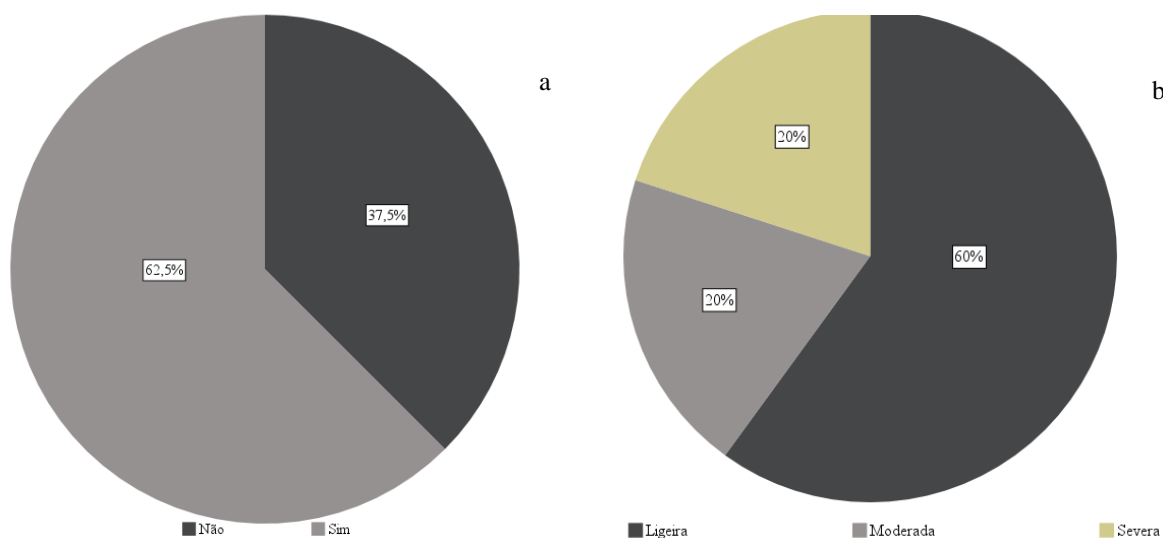


Gráfico 8 – Caracterização histopatológica quanto à presença (a) e tipo de displasia epitelial (b).

No que concerne à malignização verificou-se que esta ocorreu em 12.5% (n=1) dos casos, sendo que 87.5% (n=7) não apresentaram transformação maligna (**gráfico 9**).

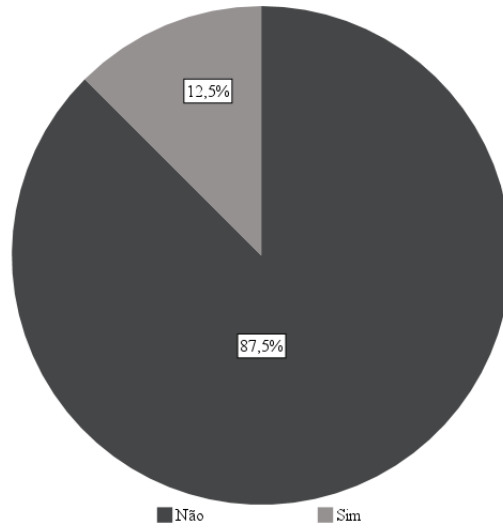


Gráfico 9 – Transformação maligna das lesões.

## V. DISCUSSÃO

No presente estudo, todos os indivíduos eram leucodérmicos no entanto, a literatura existente demonstra que não existe predileção por qualquer afinidade populacional. <sup>(4,24-26)</sup>

Nesta investigação, não se verificaram diferenças quanto ao sexo, existindo um igual número de homens e mulheres. A literatura é bastante clara neste tópico, demonstrando, consideravelmente mais mulheres com LVP do que homens. <sup>(4,8,10-13,15,18,22,27)</sup> Inicialmente, *Hansen et al. (1985)* considerou uma proporção 4:1 (mulheres:homens). <sup>(8)</sup> Posteriormente, outros estudos têm revelado proporções menos díspares, nomeadamente 2.72:1 (mulheres:homens). <sup>(15)</sup>

A média de idades deste estudo foi de  $65.63 \pm 14.42$  anos. A literatura existente indica que o diagnóstico deste tipo de lesões é, normalmente, realizado a partir dos 60 anos. *Pentenero et al. (2014)* observou uma média de idades de 63.2 anos. <sup>(25)</sup> A revisão sistemática de *Torrejon-Moya et al. (2020)* revelou uma média de 67.4 anos. <sup>(12)</sup> O estudo de *Palaya et al. (2021)* verificou uma média de idades de  $64.2 \pm 10.5$  anos (70.2 anos para o sexo feminino e 59.6 anos para o masculino). <sup>(13)</sup>

Existem poucos estudos que comparam o consumo de tabaco e álcool com a prevalência de LVP <sup>(11-12)</sup>. O tabaco parece não ter uma influência significativa na aparência ou progressão da lesão. A LVP pode ocorrer em fumadores e não fumadores. <sup>(18)</sup> *Pentenero et al. (2014)* observou que a frequência de LVP nos doentes que fumam (ou alguma vez fumaram) foi de 35.3% e de 21.0% para os doentes que consumiam álcool. <sup>(25)</sup> A revisão sistemática de *Torrejon-Moya et al. (2020)* revelou que 66.6% dos doentes com LVP nunca fumaram, e 57.1% nunca consumiram bebidas alcoólicas. <sup>(12)</sup> *Palaya et al. (2021)* reportou LVP em 40.0% dos consumidores de tabaco (atual e passado) e em 26.2% dos consumidores de bebidas alcoólicas. <sup>(13)</sup> O presente estudo apresenta algumas discrepâncias relativamente à literatura existente tendo-se verificado que 75.0% da amostra apresentou história (atual ou pregressa) de consumo de tabaco. A mesma percentagem foi atribuída ao consumo diário de bebidas alcoólicas.

O tempo de acompanhamento médio do estudo foi de  $26.25 \pm 20.02$  meses, que corresponde a  $2.19 \pm 1.67$  anos. Os estudos existentes apresentam um seguimento clínico mais longo, nomeadamente a investigação de *Abadie et al. (2015)* que apresenta uma média de 7.4 anos. <sup>(10)</sup>

## 5.1. Caracterização clínica

Existem poucos estudos na literatura que determinam o número e a dimensão das lesões de LVP. *Ramos-Garcia et al. (2021)* observou que o número de lesões varia entre 1-17. <sup>(22)</sup> No presente estudo, observou-se uma variação de três a seis lesões por doente.

Neste estudo, 62.5% das lesões apresentou uma dimensão superior a três centímetros, enquanto 37.5% apresentou uma área total igual ou inferior a este valor. *Garcia-Chias et al. (2014)*, observou que 55.0% dos doentes exibiam lesões superiores a três centímetros, quando adicionadas todas as localizações afetadas. <sup>(28)</sup> *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, considerou que a presença de múltiplas lesões em diferentes localizações é mais relevante do que o tamanho das mesmas. <sup>(18)</sup> *Carrard et al. (2013)*, determinou que o valor mínimo do tamanho da lesão de LVP deve ser de três centímetros. <sup>(19)</sup>

De acordo com a literatura existente, a maioria das lesões apresenta uma componente verrucosa. <sup>(1)</sup> Esta característica clínica, é o que distingue a LVP de uma leucoplasia homogénea e o que a torna clinicamente indistinguível do CV. <sup>(12)</sup> O estudo de *Villa et al. (2018)* considerou que as características clínicas mais comuns das lesões são a aparência verrucosa (27.5%), aparência lisa (22.7%), presença de eritema (22.3%) e aparência fissurada (18.3%). <sup>(4)</sup> Os resultados do presente estudo correspondem à literatura existente, revelando que o aspeto clínico com maior prevalência foi a superfície verrucosa (37.5%). A presença de superfícies lisas, eritematosas, liquenóides e nodulares, foram também observadas, mas em menor número.

*Hansen et al. (1985)* revelou que a localização preferencial é a mucosa jugal, seguida do palato duro e mole, mucosa alveolar, língua, pavimento bucal, gengiva e lábio. <sup>(8)</sup> Estudos mais recentes apontam para a gengiva como localização preferencial (62.7%), seguida da mucosa jugal (59.8%) e a língua (49.1%). <sup>(12,13,22,25)</sup> Existe uma distinção entre o palato duro e mole sendo que 35.0% dos doentes apresentam lesões no palato duro. <sup>(25)</sup> A última classificação da OMS (2020) indica as seguintes localizações mais comuns: gengiva, rebordo alveolar edêntulo e palato. <sup>(1)</sup> No presente estudo, a localização mais frequente foi a gengiva (62.5%), seguida do rebordo edêntulo (50.0%), mucosa jugal (37.5%), mucosa alveolar (37.5%), língua (37.5%) e palato duro (25.0%).

No que respeita à sintomatologia, esta investigação revelou que 87.5% da amostra não apresentou qualquer sintoma e 12.5% apresenta desconforto ou ardor. A literatura aponta para a existência de dor, apesar da maioria das lesões iniciais serem assintomáticas. <sup>(29)</sup> O

crescimento lento e a ausência de sintomas em lesões iniciais podem dificultar o diagnóstico e tratamento desta patologia. <sup>(8)</sup>

A LVP é caracterizada pela sua elevada taxa de recorrência. <sup>(12)</sup> No presente estudo, verificou-se a presença de recidiva em 37.5% dos casos e a proliferação das lesões ocorreu em 100% da amostra. *Pentenero et al. (2014)* revelou que 77.6% das lesões recidivaram. <sup>(25)</sup> *Abadie et al. (2015)* indicou uma taxa de recorrência de 71.2%. <sup>(10)</sup> O estudo de *Proño-Haro et al. (2021)* relevou uma recorrência de 67.2%. <sup>(23)</sup> *Villa et al. (2018)* criou a hipótese de que a recidiva de lesões localizadas na gengiva, está relacionada com a possível excisão incompleta, ao nível do epitélio crevicular. Não é, portanto, uma recorrência real, pois a colonização da área onde foi realizada a biópsia é promovida pela existência de células patológicas residuais. <sup>(13,20)</sup>

## 5.2. Caracterização histopatológica

De forma a identificar a presença de displasia epitelial e a possível progressão para CPC, é necessária a realização de múltiplas e repetidas biópsias ao longo do tempo. <sup>(5,23)</sup> *Cappela et al. (2017)* acrescenta que devem ser feitas biópsias frequentes e repetidas quando houver alterações na cor, aparência ou tamanho e quando novas lesões aparecem. <sup>(15)</sup> O estudo de *Ramos-Garcia et al. (2021)* observou que o número de biópsias varia entre 2-15. <sup>(22)</sup> *Palaya et al. (2021)* revelou uma média de 7.5 biópsias por doente. <sup>(13)</sup> O presente estudo revelou um número médio de  $2 \pm 1.069$  biópsias.

A histopatologia é um componente essencial no diagnóstico de LVP. Inicialmente, a maioria das lesões eram diagnosticadas como uma hiperqueratose, com ou sem displasia epitelial, ou uma hiperplasia verrucosa. <sup>(22)</sup> *Cappela et al. (2017)* relatou que os achados histopatológicos podem mostrar acantose e hiperqueratose com infiltrado inflamatório liquenóide. <sup>(15)</sup> Com a continuação do crescimento das lesões haverá alterações histopatológicas, originando um aspeto verrucoso, bem como hiperplasia com ou sem displasia epitelial. <sup>(15)</sup> De acordo com *Villa et al. (2018)*, o diagnóstico histopatológico mais comum das primeiras biópsias feitas, em cada doente, foi hiperqueratose sem displasia epitelial (56.4%, n=22). <sup>(4)</sup>

Nesta investigação, os resultados histopatológicos mais frequentes foram o infiltrado inflamatório liquenóide (75.0%, n=6) e a hiperqueratose sem padrão específico (62.5%, n=5), seguido da hiperplasia epitelial (50.0%, n=4), acantose (50.0%, n=4), e hiperqueratose do tipo paraqueratose (37.5%, n=3). Por vezes, as formas iniciais de LVP podem apresentar uma

histologia com infiltrado inflamatório liquenóide, semelhante ao observado no líquen plano oral, tornando difícil a distinção entre estas duas entidades. <sup>(4)</sup>

Das últimas biópsias realizadas, verificou-se a presença de displasia epitelial em 62.5% (n=5) e a sua ausência em 37.5% (n=3). O tipo de displasia epitelial mais frequente foi a ligeira (60.0%, n=3), seguida da moderada (20.0%, n=1) e severa (20.0%, n=1). No estudo de *Villa et al. (2018)*, 56.4% não apresentaram evidência de displasia epitelial na primeira biópsia. <sup>(4)</sup> *Pentenero et al. (2014)* mostraram que 47.7% das biópsias tinham displasia epitelial. <sup>(25)</sup> *Villa et al. (2018)* verificou a existência de displasia epitelial leve (35.9%, n=14), moderada (5.1%, n=2) e severa (2.6%, n=1). <sup>(4)</sup>

A característica mais significativa da LVP é a sua forte tendência para a transformação maligna. <sup>(22)</sup> A progressão da lesão de LVP é lenta e a sua malignização pode manifestar-se vários anos após o início da doença. <sup>(30)</sup> Uma grande proporção de doentes diagnosticados com LVP eventualmente desenvolvem cancro oral. <sup>(1)</sup>

A tendência para desenvolver cancro tem vindo a ser amplamente discutida na literatura, com uma incidência entre 70-100%. <sup>(4,8,23)</sup> *Villa et al. (2018)* observou que a malignização ocorreu em 71.4% dos doentes. <sup>(4)</sup> A meta-análise de *Iocca et al. (2019)* revelou uma taxa de transformação maligna de cerca de 49.5%, podendo originar CPC ou CV. <sup>(21)</sup> No estudo de *Palaya et al. (2021)*, a percentagem de doentes com transformação maligna de LVP foi de 45.8%, com um acompanhamento clínico médio de 7.2 anos. <sup>(13)</sup> O estudo de *Ramos-Garcia et al. (2021)* indicou uma transformação maligna de 43.87%. <sup>(22)</sup> As mulheres, desenvolvem 1.7 vezes mais cancro oral, como consequência da progressão de LVP, em comparação com os homens. <sup>(13-27)</sup>

Neste estudo, apenas 12.5% (n=1) evoluiu para CPC. Estes resultados são discrepantes com a literatura existente, o que pode justificar-se pelo tamanho reduzido da amostra e pelo curto acompanhamento clínico na maioria dos casos desta investigação. 50.0% (n=4) da amostra apresentou um período de acompanhamento igual ou inferior a 12 meses.

### 5.3. Diagnóstico

Para o estabelecimento de um diagnóstico precoce da LVP, têm sido propostos diferentes critérios. No entanto, existe alguma dificuldade em identificar este tipo de lesões desde o seu aparecimento. Inicialmente, a classificação de LVP era realizada de acordo com a definição de

*Hansen et al (1985)*.<sup>(8)</sup> O diagnóstico era realizado com a evolução das lesões, resultando num prognóstico menos favorável.<sup>(28)</sup> Posteriormente, outros parâmetros foram propostos.

Durante o presente estudo, foram utilizados os critérios de *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, *Carrard et al. (2013)* e *Villa et al. (2018)* para alcançar um diagnóstico definitivo deste tipo de lesões. Na aplicação dos critérios de *Cerero-Lapiedra et al. (2010)* e de *Villa et al. (2018)*, verificou-se que os oito casos descritos se inserem no diagnóstico de LVP. Por outro lado, utilizando os critérios propostos por *Carrard et al. (2013)*, apenas um dos doentes apresentou um diagnóstico definitivo deste tipo de lesões.

Em todos os critérios utilizados, é essencial a existência de uma confirmação histológica para o diagnóstico de LVP.<sup>(20)</sup> Para *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, este critério é o único obrigatório e todos os outros parâmetros podem ou não existir, desde que cumpram um mínimo de três critérios *major* ou dois critérios *major* e dois *minor*. A obtenção de um período bem documentado de cinco anos de evolução da lesão, como parâmetro obrigatório, torna difícil a utilização dos critérios de diagnóstico propostos por *Carrard et al. (2013)*. Na sugestão de *Cerero-Lapiedra et al. (2010)*, este é também um fator a ter em consideração, apesar de não ser determinante para o diagnóstico.<sup>(20)</sup> *Villa et al. (2018)* reflete na importância da progressão e expansão da lesão ao longo do tempo, com o desenvolvimento de um componente multifocal. A existência desta lesão por um longo período, antes do seu diagnóstico, deve ser encarada como um aspeto necessário na análise da LVP.<sup>(20)</sup>

## VI. CONCLUSÃO

A LVP é uma condição progressiva e está incluída nas DOPM. Normalmente, esta lesão é diagnosticada a partir dos 60 anos, com maior frequência em mulheres, sem história de consumo de tabaco ou álcool. A sua etiologia permanece incerta. Caracteriza-se pela presença de múltiplas lesões brancas, com um componente multifocal e um envolvimento de cerca de três centímetros na totalidade da lesão. Quanto ao aspeto clínico, é comum apresentar um componente verrucoso. No entanto, pode também observar-se um aspeto liquenóide, liso, eritematoso ou nodular. A gengiva revelou ser a localização anatómica preferencial, seguida do rebordo edêntulo e da mucosa jugal. No entanto, esta lesão pode ser observada em todas as localizações da cavidade oral. Na maioria dos casos, sem qualquer sintomatologia associada.

A realização de uma biópsia para confirmação histológica é essencial. Contudo, estas lesões são bastante heterogéneas. É comum identificar-se hipequeratose em fases iniciais, assim como hiperplasia epitelial e acantose. É, também, frequente observar-se um infiltrado inflamatório liquenóide o que, por vezes, torna difícil o diagnóstico diferencial com o líquen plano oral. Habitualmente, ocorre ausência de displasia epitelial, mas uma vez existindo é, na sua maioria ligeira. Neste estudo, a transformação maligna foi baixa. Porém, na literatura existente verifica-se uma malignização próxima dos 50.0%. A ocorrência de recidiva é frequente após a realização de biópsias.

O diagnóstico é retrospectivo, tardio e pouco definido. Vários critérios de diagnóstico têm sido propostos. Contudo, continua a existir dificuldades na identificação deste tipo de lesões. Alguns doentes apresentam um diagnóstico definitivo em fases iniciais. No entanto, o mesmo pode ser alterado a qualquer momento, de acordo com as alterações clínicas e histopatológicas que possam existir. Para além disso, a ausência de displasia epitelial nas etapas iniciais do aspeto histológico da LVP, dificulta o seu reconhecimento como DOPM antes que a sua malignização ocorra.

É importante que o profissional de saúde oral conheça este tipo de lesões, assim como o seu comportamento clínico e histopatológico. A abordagem destes doentes deve basear-se num adequado acompanhamento clínico, com observação a cada 3 a 6 meses, e realização de registos fotográficos para deteção de qualquer alteração das características das lesões. Deve ser realizada uma biópsia sempre que houver alterações da mucosa. Para além disso, é importante instruir o doente a eliminar possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de cancro, como o consumo tabaco e álcool.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, 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):1862-1880.
2. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020 Mar;102:(104550).
3. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. 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.
4. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed New Clinical Diagnostic Criteria. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):749–60.
5. Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J.* 2017 Dec;223(9):655–61.
6. Lorini L, Bescós Atín C, Thavaraj S, Müller-Richter U, Alberola Ferranti M, Pamias Romero J, et al. Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: from Risk Factors to Specific Therapies. *Cancers.* 2021 Jul 23;13(15):3696.
7. 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.
8. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.* 1985 Sep;60(3):285–98.
9. Aguirre-Urizar JM. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J of Surg Oncol.* 2011 Oct 10;9(1):122.
10. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Jun 4;153(4):504–511.
11. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity! *Adv Anat Pathol.* 2013 Nov;20(6):416–23.
12. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2020 May;49(5):404–408.

13. Palaia G, Bellisario A, Pampena R, Pippi R, Romeo U. Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2021 Aug 13;13(16):4085.
14. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative Verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Dis*. 2010 May;16(4):328–32.
15. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Leucoplasia Verrucosa proliferativa: diagnóstico, conduta e avanços atuais. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(5):585–93.
16. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*. 1999 Jul;35(4):354–9.
17. Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, Eisenberg E, Upadhyaya JD, Lingen MW, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: an Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head Neck Pathol*. 2021 Jun;15(2):572–87.
18. Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15(6):e839–45.
19. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia: a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 1;18(3):e411–3.
20. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. A Scoping Review on Gaps in the Diagnostic Criteria for Proliferative Verrucous Leukoplakia: a Conceptual Proposal and Diagnostic Evidence-Based Criteria. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 21;13(15):3669.
21. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539–55.
22. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, Bagan JV, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1896–907.
23. Proaño-Haro A, Bagan L, Bagan JV. Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Sep;50(8):820–8.

24. Munde A, Karle R. Proliferative verrucous leukoplakia: an update. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):469-73.
25. Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014 May;170(5):1039–47.
26. van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol.* 2008 Aug;44(8):719–21.
27. Bagan J, Murillo-Cortes J, Leopoldo-Rodado M, Sanchis-Bielsa JM, Bagan L. Oral cancer on the gingiva in patients with proliferative leukoplakia: a study of 30 cases. *J Periodontol.* 2019 Oct;90(10):1142–8.
28. Garcia-Chias B, Casado-De La Cruz L, Esparza-Gomez GC, Cerero-Lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: evaluation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1;19(4): e335–9.
29. Parashar P. Proliferative verrucous leukoplakia: an elusive disorder. *J Evid Based Dent Pract.* 2014 Jun; 14:147-153.e1.
30. Ghosh S, Rao RS, Upadhyay MK, Kumari K, Sanketh DS, Raj AT, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia Revisited: a Retrospective Clinicopathological Study. *Clin Pract.* 2021 Jun 1;11(2):337–46.

## VIII. APÊNDICES E ANEXOS

### Apêndice 1 – Tabela de recolha de dados

Dados Demográficos										
	Sexo		Idade	Afinidade Populacional	Hábitos					
	Feminino	Masculino			Álcool			Tabaco		
					Sim	Não	Ex	Sim	Não	Ex
1		X	49	Leucodérmico		X		X		
2	X		78	Leucodérmico		X			X	
3	X		82	Leucodérmico		X			X	
4		X	67	Leucodérmico	X			X		
5	X		75	Leucodérmico		X		X		
6		X	40	Leucodérmico		X				X
7	X		65	Leucodérmico		X				X
8		X	69	Leucodérmico	X					X

Características Clínicas										
Nº	Nª de Lesões	Dimensão das Lesões	Sintomatologia	Aspetto Clínico	Localização das Lesões	Acompanhamento Clínico	Proliferação das Lesões		Recidiva	
							Sim	Não	Sim	Não
1	6	> 5 cm	Não	Superfície verrucosa; erosiva; liquenóide	Mucosa jugal; Dorso da língua; palato mole	42 meses	X			X
2	3	2-3 cm	Não	Superfície liquenóide	Mucosa alveolar; Gengiva mandibular	36 meses	X			X
3	3	3-4 cm	Sim	Superfície verrucosa	Rebordo alveolar maxilar; Gengiva mandibular; Palato duro	60 meses	X		X	
4	4	3-4 cm	Não	Superfície lisa; eritematosa	Base da língua; Ventre da língua; Rebordo alveolar mandibular; Pavimento bucal	7 meses	X			X
5	4	3-4 cm	Não	Superfície nodular	Mucosa Jugal	36 meses	X		X	
6	3	2-3 cm	Não	Superfície verrucosa	Gengiva maxilar; Mucosa alveolar; Rebordo alveolar maxilar	12 meses	X			X
7	4	> 5 cm	Não	Superfície verrucosa; lisa	Gengiva maxilar; Mucosa jugal; Trígono retromolar	12 meses	X		X	
8	3	2-3 cm	Não	Superfície verrucosa	Gengiva mandibular; Mucosa alveolar; Palato duro; Rebordo edêntulo maxilar	5 meses	X			X

Características Histológicas								
Nº	Número de Biópsias	Resultado Histopatológico	Presença de Displasia				Transformação Maligna	
			Ausente	Ligeira	Moderada	Severa	Sim	Não
1	2	Hiperqueratose; Hiperplasia epitelial; Acantose; Papilomatose; Infiltrado inflamatório liquenóide; Erosão		X				X
2	2	Infiltrado inflamatório liquenóide inespecífico; hiperqueratose ortoqueratósica; acantose irregular		X				X
3	4	Hiperplasia epitelial; Hipergranulose; Queratose paraqueratósica; Infiltrado inflamatório liquenóide			X			X
4	1	Hiperqueratose; CPC in situ; CPC invasivo				x	X	
5	2	Hiperplasia epitelial; Queratose paraqueratósica	X					X
6	3	Hiperqueratose; Acantose; Infiltrado inflamatório liquenóide		X				X
7	1	Queratose, Hipergranulose focal; Hiperplasia epitelial; Alongamento das cristas interpapilares; Infiltrado inflamatório liquenóide	X					X
8	1	Acantose; Queratose hiperqueratósica; Infiltrado inflamatório liquenóide; Ulceração	X					X

## **Apêndice 2 – Carta enviada à comissão de ética para a saúde da FMDUL**

Exmo. Sr. Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa  
Professor Doutor João Aquino Marques

Lisboa, 10 de dezembro de 2021

Eu, Catarina Alexandra Dias Amaral de Castro, aluna do 5.º ano do Mestrado Integrado em Medicina Dentária da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL), venho por este meio requerer autorização da comissão a que V. Ex.<sup>a</sup> preside para a realização de um estudo intitulado “Caracterização clinicopatológica de uma série de casos de leucoplasia verrucosa proliferativa numa clínica universitária portuguesa”, no âmbito do projeto da Dissertação de Mestrado Integrado, com orientação do Professor Doutor Filipe Marinho Ferraz Freitas e do Professor Doutor João Manuel Mendes Caramês.

Este estudo realizar-se-á ao longo do ano letivo de 2021-2022, sendo efetuada uma descrição analítica de todos os doentes diagnosticados com Leucoplasia Verrucosa Proliferativa na Clínica de Cirurgia e Medicina Oral da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Para tal, será necessário consultar os processos clínicos dos doentes com esta entidade patológica, assim como os respetivos resultados histopatológicos, arquivados no Laboratório de Anatomia Patológica. Os dados recolhidos serão utilizados apenas para fins estatísticos.

Acrescento, sob compromisso de honra, que não ficará comprometido o funcionamento da instituição e que os princípios éticos e deontológicos vigorantes serão respeitados.

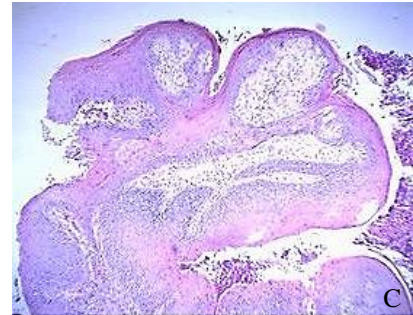
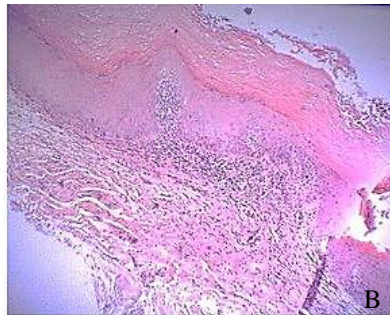
Com os melhores cumprimentos,



(Catarina Alexandra Dias Amaral de Castro)

### Apêndice 3 – Fotografias clínicas e histológicas dos casos estudados

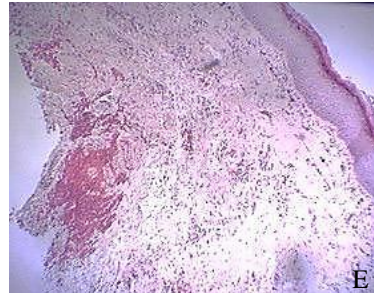
#### Caso 1



Ampliação 40x

Ampliação 40x

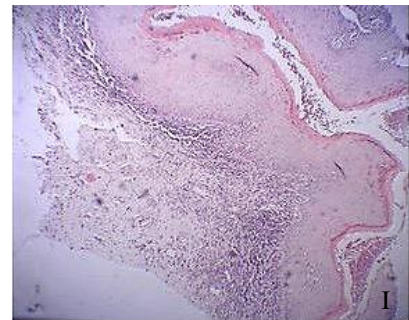
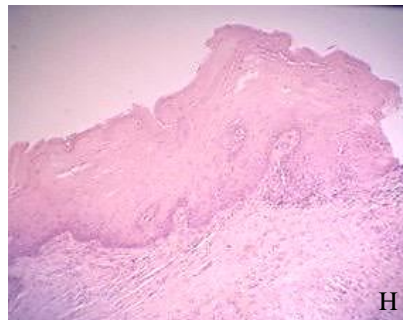
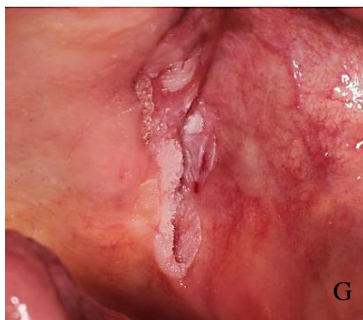
#### Caso 2



Ampliação 40x

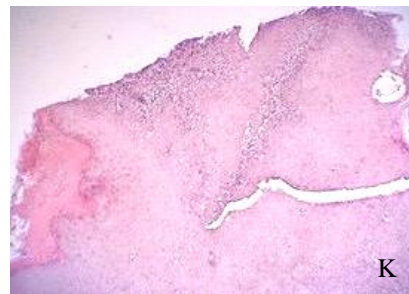
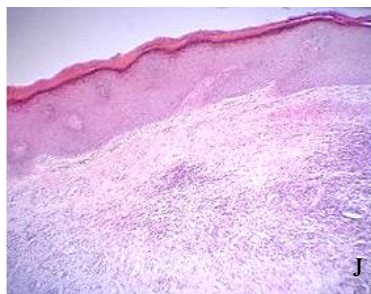
Ampliação 40x

#### Caso 3



Ampliação 40x

Ampliação 40x



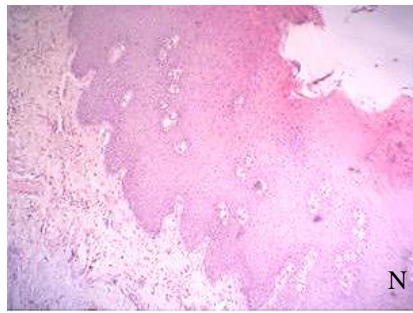
Ampliação 40x

Ampliação 40x

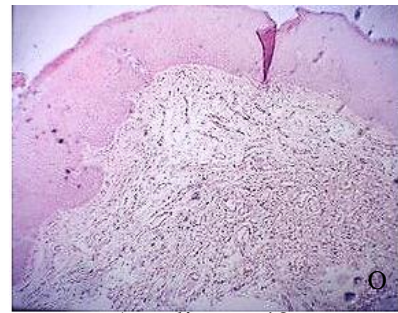
Caso 4



Caso 5



Ampliação 40x



Ampliação 40x

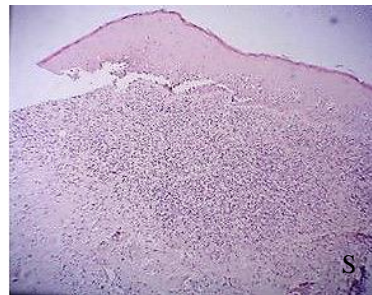
Caso 6



Ampliação 40x

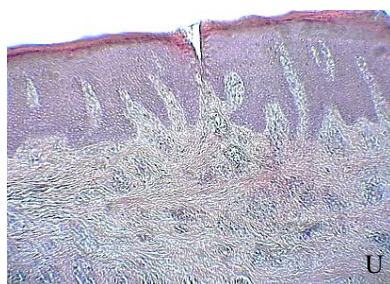


Ampliação 40x



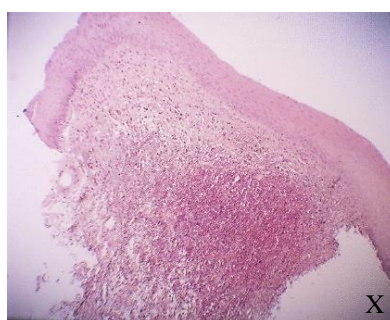
Ampliação 40x

Caso 7



Ampliação 40x

Caso 8



Ampliação 40x