

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DE BOCA



DISTRIBUIÇÃO
VENDA PROIBIDA
GRÁTUA

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

DIAGNÓSTICO PRECOCE DO CÂNCER DE BOCA

Rio de Janeiro, RJ
INCA
2022



2022 Instituto Nacional de Câncer/ Ministério da Saúde



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilha igual 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA

Tiragem: eletrônica

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)
Coordenação de Prevenção e Vigilância
Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede
Rua Marquês de Pombal, 125 / 7º andar, Centro,
Rio de Janeiro – RJ
CEP 20230-240
Tel.: (21) 3207-5512
E-mail: atencao_oncologica@inca.gov.br
www.inca.gov.br

Organizadores

Adriana Tavares de Moraes Atty
Caroline Madalena Ribeiro
Héilton Spindola Antunes
Renata Oliveira Maciel dos Santos

Equipe de elaboração

Adriana Tavares de Moraes Atty
Águida Aguiar Miranda
Ana Flávia Schueler de Assumpção Leite
Arn Migowski Rocha dos Santos
Caroline Madalena Ribeiro
Daniel Cohen Goldemberg
Fábio Ramôa Pires
Héilton Spindola Antunes
Juliana de Noronha Santos Netto
Luisa Aguirre Buexm
Mario José Romañach
Michelle Agostini
Renata Oliveira Maciel dos Santos
Simone de Queiroz Chaves Lourenço

Edição

COORDENAÇÃO DE ENSINO
Serviço de Educação e Informação Técnico-científica
Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-científicos
Rua Marquês de Pombal, 125, Centro, Rio de Janeiro – RJ
CEP 20230-240
Tel.: (21) 3207-5500

Edição e produção editorial

Christine Dieguez

Copidesque

Rita Rangel de S. Machado

Revisão

Débora de Castro Barros

Capa, projeto gráfico e diagramação

Cecília Pachá

Normalização e catalogação

COORDENAÇÃO DE ENSINO
Serviço de Educação e Informação Técnico-científica
Núcleo do Sistema Integrado de Bibliotecas

Normalização bibliográfica e ficha catalográfica

Juliana Moreira (CRB 7/7019)

FICHA CATALOGRÁFICA

I59d	Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Diagnóstico precoce do câncer de boca / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. 137p. : il. ISBN 978-65-88517-20-8 (versão eletrônica) 1. Neoplasias bucais. 2. Diagnóstico precoce. 3. Detecção Precoce de Câncer. I. Título. CDD 616.99431
------	--

Catalogação na fonte – Serviço de Educação e Informação Técnico-científica

Títulos para indexação:

Em inglês: Early detection of oral cancer

Em espanhol: Detección precoz del cáncer bucal

APRESENTAÇÃO

O câncer de boca está entre os mais incidentes no Brasil, principalmente na população do sexo masculino. Embora haja estratégias para prevenção e diagnóstico precoce, a maioria dos casos é diagnosticada em estágios avançados.

O papel dos cirurgiões-dentistas da Atenção Básica é fundamental para o controle do câncer de boca. Para tanto, é essencial que estejam sensibilizados e capacitados para desenvolverem ações de prevenção e detecção precoce desse câncer e, assim, contribuir para o tratamento em tempo oportuno.

Para que a investigação diagnóstica dos casos suspeitos ocorra de maneira eficiente, a partir de uma anamnese detalhada, um exame físico sistemático, com a utilização adequada de exames complementares e indicação para realização de biópsias, é necessário que os dentistas que compõem as equipes de saúde bucal da Atenção Básica mantenham-se atualizados.

Com a proposta de contribuir com a disseminação de conhecimento sobre o câncer e potencializar o trabalho dos profissionais inseridos na prática clínica, este livro tem por intuito orientar sobre a detecção precoce do câncer de boca, disponibilizando informações sobre as principais desordens que acometem o lábio e a cavidade oral, seu diagnóstico e tratamento, assim como as principais características do câncer de boca e as medidas de prevenção.

A construção deste livro teve a contribuição de especialistas que compartilharam seu conhecimento com base nas principais evidências disponíveis sobre os temas abordados. O livro divide-se em três partes. A primeira apresenta fundamentos da detecção precoce do câncer e as principais medidas de prevenção para o câncer de boca; a segunda aborda as principais lesões que podem acometer a boca e que fazem diagnóstico diferencial com o câncer; e, por último, a terceira apresenta as desordens potencialmente malignas e os tipos de câncer de boca.

Esperamos que este material seja uma ferramenta de fortalecimento do pensamento crítico dos dentistas inseridos nas unidades de saúde do Brasil, de modo a permitir melhor precisão no diagnóstico precoce do câncer e, assim, contribuir para o controle do câncer de boca no país.

Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	7
LISTA DE SIGLAS.....	10
PARTE I – DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE BOCA.....	11
CAPÍTULO 1 – O CÂNCER DE BOCA.....	13
PARTE II – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CÂNCER DE BOCA	25
CAPÍTULO 2 – EXAME CLÍNICO	27
CAPÍTULO 3 – BIÓPSIAS	33
CAPÍTULO 4 – LESÕES BRANCAS.....	43
CAPÍTULO 5 – LESÕES VERMELHAS	56
CAPÍTULO 6 – LESÕES BRANCAS E VERMELHAS.....	69
CAPÍTULO 7 – LESÕES ULCERADAS.....	79
PARTE III – DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS	97
CAPÍTULO 8 – DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS	99
CAPÍTULO 9 – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CAVIDADE ORAL.....	117
CAPÍTULO 10 – OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DA CAVIDADE ORAL	126

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 – Taxas de incidência padronizadas por idade de câncer de boca (de C00 a C06), estimadas para 2020, em ambos os sexos e todas as faixas etárias no mundo	13
Figura 2 – Taxas de mortalidade padronizadas por idade de câncer de boca (de C00 a C06), estimadas para 2020, em ambos os sexos e todas as faixas etárias no mundo	14
Figura 3 – História natural das doenças	15
Figura 4 – Relação entre o tempo e a evolução do câncer	18
Figura 5 – Metástase cervical.....	30
Figura 6 – Carcinoma de células escamosas localizado na borda lateral esquerda da língua e na gengiva anterior inferior	31
Figura 7 – Carcinoma de células escamosas localizado na borda lateral esquerda da língua	31
Figura 8 – Mesa montada para uma biópsia de tecido mole	36
Figura 9 – Mesa montada para uma biópsia óssea.....	37
Figura 10 – Sequência de biópsia incisional da lesão leucoplásica em mucosa de rebordo alveolar inferior.....	38
Figura 11 – Marcação da área a ser submetida à biópsia incisional em lesão leucoeritoplásica de bordo lateral de língua	39
Figura 12 – Marcação da área a ser submetida à biópsia incisional em lesão exofítica e leucoeritoplásica em bordo lateral de língua.....	40
Figura 13 – Marcação de área a ser submetida à biópsia incisional em lesão leucoeritoplásica de bordo lateral de língua	40
Figura 14 – Marcação de área a ser biopsiada em lesão leucoplásica de assoalho de boca	41
Figura 15 – Marcação de área a ser biopsiada em lesão ulcerada de assoalho de boca	41
Figura 16 – Candidose hiperplásica	43
Figura 17 – Ceratose friccional	45
Figura 18 – Estomatite urêmica	46
Figura 19 – Leucoedema.....	47
Figura 20 – Leucoplasia pilosa oral associada ao vírus da imunodeficiência humana	48
Figura 21 – Linha alba	50
Figura 22 – Língua saburrosa	51
Figura 23 – Mordedura da mucosa	52
Figura 24 – Nevo branco esponjoso.....	53
Figura 25 – Glossite migratória benigna	57
Figura 26 – Estomatite migratória benigna	58
Figura 27 – Estomatite por dentadura em palato duro.....	59

Figura 28 – Malformação vascular	60
Figura 29 – Equimose em palato associada a felação	62
Figura 30 – Granuloma piogênico	63
Figura 31 – Granuloma piogênico	64
Figura 32 – Gengivite plasmocitária	65
Figura 33 – Queilite angular nas comissuras labiais	67
Figura 34 – Candidíase eritematosa em palato duro	69
Figura 35 – Candidíase eritematosa em palato duro tratada.....	70
Figura 36 – Candidíase eritematosa em palato mole	70
Figura 37 – Candidíase eritematosa em palato mole tratada	70
Figura 38 – Candidíase pseudomembranosa	71
Figura 39 – Candidíase pseudomembranosa	72
Figura 40 – Estomatite nicotínica	73
Figura 41 – Queimadura por monômero de acrílico	74
Figura 42 – Patogênese da sífilis.....	75
Figura 43 – Sífilis primária	76
Figura 44 – Sífilis primária	76
Figura 45 – Placas mucosas da sífilis secundária em língua	76
Figura 46 – Estomatite aftosa	80
Figura 47 – Úlcera eosinofílica.....	81
Figura 48 – Úlcera eosinofílica	82
Figura 49 – Paracoccidiodomicose em gengiva e rebordo alveolar inferior	83
Figura 50 – Histoplasmose em gengiva superior.....	83
Figura 51 – Necrose anestésica em assoalho bucal.....	84
Figura 52 – Pênfigo vulgar	86
Figura 53 – Penfigoide das membranas mucosas	87
Figura 54 – Sialometaplasia necrosante em palato.....	89
Figura 55 – Síndrome de Behçet	91
Figura 56 – Tuberculose ganglionar	92
Figura 57 – Tuberculose	92
Figura 58 – Úlcera traumática localizada em fundo de vestibulo	94
Figura 59 – Úlcera traumática localizada em mucosa labial.....	94
Figura 60 – Úlcera traumática localizada em borda lingual	94
Figura 61 – Atrofia observada como eritema de ventre e borda lateral de língua por deficiência crônica de ferro	100
Figura 62 – Disqueratose congênita	101
Figura 63 – Fibrose submucosa oral	102
Figura 64 – Leucoplasia	104
Figura 65 – Eritroleucoplasia	105
Figura 66 – Leucoplasia verrucosa proliferativa.....	107
Figura 67 – Líquen plano	109

Figura 68 – Líquen plano	109
Figura 69 – Lúpus eritematoso	111
Figura 70 – Queilite actínica	112
Figura 71 – Queilite actínica	112
Figura 72 – Carcinoma de células escamosas em estágio inicial	118
Figura 73 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado	118
Figura 74 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado	119
Figura 75 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado	119
Figura 76 – Carcinoma de células escamosas localizado na semimucosa do lábio inferior	120
Figura 77 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado (superior) e pouco diferenciado (inferior)	121
Figura 78 – Carcinoma de células escamosas variante <i>cuniculatum</i>	122
Figura 79 – Carcinoma mucoepidermoide em região retromolar	127
Figura 80 – Carcinoma adenoide cístico em palato duro	127
Figura 81 – Osteossarcoma em região anterior da maxila	129
Figura 82 – Sarcoma de Kaposi na maxila de paciente com HIV	130
Figura 83 – Linfoma difuso de grandes células B na região posterior da maxila	132
Figura 84 – Metástase de adenocarcinoma de mama em rebordo alveolar na região posterior da maxila	133
Figura 85 – Metástase de adenocarcinoma intestinal em gengiva posterior inferior	134
Figura 86 – Melanoma em rebordo alveolar superior anterior	134

QUADROS

Quadro 1 – Condições para implementação de um programa de rastreamento	17
Quadro 2 – Linfonodos cervicais e suas principais áreas de drenagens	30
Quadro 3 – Principais fatores desencadeantes da estomatite aftosa recorrente	79
Quadro 4 – Padrões de granulomas traumáticos	81
Quadro 5 – Desordens potencialmente malignas orais segundo a Organização Mundial da Saúde	99
Quadro 6 – Principais subtipos clinicopatológicos do lúpus eritematoso com as respectivas características	110
Quadro 7 – Descrição da classificação TNM	123
Quadro 8 – Descrição da classificação pTNM	124
Quadro 9 – Descrição do grupamento por estádios	124
Quadro 10 – Linfomas da cavidade oral	132

LISTA DE SIGLAS

CCE – Carcinoma de células escamosas

DPMO – Desordens potencialmente malignas orais

EBV – Vírus Epstein-Barr

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HLA – *Human leukocyte antigen* (antígenos leucocitários humanos)

HPV – Papilomavírus humano

Iarc – Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (do inglês *International Agency for Research on Cancer*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Ácido periódico de Schiff

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PNPCC – Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer

SUS – Sistema Único de Saúde

VCM – Volume corpuscular médio

PARTE I

DETECÇÃO PRECOCE DO CÂNCER DE BOCA

CAPÍTULO 1 – O CÂNCER DE BOCA

DEFINIÇÃO

O câncer de boca pode ser definido como um conjunto de neoplasias malignas que afetam diversos sítios anatômicos na região da cabeça e do pescoço. Não há, na literatura internacional, uma padronização das localizações primárias incluídas nas definições de câncer de cavidade oral ou câncer de boca. Neste livro, serão consideradas como câncer de boca as neoplasias malignas de lábio, língua, gengiva, assoalho da boca, palato duro, outras partes da boca, que correspondem, respectivamente, aos códigos C00, do C002 ao C05.0 e C06 da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).

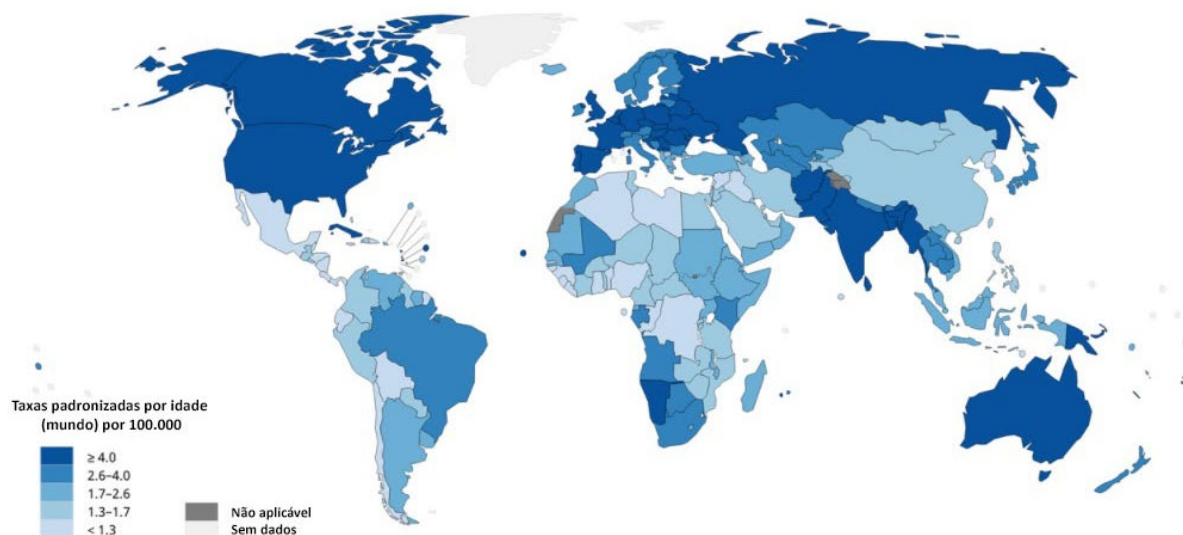
Contudo, a magnitude do câncer de boca – incidência e mortalidade – considerará as neoplasias malignas de lábio, base da língua, língua, gengiva, assoalho da boca, palato e outras partes da boca (de C00 a C06), conforme a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc, do inglês *International Agency for Research on Cancer*).

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

A Iarc estimou a ocorrência de 377.713 novos casos e 177.757 óbitos por câncer de boca no mundo em 2020. As taxas de incidência e mortalidade variam entre países e as diferenças entre incidência e mortalidade estão relacionadas aos seus níveis de renda e desenvolvimento (Figuras 1 e 2). Países com renda alta tendem a ter taxas ajustadas de mortalidade menores, a despeito de suas taxas de incidência serem elevadas, como ocorre nos Estados Unidos, no Canadá e na Austrália. Nas regiões com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) médio e baixo, esse tipo de câncer supera os cânceres de cólon e reto e representa o terceiro mais frequente na população masculina (SUNG *et al.*, 2021).

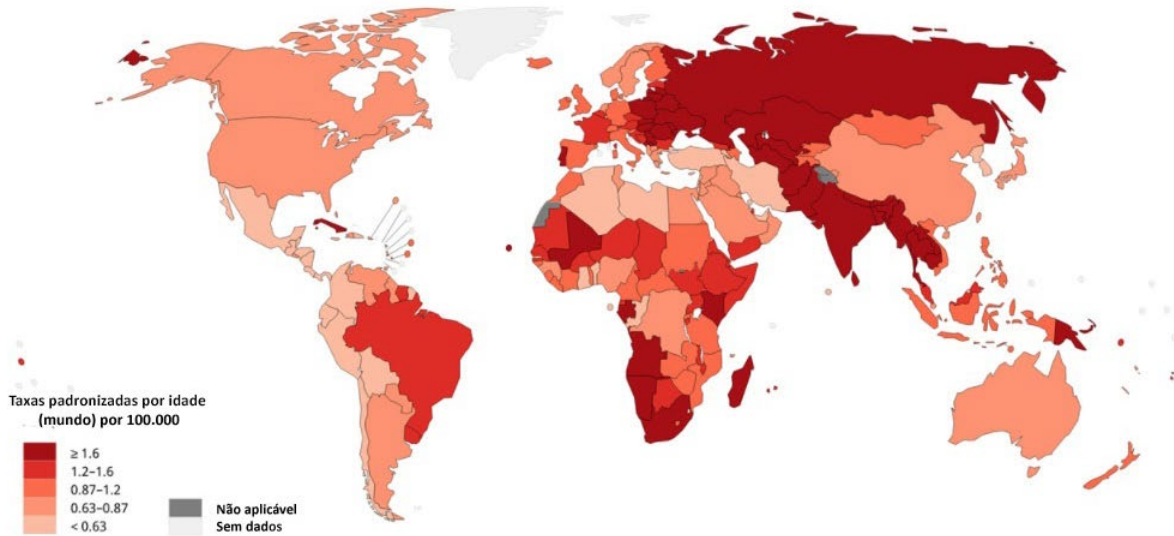
O Brasil apresenta a maior taxa de incidência da América do Sul, de 3,6 casos por 100 mil habitantes, e a segunda maior taxa de mortalidade, de 1,5 morte por 100 mil habitantes.

Figura 1 – Taxas de incidência padronizadas por idade de câncer de boca (de C00 a C06), estimadas para 2020, em ambos os sexos e todas as faixas etárias no mundo



Fonte: Globocan, 2020 *apud* International Agency for Research on Cancer, 2020a, on-line.

Figura 2 – Taxas de mortalidade padronizadas por idade de câncer de boca (de C00 a C06), estimadas para 2020, em ambos os sexos e todas as faixas etárias no mundo



Fonte: Globocan, 2020 *apud* International Agency for Research on Cancer, 2020b, on-line.

O perfil epidemiológico dos indivíduos acometidos pelo câncer de boca está bem estabelecido na literatura. A doença é mais frequente em homens, com mais de 40 anos, tabagistas, de baixa escolaridade e baixa renda. A língua é o sítio anatômico mais acometido, e o carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo histológico mais frequente (RUTKOWSKA *et al.*, 2020).

O início do tratamento oncológico em estágios avançados é uma realidade entre os casos de câncer de boca no Brasil. Em estudo realizado com dados dos Registros Hospitalares de Câncer, observou-se estadiamento avançado (IV) para mais de 60% dos casos de câncer de boca (de C00 a C06) tratados no país entre 2004 e 2015 (SOARES; SANTOS NETO; SANTOS, 2019). O atraso pode estar relacionado à dificuldade no diagnóstico precoce ou no encaminhamento para o tratamento.

A Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer (PNPCC) afirma que o câncer é uma doença crônica e prevê, em suas diretrizes, ações de promoção da saúde, prevenção primária, detecção precoce, diagnóstico, tratamento e cuidados paliativos. De acordo com a normativa, deve-se garantir toda a linha de cuidado na rede de atenção à saúde, baseando-se em evidências científicas (BRASIL, 2013).

HISTÓRIA NATURAL DAS DOENÇAS E MEDIDAS DE PREVENÇÃO

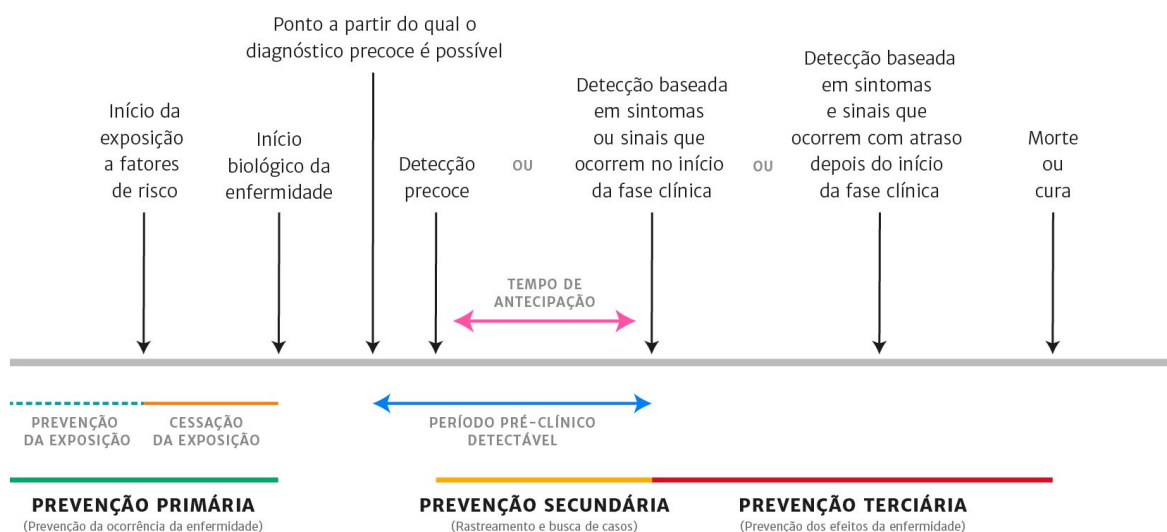
A história natural das doenças pode ser definida como a forma com que uma doença evolui, desde seu início até sua resolução (cura ou óbito), sem nenhuma intervenção (GORDIS, 2010). Na prática clínica, conhecer a história natural das doenças permite identificar as melhores estratégias para sua prevenção, seu diagnóstico e seu tratamento. Para a saúde pública, esse conhecimento é essencial para estabelecer as políticas de saúde direcionadas às diferentes fases das doenças.

Na Figura 3, observa-se o modelo de história natural das doenças relacionado aos níveis de prevenção propostos por Leavell e Clark em 1976. Há dois marcos principais: o período **pré-patogênico** e o **período patogênico**.

- **Período pré-patogênico:** fase anterior ao adoecimento, na qual ocorrem as interações entre os suscetíveis, o ambiente e os agentes que estimulam o desenvolvimento de determinada doença (fatores de risco). Condições socioeconômicas e culturais podem favorecer essas interações. Nessa fase, aplicam-se medidas de **prevenção primária** (promoção da saúde e proteção específica), que vão evitar ou reduzir a exposição de um indivíduo aos fatores de risco que o tornam mais suscetível à doença. Exemplo: cessação do tabagismo.

- **Período patogênico:** ocorre após o início biológico de uma doença, que pode evoluir para cronicidade, morte ou cura. Esse período pode ser dividido em duas fases: a pré-clínica e a clínica, as quais são separadas pelo início da apresentação de sinais e sintomas.

Figura 3 – História natural das doenças



Fonte: cedida por Moyses Szklo.

Exames de rotina em indivíduos assintomáticos, ou seja, aplicados durante a fase pré-clínica de uma doença, são denominados rastreamento, sendo considerados prevenção secundária, assim como as estratégias para propiciar o diagnóstico precoce em indivíduos com sinais e sintomas iniciais da doença. O tratamento da doença após as manifestações clínicas iniciais, visando a limitar o dano e curar ou reabilitar o indivíduo, caracteriza-se como prevenção terciária.

Nem todas as doenças possuem evolução conhecida. Sendo assim, nem sempre é possível definir se determinada intervenção em saúde irá causar mais benefícios que riscos ao ser aplicada em um indivíduo. O conceito de prevenção quaternária foi proposto para discutir a necessidade de proteger os indivíduos de intervenções em saúde desnecessárias e refere-se à prevenção de danos ocasionados pelo uso excessivo de procedimentos médicos (GÉRVAS, 2006; NORMAN; TESSER, 2019). O advento dessa discussão ocorre a partir de uma reação à iatrogenia clínica, vinculada à valorização da ética do cuidado e à necessidade de proporcionar mais benefícios que malefícios (NORMAN; TESSER, 2019). Para a detecção precoce do câncer, esse conceito é especialmente relevante, pois os procedimentos e as tecnologias que são frequentemente divulgados como ferramentas capazes de identificar precocemente alguns tipos de tumores podem, muitas vezes, ocasionar mais riscos e danos ao expor indivíduos a intervenções desnecessárias.

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE BOCA E PREVENÇÃO PRIMÁRIA

O tabagismo é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de boca. Estima-se que o risco de adoecer entre fumantes seja quase cinco vezes maior que entre não fumantes (SADRI; MAHJUB, 2007). Portanto, prevenir a iniciação e estimular a cessação do tabagismo são estratégias de prevenção primária fundamentais para o controle da doença.

Destaca-se que o risco não se limita apenas ao cigarro comum. Charuto, cachimbo, fumo de rolo, rapé, narguilé e outros produtos derivados de tabaco também compartilham dos mesmos riscos, inclusive para o surgimento dos tumores na cavidade oral. O fumo invertido e o hábito de mascar tabaco, observados na Índia e em alguns países da América do Sul, também aumentam o risco (ASTHANA *et al.*, 2019).

Em relação ao cigarro eletrônico, embora tenham sido encontradas substâncias cancerígenas, com destaque para os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aldeídos voláteis e aminas aromáticas, os quais estão associados a eventos relacionados ao processo de carcinogênese, como mutações genéticas em vários genes, perda de mecanismos de controle do ciclo celular, diminuição da apoptose e aumento da angiogênese (KUMAR *et al.*, 2016; MELLO *et al.*, 2019; RIVERA, 2015), ainda não há evidências científicas da associação desses dispositivos com câncer de boca.

O etilismo é considerado o segundo fator etiológico mais associado à doença, sendo apontado como um fator adjuvante na carcinogênese oral. O seu papel como um agente independente ainda não está bem esclarecido, mas, quando associado ao hábito do tabagismo, há um risco ainda maior de desenvolvimento do CCE da cavidade oral, em razão de um efeito sinérgico. Juntos, etilismo e tabagismo são considerados os principais fatores de risco da doença, estando presentes em aproximadamente 90% dos casos (FREITAS *et al.*, 2016; RIVERA, 2015).

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) oncogênico, principalmente os tipos 16 e 18, vem sendo considerada, nos últimos anos, um fator de risco importante para o CCE de orofaringe, localizado principalmente nas amígdalas e na base da língua (MALLEN-ST CLAIR *et al.*, 2016), esta última considerada uma localização anatômica específica da orofaringe, e não da cavidade oral.

A presença do HPV é considerada um fator prognóstico favorável para os CCE de orofaringe, os quais apresentam características distintas dos tumores não associados ao HPV, como uma melhor resposta à radioterapia e à quimioterapia (WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020; YETE; D'SOUZA; SARANATH, 2018). No entanto, alguns estudos, como o de Kaminagakura *et al.* (2012), mostram que a infecção pelo HPV oncogênico, principalmente o HPV 16, parece ser um fator importante para o desenvolvimento de uma parcela dos casos de CCE de boca em pacientes jovens, geralmente não fumantes ou fumantes ocasionais e não consumidores de álcool.

Dieta pobre em frutas e vegetais também está associada a um maior risco para a doença (CANDOTTO *et al.*, 2017; SYRJÄNEN *et al.*, 2011). Estima-se que, em um cenário ideal, a eliminação de tabaco e álcool combinada a uma alimentação rica em frutas e vegetais seria capaz de reduzir em 95% os casos de câncer de boca no Brasil (AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2016). Assim, políticas públicas que facilitem e estimulem a alimentação saudável, a limitação do consumo de álcool, a cessação do tabagismo e a utilização de preservativos nas relações sexuais orais também provocarão impacto na redução da incidência do câncer de boca.

A exposição ao sol sem proteção está associada a maior risco do desenvolvimento de câncer de lábio (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1997). Por isso, o uso do protetor solar no corpo e nos lábios deve ser estimulado como adjuvante de proteção. Recomenda-se que, para os trabalhadores que exercem suas funções ao ar livre, seja feito um planejamento das atividades diárias, de forma a evitar os horários mais críticos de exposição solar, como a inclusão de horário estendido para almoço e trabalho em locais cobertos que confirmam sombra, sempre que possível, além da utilização de chapéus e bonés de abas largas.

Considerando que o objetivo da prevenção primária é evitar ou reduzir a exposição de um indivíduo aos fatores de risco que o tornam suscetíveis à doença, a Atenção Primária à Saúde, em função de sua abrangência de atuação no território, tem papel fundamental nessas ações.

Tais ações podem ser por meio de orientação individual ou em grupos sobre os perigos do tabagismo e o estímulo à cessação, assim como a oferta de tratamento para cessação. Além disso, políticas públicas adotadas no Brasil para reduzir a prevalência de fumantes, como o alerta nas embalagens de cigarros, a proibição de fumar em ambientes fechados, entre outras, também contribuem para redução da exposição aos fatores de risco.

O Programa Nacional de Controle do Tabagismo, instituído na década de 1980 no Brasil, tem como objetivo reduzir a prevalência de fumantes e a conseqüente morbimortalidade relacionada ao consumo de derivados do tabaco. Uma série de iniciativas visa a: prevenir a iniciação ao tabagismo, principalmente entre crianças, adolescentes e jovens; promover a cessação; proteger a população da exposição à fumaça ambiental do tabaco; e reduzir os danos individual, social e ambiental provocados pelos produtos derivados do tabaco (BRASIL, 2006).

A PNPC prevê, em suas diretrizes, ações que estão diretamente relacionadas ao controle do câncer de boca, como a promoção de hábitos alimentares saudáveis, o avanço nas ações de implementação da

Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para Controle do Tabaco (CQCT/OMS) e a prevenção da iniciação do tabagismo, do uso do álcool e do consumo de alimentos não saudáveis (BRASIL, 2013).

Os resultados das ações que vêm sendo desenvolvidas desde a implantação do Programa Nacional de Controle do Tabagismo, reforçadas na PNPCC, podem ser confirmados pela redução da prevalência de tabagismo observada ao longo dos anos. Em 2019, o Brasil atingiu a meta de 30% de redução da prevalência do tabagismo prevista no plano nacional de enfrentamento das doenças crônicas no Brasil entre 2011 e 2022 (BRASIL, 2021).

DETECÇÃO PRECOCE (PREVENÇÃO SECUNDÁRIA)

Estratégias de prevenção secundária visam a detectar um problema de saúde em estágio inicial ou subclínico de forma a prevenir a progressão da doença e seus efeitos de longo prazo.

A detecção precoce do câncer baseia-se em duas estratégias: o rastreamento e o diagnóstico precoce. No rastreamento, são realizados exames de rotina em uma população assintomática com o objetivo de encontrar o câncer pré-clínico ou lesões pré-cancerígenas. Já no diagnóstico precoce, busca-se identificar o câncer em estágio inicial em pessoas que apresentam sinais e sintomas suspeitos da doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). De modo a garantir a efetividade de um programa de rastreamento, algumas condições, expostas no Quadro 1, devem ser seguidas.

Quadro 1 – Condições para implementação de um programa de rastreamento

Elemento	Requisitos
Doença	Relevância enquanto problema de saúde pública, com história natural bem conhecida e suficientemente longa Fase de detecção pré-clínica (antes do início dos sintomas) Disponibilidade de tratamento eficaz e seguro para a doença, o que reduz as mortes, quando bem implementado
Exame	Testes fáceis de administrar, seguros, acessíveis e aceitáveis; resposta rápida dos resultados Alta precisão (alta sensibilidade, para evitar resultados falso-negativos, e alta especificidade, para evitar resultados falso-positivos) Alto valor preditivo positivo, porque a prevalência da doença é suficientemente alta Resultados reproduzíveis; interpretação do teste mais objetiva do que subjetiva
Sistema de saúde	Infraestrutura adequada para a oferta de serviços de rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento dos indivíduos com resultados positivos pelo rastreamento Acessibilidade, inclusive geográfica Garantia do financiamento das ações de investigação diagnóstica e tratamento Apoio de sistemas de informação e de mecanismos de monitoramento de qualidade

Fonte: adaptado de World Health Organization, 2020.

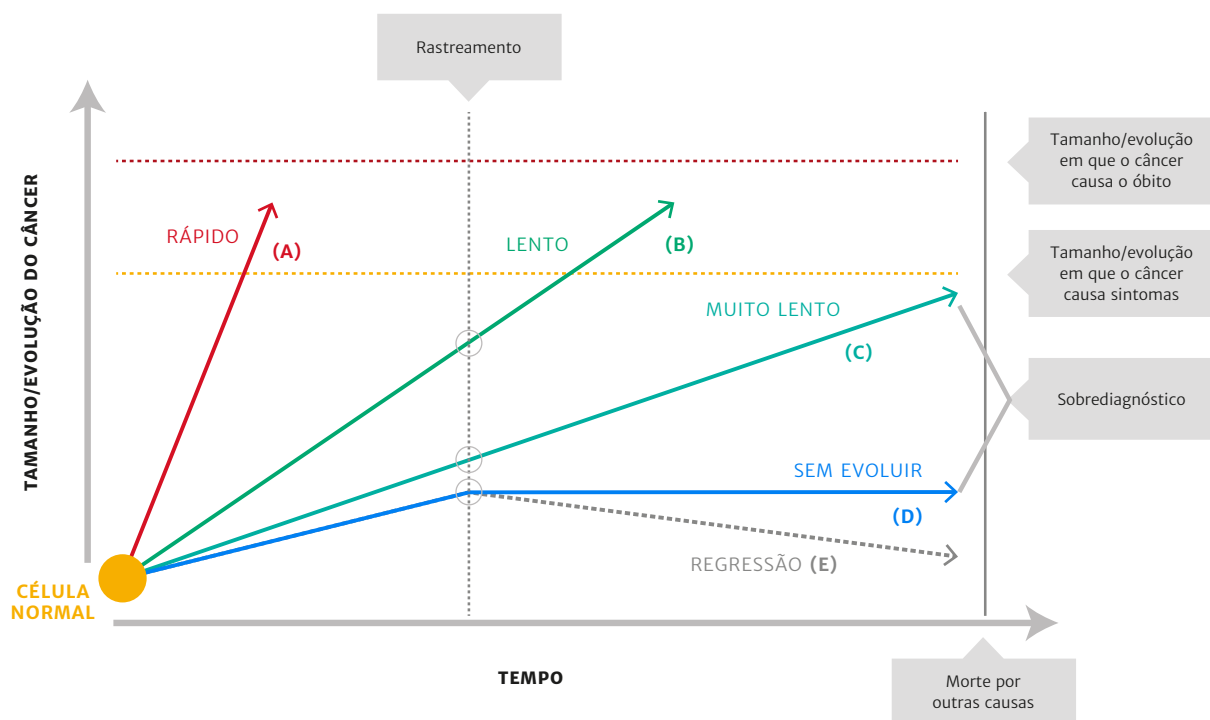
Como possíveis benefícios do rastreamento, destaca-se a hipótese de que identificar o câncer em um estágio assintomático resultará em aplicação de tratamentos menos agressivos, maior possibilidade de sucesso no tratamento e aumento da sobrevida. Entretanto, evidências sólidas apontam para importantes riscos à saúde, como resultados falso-positivos e falso-negativos, sobretratamento e sobrediagnóstico.

- **Resultados falso-positivos** ocorrem quando uma pessoa, ao fazer um exame, recebe um resultado positivo para a doença, mesmo sem tê-la, gerando a necessidade de realizar novos exames para a investigação diagnóstica, até se descartar a presença da doença. Nesse caso, além dos riscos à saúde em razão da realização de procedimentos invasivos, como punções e biópsias, que podem levar a

complicações, também se podem gerar ansiedade e estresse no indivíduo e na família. Essa situação ocorre com mais frequência quando o teste diagnóstico possui alta sensibilidade, mas muito baixa especificidade.

- **Resultados falso-negativos** ocorrem quando a pessoa tem a doença, mas o resultado do exame é negativo, não sendo capaz de identificá-la. Essa situação pode gerar uma falsa tranquilidade no profissional de saúde e no indivíduo e retardar o diagnóstico do câncer e seu tratamento. Geralmente ocorre quando o teste de rastreamento possui baixa sensibilidade.
- **Sobrediagnóstico** caracteriza-se pelo diagnóstico de um câncer que não evoluiria clinicamente e não causaria danos durante a vida. Isso pode acontecer em função de achados histopatológicos de comportamento incerto, que podem variar de evolução, a partir de características biológicas e individuais. Geralmente ocorre em tumores de crescimento lento ou muito lento, conforme ilustrado no esquema a seguir (BRASIL, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017, 2020).

Figura 4 – Relação entre o tempo e a evolução do câncer



Fonte: adaptada de Welck e Black, 2010.

Legenda: **Seta A** - câncer de desenvolvimento muito rápido, que evolui para um quadro clínico (sinais e sintomas) e para o óbito em curto espaço de tempo, sendo mais difícil identificá-lo pelo rastreamento. **Seta B** - câncer de evolução lenta, passando por um período assintomático e depois para um período clínico. Nesse caso, o rastreamento poderia identificar precocemente a doença e, com o tratamento oportuno, evitar o óbito por câncer. **Setas C, D e E** - cânceres de evolução tão lenta, que não chegam a manifestar sintomas durante a vida do indivíduo; cânceres que param de crescer ou que regridem espontaneamente, que raramente causariam a morte. Quando esses tipos de câncer são identificados por exames de rastreamento, acontece o chamado sobrediagnóstico. Ao identificar e tratar esses cânceres, leva-se a outro dano do rastreamento, que é o sobretratamento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

- **O sobretratamento** é uma consequência do sobrediagnóstico e expõe indivíduos saudáveis ou com uma doença que nunca iria evoluir clinicamente a riscos decorrentes de tratamentos desnecessários. Como o problema central do sobrediagnóstico é o desconhecimento científico sobre o prognóstico, em geral é instituído tratamento oncológico. Em algumas situações, essa prática pode levar a danos permanentes, que afetam a qualidade de vida, causam impactos psicológicos e expõem a pessoa a riscos relacionados a incapacitações físicas e práticas mutilantes, podendo até levar à morte (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Embora a ideia de que “o quanto antes o câncer for detectado, melhor” seja amplamente difundida na população e até mesmo entre profissionais de saúde, em alguns casos a aplicação de testes de rastreamento não é indicada em função de os riscos superarem os possíveis benefícios.

RASTREAMENTO DO CÂNCER DE BOCA

O câncer de boca tem sido alvo de estudos de rastreamento, pois, além da possibilidade de intervir em desordens potencialmente malignas e no câncer em fase inicial, a cavidade oral é uma região anatômica de fácil acesso, e a inspeção visual, um procedimento de simples execução.

Contudo, segundo os resultados das revisões sistemáticas publicadas pela Cochrane (BROCKLEHURST *et al.*, 2013) e pela Força-tarefa Americana de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (MOYER; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2014), não há evidências científicas suficientes para avaliar os riscos e benefícios do rastreamento do câncer oral em pessoas assintomáticas. Isso porque foi identificado apenas um ensaio clínico, realizado na Índia, um dos países com maior incidência do câncer de boca no mundo, no qual até três rodadas de rastreamento trienal com inspeção visual por profissionais treinados para identificação de suspeitas de lesão pré-neoplásica ou de câncer não foram capazes de reduzir significativamente a mortalidade na população em geral.

No entanto, a análise de um subgrupo de pacientes de alto risco que utilizavam tabaco, álcool ou os dois combinados mostrou redução relativa de 43% da mortalidade (BROCKLEHURST *et al.*, 2013). Esse ensaio clínico foi acompanhado de controvérsias sobre sua validade interna, bem como sobre sua generalização para países com menor incidência da doença (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2005). Resultados de seguimento de 15 anos desse mesmo estudo confirmaram a redução de mortalidade entre usuários de tabaco e álcool encontrada, inicialmente, com maior efeito nos que aderiram às rodadas de rastreamento (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2013).

Em uma nova análise dos dados do ensaio clínico indiano, publicada em 2021, os autores concluíram que o rastreamento para o câncer oral baseado em critérios de risco aumenta substancialmente a eficiência de programas de rastreamento. No artigo, os autores estimaram que o rastreamento de 100% da população resultaria na redução de 27% na mortalidade por câncer oral, e o rastreamento de 43% da população, quando incluídos apenas indivíduos que já haviam consumido ou ainda consumiam álcool e/ou tabaco, resultaria na redução de 23% da mortalidade por câncer oral. Segundo os autores, o uso de predição individualizada do risco como critério para seleção de rastreamento aumentaria ainda mais a eficiência do rastreamento, com uma perda pequena de sensibilidade (CHEUNG *et al.*, 2021).

Além da inspeção visual, outros métodos já foram testados como adjuvantes no rastreamento, tais como coloração com azul de toluidina, dispositivos de iluminação quimioluminescente e autofluorescente e citologia esfaliativa, mas ainda sem evidências conclusivas em benefícios na redução da mortalidade por câncer de boca (MOYER; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, 2014).

Considerando essas evidências, atualmente a estratégia de detecção precoce recomendada no Brasil, para o câncer de boca, é o diagnóstico precoce das lesões suspeitas. No entanto, é necessário acompanhar novas evidências e ensaios clínicos, já que a estratégia de rastreamento em populações de alto risco mostrou-se efetiva.

DIAGNÓSTICO PRECOCE

O diagnóstico precoce do câncer de boca ocorre pela identificação de alterações teciduais durante a realização do exame clínico, e a confirmação diagnóstica é feita por meio de biópsia e exame anatomopatológico. As lesões do câncer de boca geralmente são assintomáticas nos estágios iniciais, mas, com a evolução da doença, os indivíduos podem apresentar dor, sugerindo o comprometimento de estruturas ou espaços adjacentes. Qualquer lesão na boca que não cicatrize em até 15 dias precisa ser investigada. A inspeção das estruturas da cavidade bucal tem por finalidade observar o volume e o contorno, assim como a cor e a textura da mucosa de revestimento, em busca de alterações teciduais.

Os principais sinais e sintomas de alerta para o câncer de boca são:

- Ulcerações não dolorosas persistentes por mais de 15 dias.
- Placas vermelhas ou esbranquiçadas na língua, nas gengivas, no palato e na mucosa jugal que não decorrem de outra doença ou causa conhecida.
- Nódulos no pescoço.
- Rouquidão persistente.
- Dificuldade de mastigação, deglutição ou fala.
- Assimetria facial.

O acompanhamento dos indivíduos diagnosticados com desordens potencialmente malignas também é fundamental para o diagnóstico precoce do câncer de boca. Essas pessoas devem ser orientadas sobre a relação da sua condição ou da lesão existente em sua boca com o desenvolvimento de tumores malignos e sobre a importância de acompanharem sua saúde oral, rotineiramente, com um cirurgião-dentista. Também estão recomendadas ações educativas na Atenção Primária relativas aos sinais e sintomas suspeitos, em especial com indivíduos de alto risco, como tabagistas e etilistas.

O atraso no diagnóstico do câncer pode ter como consequência menor sobrevida e comprometimento da qualidade de vida (RUTKOWSKA *et al.*, 2020). Assim, para garantir o diagnóstico precoce, todos os atores envolvidos devem estar informados e preparados para lidar com uma lesão suspeita de câncer. A população deve estar informada sobre os principais sintomas da doença, saber reconhecê-los e também saber a qual profissional ou serviço de saúde deve recorrer em caso de uma alteração. Já os profissionais de saúde devem identificar sinais e sintomas suspeitos, ter conhecimento do correto fluxo de encaminhamento dos pacientes para investigação diagnóstica ou, quando aptos, realizar o diagnóstico da doença.

No Sistema Único de Saúde (SUS), a equipe da Atenção Primária deve estar preparada para identificar os casos suspeitos, e o diagnóstico do câncer de boca pode ser realizado por cirurgião-dentista capacitado para realização da biópsia, em unidades básicas de saúde e nos centros de especialidades odontológicas. Cabe destacar que o diagnóstico do câncer de boca está previsto nos serviços mínimos a serem oferecidos por esses centros (BRASIL, 2017).

A referência do laboratório de patologia para análise do material coletado na biópsia e a emissão do laudo devem estar bem estabelecidas e ser de conhecimento dos profissionais responsáveis pela biópsia.

A rede de atenção à saúde deve estar organizada de modo a possibilitar recursos materiais e profissionais suficientes ao diagnóstico do câncer, assim como os fluxos de referência devem estar estabelecidos, ser conhecidos pelos profissionais de saúde, além de monitorados, já que são etapas essenciais para a garantia da efetividade das ações de diagnóstico precoce. No mais, as ações necessitam ser pautadas em diretrizes clínicas baseadas em evidências, de forma a otimizar os recursos, evitando a solicitação de exames desnecessários e o retardo no encaminhamento para o tratamento.

TRATAMENTO

Quando as lesões potencialmente malignas e o câncer de boca em estágio inicial não são identificados e tratados, a doença costuma progredir para lesões ulceradas, presença de nódulos, dor, dificuldades na fala e na deglutição.

As modalidades de tratamento do câncer de boca são cirurgia, radioterapia e quimioterapia, utilizadas isoladamente ou de forma combinada, dependendo do estágio e da localização do tumor. A definição do plano de tratamento é, em geral, realizada por uma equipe multiprofissional com base no estadiamento clínico e patológico. A cirurgia é a primeira opção terapêutica, porém a radioterapia e a quimioterapia podem ser indicadas em casos de tumores em estágios avançados quando o tratamento cirúrgico pode ocasionar sequelas importantes e comprometimento da qualidade de vida (GENDEN *et al.*, 2010; HUANG; O'SULLIVAN, 2013; LARIZADEH; SHABANI, 2012).

No SUS, o tratamento do câncer é realizado por hospitais habilitados em oncologia. O câncer de boca pode ser tratado em Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Cacon) ou em Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (Unacon) que tenham serviço de cabeça e pescoço (BRASIL, 2019). De forma geral, o encaminhamento dos pacientes para o tratamento é realizado por meio de regulação. Nesse sentido, é recomendável que os protocolos para regulação dos casos para tratamento sejam bem definidos e disponíveis para os reguladores.

O atraso no início do tratamento está associado a desfechos desfavoráveis, como menor sobrevida e qualidade de vida dos pacientes com câncer. No Brasil, o prazo máximo estabelecido por lei para o início do tratamento oncológico após neoplasia maligna confirmada é de 60 dias. No entanto, o cumprimento desse prazo ainda não é uma realidade no país. Dados do Painel-Oncologia indicam que 50% dos casos de câncer de boca diagnosticados no Brasil em 2020 foram tratados em mais de 60 dias, variando de 37% na Região Sul a 55% na Região Norte (BRASIL, 2022).

É possível reduzir a incidência e a mortalidade por câncer de boca por meio de medidas de prevenção primária e detecção precoce. No entanto, o controle da doença precisa, necessariamente, contemplar: capacitação dos profissionais de saúde para orientar os indivíduos e reconhecer os principais sinais e sintomas da doença; capacitação específica dos cirurgiões-dentistas para a minuciosa inspeção visual dos tecidos da boca e o diagnóstico precoce da doença; além de uma rede de atenção à saúde organizada, de modo a promover acesso à saúde bucal e consequentemente aos procedimentos diagnósticos em tempo oportuno, bem como a garantir acesso ao tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

- ASTHANA, S. *et al.* Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: a systematic global review and meta-analysis. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxford, v. 21, n. 9, Aug. 2019. DOI 10.1093/ntr/nty074.
- AZEVEDO E SILVA, G. *et al.* The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agents in Brazil in 2020. **PloS One**, San Francisco, v. 11, n. 2, p. e0148761, Feb. 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0148761.
- BRASIL. **Decreto nº 5.658, de 2 de janeiro de 2006**. Promulga a Convenção-Quadro sobre Controle do Uso do Tabaco, adotada pelos países membros da Organização Mundial de Saúde em 21 de maio de 2003 e assinada pelo Brasil em 16 de junho de 2003. Brasília, DF: Presidência da República, 2006. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2006/decreto/d5658.htm. Acesso em: 3 maio 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Painel de oncologia**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def. Acesso em: 20 maio 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Rastreamento**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e manuais técnicos. Cadernos de atenção básica, n. 29). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf. Acesso em: 11 fev. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017**. Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Capítulo V - Centro de Especialidades Odontológicas (CEOS) e Laboratórios Regionais de Próteses Dentárias (LRPDS). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Legislacoes/Portaria_Consolidacao_5_28_SETEMBRO_2017.pdf. Acesso em: 14 fev. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013**. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html. Acesso em: 11 fev. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada. Portaria nº 1.399, de 17 de dezembro de 2019. Redefine os critérios e parâmetros referenciais para a habilitação de estabelecimentos de saúde na alta complexidade em oncologia no âmbito do SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 157, n. 245, p. 173-177, 19 dez. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas e agravos não transmissíveis no Brasil 2021-2030**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/images/pdf/2020/October/01/Plano-DANT-vers--o-Consulta-p--blica.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2022.
- BROCKLEHURST, P. *et al.* Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Chichester, n. 11, Nov. 2013. DOI 10.1002/14651858.CD004150.pub4.
- CANDOTTO, V. *et al.* HPV infection in the oral cavity: epidemiology, clinical manifestations and relationship with oral cancer. **Oral & Implantology**, Rome, v. 10, n. 3, p. 209-220, July/Sep. 2017. DOI 10.11138/orl/2017.10.3.209.
- CHEUNG, L. C. *et al.* Risk-Based selection of individuals for oral cancer screening. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 39, n. 6, p. 663-674, Feb. 2021. DOI 10.1200/JCO.20.02855.
- FREITAS, R. M. de *et al.* Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 13-18, 2016.
- GENDEN, E. M. *et al.* Contemporary management of cancer of the oral cavity. **European Archives of Otorhinolaryngology**, Heidelberg, v. 267, n. 7, p. 1001-1017, July 2010. DOI 10.1007/s00405-010-1206-2.
- GÉRVAS, J. Diagnostic and therapeutic activity moderation. Quaternary and genetic prevention. **Gaceta Sanitaria**, Madrid, v. 20 p. 127-134, 2006. Supl. 1. DOI 10.1157/13086036.
- GORDIS, L. **Epidemiologia**. 4. ed. [Rio de Janeiro]: Revinter Ltda, 2010.
- HUANG, S-H.; O'SULLIVAN, B. Oral cancer: current role of radiotherapy and chemotherapy. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 18, n. 2, p. e233-240, Mar. 2013. DOI 10.4317/medoral.18772.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Intervalo de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento oncológico dos casos de câncer de lábio e cavidade oral**: painel-oncologia. Rio de Janeiro: INCA, nov. 2020a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/intervalo-de-tempo-entre-o-diagnostico-e-o-inicio-do-tratamento-oncologico>. Acesso em: 4 maio 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. **Relatório sobre o cenário assistencial e epidemiológico do câncer de lábio e cavidade oral no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2020b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/relatorio-sobre-o-cenario-assistencial-e-epidemiologico-do-cancer-de-labio-e>. Acesso em: 4 maio 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer today. Gráfico. **Estimated age-standardized incidence rates (world) in 2020, lip, oral cavity, both sexes, all ages**. Lyon: IACR, 2020a. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Acesso em: 21 fev. 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer today. Gráfico. **Estimated age-standardized mortality rates (world) in 2020, lip, oral cavity, both sexes, all ages**. Lyon: IACR, 2020b. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=1&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. Acesso em: 21 fev. 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Summaries & evaluations. **Solar and ultraviolet radiation**. [Lyon]: IACR, nov. 1997. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol55/solar-and-uv-radiation.html>. Acesso em: 3 maio 2021.

KAMINAGAKURA, E. *et al.* High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. **International Journal of Cancer**, New York, v. 15, n. 130, p. 1726-1732, Apr. 2012. DOI 10.1002/ijc.26185.

KUMAR, M. *et al.* Oral cancer: etiology and risk factors: a review. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, Mumbai, v. 12, n. 2, p. 458-463, Apr./June 2016. DOI 10.4103/0973-1482.186696.

LARIZADEH, M. H.; SHABANI, M. Survival following non surgical treatments for oral cancer: a single institutional result. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 13, n. 8, p. 4133-4136, 2012. DOI 10.7314/APJCP.2012.13.8.4133.

LEAVELL, H.; CLARK, E. **Medicina preventiva**. São Paulo: McGraw-Hill, 1976.

MALLEN-ST CLAIR; J. *et al.* Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: the changing face of a disease. **Biochimica et Biophysica Acta**, [Amsterdam], v. 1866, n. 2, p. 141-150, Dec. 2016. DOI 10.1016/j.bbcan.2016.07.005.

MELLO, F. W. *et al.* The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 23, n. 7, p. 2849-2859, July 2019. DOI 10.1007/s00784-019-02958-1.

MOYER, V. A.; U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Screening for oral cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, PA, v. 160, n. 1, p. 55-60, Jan. 2014. DOI 10.7326/M13-2568.

NORMAN, A. H.; TESSER, C. D. Quaternary prevention: a balanced approach to demedicalisation. **The British Journal of General Practice**, London, v. 69, n. 678, p. 28-29, Jan. 2019. DOI 10.3399/bjgp19X700517.

RIVERA, C. Essentials of oral cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, Madison, v. 8, n. 9, p.11884-11894, Sep. 2015.

RUTKOWSKA, M. *et al.* Oral cancer: the first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**: official organ Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, v. 29, n. 6, p. 735-743, June 2020. DOI 10.17219/acem/116753.

SADRI, G.; MAHJUB, H. Tobacco smoking and oral cancer: a meta-analysis. **Journal of Research in Health Sciences**, [Hamadân], v. 7, n. 1, p. 18-23, July 2007.

SANKARANARAYANAN, R. *et al.* Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster-randomised controlled trial. **Lancet**, London, v. 365, n. 9475, p. 1927-1933, June 2005. DOI 10.1016/S0140-6736(05)66658-5.

SANKARANARAYANAN, R. *et al.* Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. **Oral Oncology**, Amsterdam, v. 49, n. 4, p. 314-321, Apr. 2013. DOI 10.1016/j.oraloncology.2012.11.004.

SOARES, E. C.; BASTOS NETO, B. C.; SANTOS, L. P. de S. Estudo epidemiológico do câncer de boca no Brasil. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 192-198, dez. 2019. DOI 10.26432/1809-3019.2019.64.3192.

- SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI 10.3322/caac.21660.
- SYRJÄNEN, S. *et al.* Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 17 p. 58-72, Apr. 2011. Suppl 1. DOI 10.1111/j.1601-0825.2011.01792.
- WARNAKULASURIYA, S.; GREENSPAN, J. S. (ed.). **Textbook of oral cancer: prevention, diagnosis and management**. Cham, Switzerland: Springer, 2020.
- WELCH, G. H.; BLACK, W. C. Overdiagnosis in cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, NC, v. 102, n. 9, p. 605-613, May 2010. DOI 10.1093/jnci/djq099.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guide to cancer early diagnosis**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254500>. Acesso em: 15 fev. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330745>. Acesso em: 3 maio 2021.
- YETE, S.; D'SOUZA, W.; SARANATH, D. High-risk human papillomavirus in oral cancer: clinical implications. **Oncology**, Basel, v. 94, n. 3, p. 133-141, 2018. DOI 10.1159/000485322.

PARTE II

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CÂNCER DE BOCA

CAPÍTULO 2 – EXAME CLÍNICO

EXAME CLÍNICO

O exame clínico é dividido em duas etapas: anamnese e exame físico.

Anamnese

A anamnese é o momento em que se inicia a relação profissional-paciente e consiste na realização de uma entrevista verbal que deve ser simples, objetiva e de fácil entendimento para o paciente. É utilizada para conhecer o paciente e colher o maior número de informações que permitam construir uma história clínica que possa auxiliar na identificação de fatores associados direta ou indiretamente a doenças ou condições de saúde do paciente (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004). Durante a anamnese, o profissional deve adotar uma metodologia e segui-la de forma disciplinada, evitando interrupções e distrações durante o seu transcurso, além de utilizar linguagem adequada ao entendimento do paciente, evitando termos estritamente técnicos. O profissional deve aproveitar esse momento para observar mensagens não verbais, como gestos, expressões faciais, comportamento e posicionamentos do paciente durante a anamnese (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004).

A anamnese pode ser realizada de três formas:

- O paciente informa espontaneamente suas queixas.
- O profissional conduz a entrevista.
- O paciente relata a sua queixa e depois o profissional dirige a entrevista de forma objetiva, mesclando as duas formas anteriores.

O profissional deve aproveitar a anamnese para dar início ao exame físico e realizar a ectoscopia¹, observando o paciente e seus movimentos.

A anamnese pode ser dividida em identificação do paciente e história clínica.

Identificação do paciente

Na identificação do paciente, devem constar dados pessoais, lugares onde residiu e reside atualmente, profissão, ocupação e empregos anteriores.

História clínica

São informações sobre a história de saúde do paciente, compreendendo doenças pregressas, assim como fatores hereditários, ambientais e ocupacionais e os hábitos que possam ter relação com a queixa atual ou outras doenças. A história clínica pode ser coletada por meio de entrevista direta, quando narrada pelo próprio paciente, indireta, em caso de crianças ou indivíduos incapacitados, ou ainda por meio de questionário de saúde respondido pelo próprio paciente. As perguntas para coleta de dados podem ser livres, orientadas pela modalidade de sistemas e aparelhos ou seguir uma ordem cronológica. Uma história clínica completa deve conter os seguintes itens (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004):

¹ Avaliação global do paciente independente da sua queixa, com objetivo de avaliar o seu estado geral (PORTO, 2004).

- queixa principal;
- história da doença atual;
- história patológica pregressa;
- história da família;
- história social do paciente.

Queixa principal

É o motivo que leva o paciente a procurar atendimento profissional. Deve ser anotado com as próprias palavras do paciente e entre aspas. Nesse item, o profissional não deve utilizar o diagnóstico de doença informado pelo paciente como queixa principal e sim pesquisar o sinal ou sintoma que gerou a queixa, por exemplo: se o paciente informar que está com reumatismo na articulação temporomandibular, devem ser descritos como queixa principal os sinais e sintomas que o levaram a desconfiar desse diagnóstico, como dor ao abrir a boca.

Exemplo: profissional - O que você está sentindo?
 Paciente - “Ardência em cima da língua”.

História da doença atual

É o relato, em ordem cronológica, que deverá incluir dados sobre o início, a localização, a duração e a evolução dos sinais e sintomas da queixa principal.

Exemplos: profissional - Quando surgiu o problema? Já fez algum tratamento para ele? Qual o local do problema? Teve melhoras ou pioras (se aumentou, diminuiu, melhorou, piorou, houve sangramentos ou outras intercorrências)?

História patológica pregressa

É o relato do conjunto de informações sobre intercorrências na saúde que já acometeram o paciente. Pode ser feita por meio da técnica de perguntas livres, de revisão de sistemas e de ocorrência por ordem cronológica. O profissional pode optar somente por uma técnica ou pela associação das técnicas.

Exemplos:

Perguntas livres do profissional:

- Tem diabetes? Há quanto tempo? Faz tratamento? Qual?
- Já sofreu algum trauma nos dentes? Qual? Como? Quando?
- Já apresentou sangramento anormal? Onde? Como? Quando?
- Sente dor na boca? Onde?
- Suas gengivas sangram com frequência?
- Tem alergia a algum medicamento ou produto químico? Qual?
- Já foi hospitalizado? Quando? Em qual instituição?
- Já fez alguma cirurgia? Qual? Quando? Em qual instituição?
- Faz uso de algum medicamento? Qual o nome e a frequência? Há quanto tempo?

Revisão de sistemas pelo profissional:

Sistema cardiovascular:

- Tem algum problema no coração? Como é sua pressão?

Sistema respiratório:

- Tem algum problema respiratório? Tem dificuldade para respirar em alguma situação?

Ocorrências por ordem cronológica:

- De 0 a 5 anos, quais as doenças que você teve? Caso afirmativo: onde, como e quando surgiu a doença? Teve complicações?

- De 5 a 10 anos, fez alguma cirurgia?

Antecedentes familiares

É a história relativa ao estado de saúde dos ascendentes e descendentes (pais, filhos e colaterais) e das pessoas que convivem com o paciente, podendo ser da mesma árvore genealógica ou não. O intuito é detectar doenças sistêmicas hereditárias, doenças transmissíveis e zoonoses (doenças transmitidas por animais domésticos).

Exemplos: profissional - Seus avós, pais e irmãos são vivos e saudáveis? Em caso de falecimento, interrogar sobre a causa de morte. Em caso de serem portadores de doenças, registrá-las e, se possível, como e quando começaram.

Profissional - Na sua casa, mora alguma pessoa que não faça parte de sua família? Quem? Tem alguma doença?

História social

Informações que permitem ao profissional avaliar a interação do indivíduo com o meio em que vive. Deve incluir informações sobre hábitos, vícios, ocupação passada e atual ou qualquer outra informação que tenha ou não possíveis relações com a doença atual.

Exemplos: profissional - Fuma cigarro, charuto ou cachimbo? Há quanto tempo? Qual a frequência? Ingera bebida alcoólica? Qual? Há quanto tempo? Qual a frequência?

Exame físico

O exame físico complementa a anamnese e consiste em avaliar o paciente através da inspeção, palpação, percussão, ausculta e olfação. Além dos sentidos, podem-se utilizar equipamentos como termômetro, estetoscópio, esfigmomanômetro, lanterna, lupa etc. (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004).

Inicia-se pela avaliação geral do paciente por meio da ectoscopia, na qual se observam a orientação mental, o estado emocional, a higiene pessoal, a postura e o biotipo, as fâcias, a fala e a linguagem, o tegumento, os fâneros, o tecido subcutâneo e os linfonodos (PORTO, 2019). Avaliam-se também os sinais vitais.

Em odontologia, pode-se dividir o exame físico em extraoral e intraoral.

Exame físico extraoral

O exame físico extraoral da cabeça e do pescoço é uma avaliação anatômica e funcional detalhada. Por meio da inspeção e da palpação, devem-se avaliar função, integridade, aumento de volume, presença de dor e alteração de cor da pele, olhos, ouvidos, nariz, glândulas parótidas, pescoço, articulação temporomandibular, mandíbula, seios da face e função dos nervos cranianos, quase todos com ação nas áreas de cabeça e pescoço: olfatório (percepção de cheiro), ótico (visão), oculomotor, troclear e abducente (motilidade do globo ocular), trigêmeo (sensibilidade da face), facial (motilidade da musculatura facial), vestibulococlear (audição e equilíbrio), glossofaríngeo (sensibilidade do terço posterior da língua) e hipoglosso (motilidade lingual). Os nervos vago e espinhal acessório não apresentam funções perceptíveis no exame clínico rotineiro (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004).

A inspeção do pescoço visa particularmente à detecção de aumento de volume e deve ser seguida da palpação de toda a cadeia de linfonodos – região submental, submandibular, anterior e posterior ao músculo esternocleidomastoideo – e das glândulas tireoide, submandibulares e parótidas.

A alteração nas dimensões dos linfonodos cervicais requer investigação detalhada. A presença de linfonodo aumentado, móvel e doloroso é característica de infecção ativa nos tecidos drenados, enquanto linfonodo indolor e móvel reflete esclerose por infecção anterior, e linfonodos aumentados, indolores, fixados aos tecidos adjacentes e duros à palpação são característicos de neoplasia maligna (Quadro 2 e Figura 5) (PORTO, 2019; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004).

Quadro 2 – Linfonodos cervicais e suas principais áreas de drenagens

Região	Linfonodo
Ouvido médio	Parotídeo
Mucosa jugal	Submandibular
Lábio superior	Submandibular
Lábio inferior	Submental
Lábio inferior (parte lateral)	Submandibular
Gengiva inferior	Submandibular
Gengiva superior	Cervical profundo
Dentes superiores	Profundo cervical
Ápice lingual	Submental
Língua (2/3 anterior)	Submandibular
Língua (1/3 posterior)	Cervical profundo
Língua (ventre)	Cervical profundo
Assoalho	Submandibular
Palato duro	Bucinator, submandibular e cervical profundo
Palato mole	Cervical profundo e retrofaríngeo
Tonsilas	Jugulodigástrico

Fonte: adaptado de Scully, 2013.

Figura 5 – Metástase cervical



Fonte: cedida por Héilton Spindola Antunes.

Exame físico intraoral

O exame intraoral deve ser realizado de forma meticulosa e com boa iluminação, permitindo visualizar as áreas de interesse e identificar possíveis alterações. Deve-se iniciar pela inspeção e palpação, avaliando função, integridade, aumento de volume, alteração de cor e presença de dor nos lábios, mucosa jugal, assoalho bucal, ventre, dorso e borda lateral da língua, gengiva, fundo de vestibulo, trígono retromolar, palato duro, palato mole, amígdalas, base de língua (utilizando espelho), maxila e mandíbula. Em sequência, deve-se proceder à inspeção dos dentes e à sondagem periodontal.

O exame físico intraoral é de suma importância para o diagnóstico precoce do câncer de lábio, cavidade oral e orofaringe. Como as lesões do câncer de boca e orofaringe geralmente são assintomáticas nos estágios iniciais, normalmente o paciente não apresenta queixas, o que torna o exame físico fundamental para identificação das alterações.

Nos estágios avançados, o paciente pode apresentar desconforto, dor e mobilidade reduzida da língua. A apresentação clínica do câncer de boca é de lesões brancas, eritematosas ou mistas, alterações nodulares e ulceradas, que muitas vezes têm margens elevadas (Figuras 6 e 7). O dentista deve estar atento para as lesões orais potencialmente malignas e as úlceras que não cicatrizam em até 15 dias, optando, nesses casos, pela biópsia incisional (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; RUTKOWSKA *et al.*, 2020; SCULLY, 2013; SILVERMAN; EVERSELE; TRUELOVE, 2004).

Figura 6 – Carcinoma de células escamosas localizado na borda lateral esquerda da língua e na gengiva anterior inferior



Fonte: cedida por Héilton Spindola Antunes.

Figura 7 – Carcinoma de células escamosas localizado na borda lateral esquerda da língua



Fonte: cedida por Héilton Spindola Antunes.

REFERÊNCIAS

EL-NAGGAR, A. K. *et al.* (ed.). **WHO classification of head and neck tumours**. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.

PORTO, C. C. **Exame clínico**: bases para a prática médica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

PORTO, C. C. **Semiologia médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

RUTKOWSKA, M. *et al.* Oral cancer: the first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**: official organ Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, v. 29, n. 6, p. 735-743, June 2020. DOI 10.17219/acem/116753.

SCULLY C. **Oral & maxillofacial medicine**: the basis of diagnosis and treatment. 3th. ed. London: Elsevier, 2013.

SILVERMAN, S.; EVERSOLE, L.; TRUELOVE, E. L. **Fundamentos de medicina oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

CAPÍTULO 3 – BIÓPSIAS

CONCEITO

É um termo de origem grega, que deriva das palavras *bios* – vida – e *opsis* – aparência, visão. É um procedimento cirúrgico realizado para obtenção de tecido vivo, com finalidade diagnóstica, por meio de análise anatomopatológica. Para isso, o material obtido deve ser encaminhado a um laboratório de anatomia patológica para processamento e análise (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018).

A análise anatomopatológica corresponde a um importante recurso laboratorial para o diagnóstico de algumas lesões e deve ser realizada sempre que um diagnóstico definitivo não puder ser obtido por outro método (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018).

É responsabilidade do cirurgião-dentista a realização ou o encaminhamento para biópsia diagnóstica, sempre que identificar lesão suspeita de malignidade ou que requeira confirmação diagnóstica. O processamento do material coletado nas biópsias de boca deve ser feito em laboratório de anatomia patológica. Importante salientar que todo tecido biopsiado deve ser encaminhado para análise microscópica laboratorial e que a biópsia é realizada diante da necessidade de confirmação diagnóstica, independente da suspeita de malignidade.

Antes da indicação e da realização de uma biópsia, é fundamental que as etapas de exame clínico, com anamnese, exame físico e elaboração de hipóteses diagnósticas, tenham sido cumpridas, bem como a realização de exames complementares, de imagem ou laboratoriais (NEVILLE *et al.*, 2016; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004). Todas as informações obtidas devem ser compartilhadas com o patologista responsável pela análise do caso (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013).

A citologia esfoliativa e a punção aspirativa por agulha fina não serão objeto de estudos deste livro, uma vez que são menos indicadas para o diagnóstico do câncer de boca.

INDICAÇÕES

As biópsias de boca estão indicadas nas situações descritas a seguir (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; NEVILLE *et al.*, 2016; PRADO; SALIM, 2018):

- Lesão suspeita de malignidade.
- Lesão suspeita de ser potencialmente malignizável.
- Lesão persistente há duas semanas ou mais, sem etiologia definida.
- Necessidade de confirmação de hipótese diagnóstica.
- Lesão que não responde à conduta clínica rotineira.
- Tumefação evidente, visível ou palpável, abaixo de tecido relativamente normal.
- Todas as lesões de mucosa que apresentam mudanças persistentes e significantes de coloração (lesões brancas, vermelhas ou pigmentadas) ou mudanças de aparência, como ulcerações, proliferações e situações em que há presença de massas espessas e profundas à palpação.
- Lesões potencialmente malignas de mucosa diagnosticadas e que, durante o acompanhamento, apresentem piora, como líquen plano e leucoplasia.
- Processos infecciosos específicos dos quais seja necessário identificar o agente etiológico.
- Lesões intraósseas não especificamente diagnosticadas por achados clínicos e radiográficos.

- Lesão intraóssea diagnosticada, que esteja aumentando de tamanho ou mudando o aspecto.
- Avaliação de funcionamento de alguns tecidos.

Algumas características clínicas detectadas no exame físico, por serem suspeitas de malignidade, demandam a realização da biópsia, como lesões com duração superior a duas semanas, lesões eritroplásica ou leucoeritroplásica, localizadas em região anatômica de alta incidência de lesões malignas, de crescimento rápido, lesões ulceradas ou fixas aos tecidos subjacentes (NEVILLE *et al.*, 2016; SILVERMAN; EVERSOLE; TRUELOVE, 2004).

Mesmo as lesões mais comuns, com hipótese diagnóstica de processo inflamatório, ou lesão reacional, deverão ser encaminhadas para análise histopatológica após a sua remoção para obtenção de diagnóstico definitivo. A realização de biópsia, portanto, está indicada quando se deseja chegar a diagnóstico definitivo de qualquer lesão, a despeito da sua etiologia ser inflamatória, infecciosa, imunológica ou neoplásica.

TIPOS DE BIÓPSIAS

As biópsias podem ser incisionais, excisionais e por punção aspirativa, havendo indicações para cada uma delas (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018). Serão abordadas somente as biópsias incisionais e excisionais, que são indicadas para os tecidos da cavidade oral.

Biópsia incisional

Remoção parcial da lesão com o intuito de obter diagnóstico definitivo e planejar o tratamento medicamentoso ou cirúrgico, agressivo ou não (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018). É indicada nas seguintes situações:

- Hipótese diagnóstica de malignidade.
- Lesões extensas ou difusas, quando não é possível remover toda a lesão, sendo removido um fragmento representativo para diagnóstico.
- Manifestação bucal de doença sistêmica.
- Lesões cujo tratamento não é cirúrgico.
- Lesões em que a biópsia determinará se o tratamento é conservador ou radical.

A área biopsiada deve ser representativa do aspecto clínico da lesão, uma vez que o fragmento retirado dará as informações necessárias para o diagnóstico anatomopatológico, caso contrário uma nova biópsia pode ser necessária (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; NEVILLE *et al.*, 2016; PRADO; SALIM, 2018).

O fragmento não pode ser muito pequeno, devendo ser, preferencialmente, proporcional ao tamanho descrito da lesão. Em caso de lesão muito pequena, nem sempre é possível a realização de biópsia incisional, mesmo com a suspeita de malignidade. Há um consenso de que, nas lesões a partir de 8 mm, é possível a realização de biópsia incisional; em menores, o critério é clínico. De modo geral, a retirada de um fragmento do bordo da lesão é o mais indicado nas biópsias incisionais.

Em área de necrose, deve-se evitar a biópsia, pois o tecido não será característico (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; NEVILLE *et al.*, 2016; PRADO; SALIM, 2018).

Biópsia excisional

Remoção completa da lesão com o intuito de obter diagnóstico. Em alguns casos, constitui o tratamento definitivo da lesão, o que ocorre geralmente em lesões pequenas sem suspeita de malignidade (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; NEVILLE *et al.*, 2016; SÃO PAULO, 2017). É indicada nas seguintes situações:

- Lesões pequenas, sem suspeita de malignidade.

- Lesões pediculadas.
- Lesões reacionais.
- Lesões que podem ser removidas inteiras, sem mutilar o paciente.

CONTRAINDICAÇÕES DA BIÓPSIA

As biópsias de boca apresentam poucas contra-indicações; dentre elas, destacam-se as lesões cuja avaliação clínica pode fornecer diagnóstico definitivo e lesões de origem vascular, ou que tenham suspeita de serem dessa origem. Estas últimas não devem ser submetidas a procedimento cirúrgico, especialmente a biópsia incisional, em razão do risco de sangramento transoperatório (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018).

Se o paciente tiver alguma doença sistêmica descompensada, o procedimento deve ser postergado até sua compensação, não sendo uma contra-indicação absoluta. Entre as alterações sistêmicas que podem ter impacto no planejamento e na realização das biópsias em boca, estão hipertensão arterial descontrolada, discrasias sanguíneas graves, diabetes não controlada e arritmia cardíaca grave.

TÉCNICA CIRÚRGICA

Considera-se que todo cirurgião-dentista está apto a realizar biópsias diagnósticas de boca, por ser um procedimento simples, em que são empregados os mesmos princípios cirúrgicos das demais cirurgias orais. Conhecimentos sobre assepsia, anestesia, incisão e sutura serão necessários para a realização das biópsias orais.

PLANEJAMENTO

Na maioria dos casos, somente uma boa anamnese será suficiente para o planejamento da biópsia, considerando os aspectos locais e também a saúde sistêmica do paciente. Os exames complementares e os pareceres médicos ficam reservados aos casos específicos em que a anamnese revela situações potencialmente impactantes para o planejamento.

Eventualmente, em casos específicos, exames laboratoriais, como hemograma em casos de anemia grave, coagulograma em casos de discrasias sanguíneas e hepatopatia crônica e glicemia com hemoglobina glicosilada nos casos de diabetes sem controle, são indicados para o correto planejamento, seguido, de acordo com o caso, de parecer médico. Sempre que houver dúvida, o médico assistente do paciente deverá ser consultado e devidamente informado sobre a necessidade e eventual urgência de biópsia, principalmente nos casos de suspeita de malignidade, para que a celeridade devida seja respeitada.

No momento da biópsia, a pressão arterial deve ser aferida e, caso esteja acima de 160 mmHg para sistólica e 110 mmHg para a diastólica, tanto para pacientes saudáveis quanto para os cardiopatas, hipertensos e portadores de outras doenças sistêmicas, a biópsia deve ser suspensa, e o paciente, encaminhado para reavaliação e conduta do médico assistente (SANTOS; SOARES JUNIOR, 2022).

MATERIAL

O instrumental e o material adequados para a realização das biópsias orais são os vistos na Figura 8. Para biópsias de tecido mole, são necessários:

- Seringa carpule.
- Cabo de bisturi número 3.
- Lâmina de bisturi número 15 ou 15 C.
- Porta-agulhas de Mayo-Hegar.
- Pinça de Adson dente de rato, Adson Brown ou dente de rato delicada.
- Tesoura de Metzembaum curva.
- Tesoura de Íris curva ou reta.
- Pinça hemostática de Halstead curva.
- Fio de sutura agulhado.
- Gaze estéril.
- Agulha gengival.
- Anestésico.
- Antisséptico.
- Ponta de aspiração de Frazier ou cirúrgica descartável.
- Campo cirúrgico descartável estéril.
- Recipiente de boca larga para colocar o fragmento.
- Formol 10%.

Figura 8 – Mesa montada para uma biópsia de tecido mole



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Para biópsias intraósseas, devem-se acrescentar (Figura 9):

- Cureta de Lucas.
- Descolador de periósteo de Molt.
- Caneta de alta rotação.
- Brocas cirúrgicas (esféricas e/ou da série 700).
- Seringa de 10 ou 20 ml para irrigação, com agulha.
- Soro fisiológico 0,9% estéril.

Figura 9 – Mesa montada para uma biópsia óssea



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

SEQUÊNCIA CIRÚRGICA

Para realizar a biópsia, o profissional deve adotar a sequência a seguir, utilizando o material citado, observando o princípio de técnica asséptica, o uso de campos, o material e o instrumental estéreis.

A antisepsia extraoral deve ser feita usando antisséptico tópico aquoso, friccionado em movimentos circulares com gaze, em volta da boca e nos lábios. Na antisepsia intraoral, o paciente deve bochechar com antisséptico tópico em solução aquosa de bochechos, por de 20 a 30 segundos, e depois cuspir.

A anestesia locorregional deverá ser feita de acordo com o procedimento proposto, devendo-se evitar a infiltração intralesional ou mesmo muito próxima à lesão, em razão do risco de deformação dos tecidos ou mesmo de edema celular causado pela infiltração. O anestésico usado deve conter, preferencialmente, vasoconstrictor adrenérgico, em função da qualidade da anestesia obtida. A quantidade utilizada deve ser sempre a menor possível, respeitando o peso do paciente e sua condição de saúde geral.

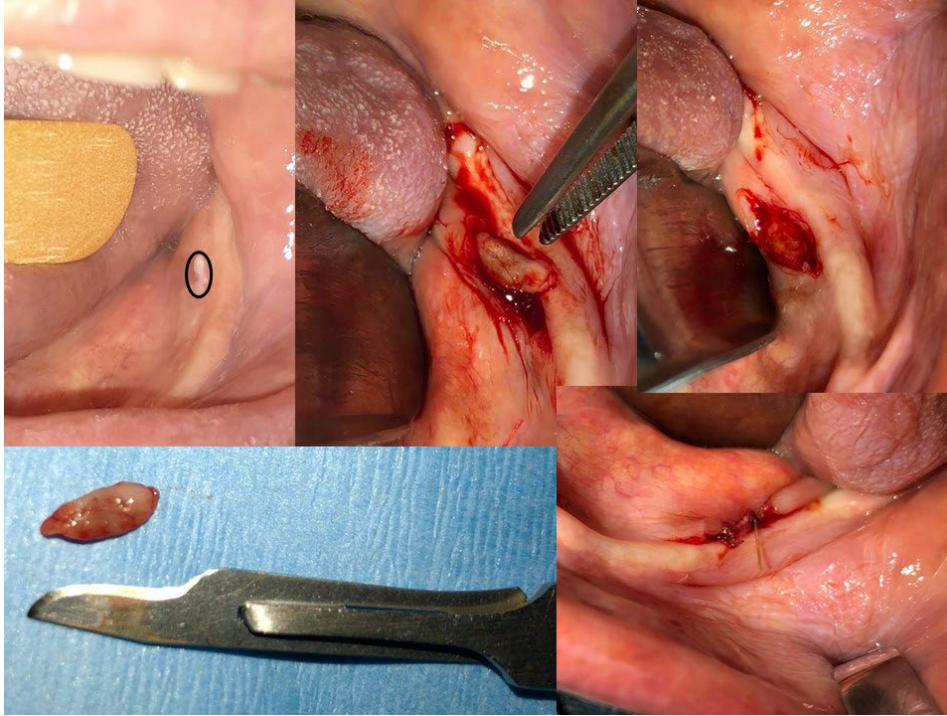
Após a confirmação de anestesia, será realizada, com bisturi, a incisão da lesão (incisional) ou a volta dela (excisional) sempre em movimento único e firme, em formatos de cunha em profundidade e de elipse em extensão. O tamanho do fragmento deve ser proporcional ao tamanho da lesão, e é imprescindível que a área escolhida para a biópsia incisional seja representativa de lesão. Após a retirada do fragmento apreendido por pinça minimamente traumática, ele deverá ficar sobre uma compressa de gaze, e a área de biópsia deverá ser tamponada para hemostasia.

A sutura deverá ser feita com os fios de sutura usualmente utilizados em odontologia (seda, algodão, *vyril*, *catgut*), e o fragmento, colocado no recipiente com formol a 10%.

O paciente deverá ser liberado para casa com prescrição e orientações sobre higiene oral e hemostasia.

Essa sequência será utilizada para as biópsias incisional e excisional. Em biópsias ósseas, será sucedida por osteotomia e/ou ostectomia após incisão e descolamento mucoperiosteal para exposição da lesão que está sendo biopsiada. Ao final, fazem-se o reposicionamento do retalho e a sutura.

Figura 10 – Sequência de biópsia incisional da lesão leucoplásica em mucosa de rebordo alveolar inferior



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

O envio do material ao laboratório deve ser feito após a identificação com nome e data do procedimento no recipiente com formol e preenchimento de formulário próprio ou receituário com os dados do paciente e da lesão biopsiada. Os dados abaixo devem constar no documento a ser enviado ao laboratório de anatomia patológica:

- Nome.
- Data de nascimento.
- Documento de identificação (cadastro de pessoa física – CPF ou Cartão Nacional de Saúde).
- Gênero.
- Contato.
- Exame solicitado.
- Resumo do caso, com aspecto clínico e de imagem, se tiver, tempo de evolução, sintomas etc.
- Hipótese diagnóstica.
- Assinatura e carimbo do profissional solicitante.

É recomendável que o profissional solicitante envie as imagens clínicas e de exames radiográficos, se houver, ao patologista responsável.

COMPLICAÇÕES

As biópsias intraorais, quando bem executadas, são procedimentos simples, que raramente cursam com complicações; quando há, as principais são (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; PRADO; SALIM, 2018):

- Hemorragia.
- Hematoma ou equimose.
- Dor.
- Deiscência de sutura.
- Infecção.

Todas essas complicações podem ser prevenidas com atenção às fases do procedimento pelo profissional e orientações pós-operatórias que deverão ser seguidas pelo paciente. Diante de complicações, devem-se realizar cuidado local, como suturas para as hemorragias, compressa gelada para edema, hematoma e equimose, nova sutura em caso de deiscência em que haja indicação, reorientação de higiene oral e prescrição de analgésicos para dor e de antibiótico em caso de infecção.

O paciente deverá retornar em aproximadamente uma semana para revisão, remoção da sutura se for o caso, e, tão logo o laudo esteja disponível, deverá ter uma consulta para eventual encaminhamento.

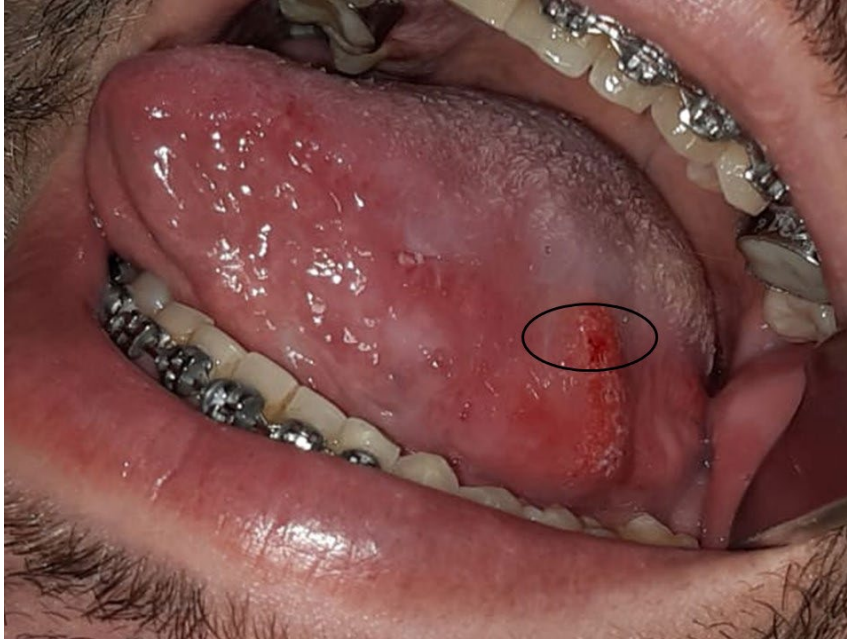
A seguir, alguns exemplos de marcação da área a ser biopsiada em lesões.

Figura 11 – Marcação da área a ser submetida à biópsia incisional em lesão leucoeritoplásica de bordo lateral de língua



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Figura 12 – Marcação da área a ser submetida à biópsia incisional em lesão exofítica e leucoeritroplásica em bordo lateral de língua



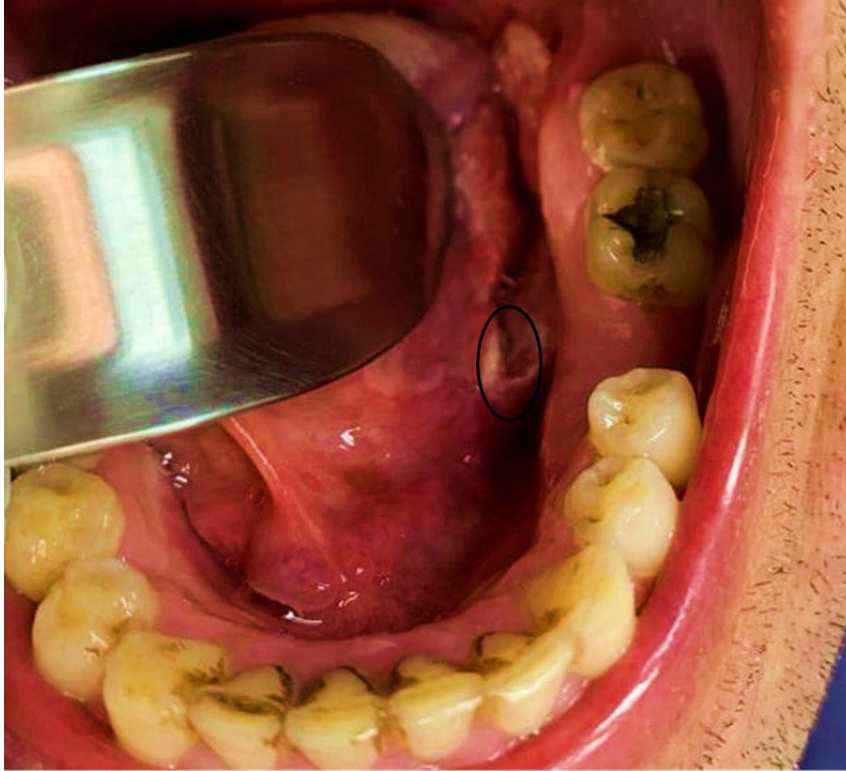
Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Figura 13 – Marcação de área a ser submetida à biópsia incisional em lesão leucoeritroplásica de bordo lateral de língua



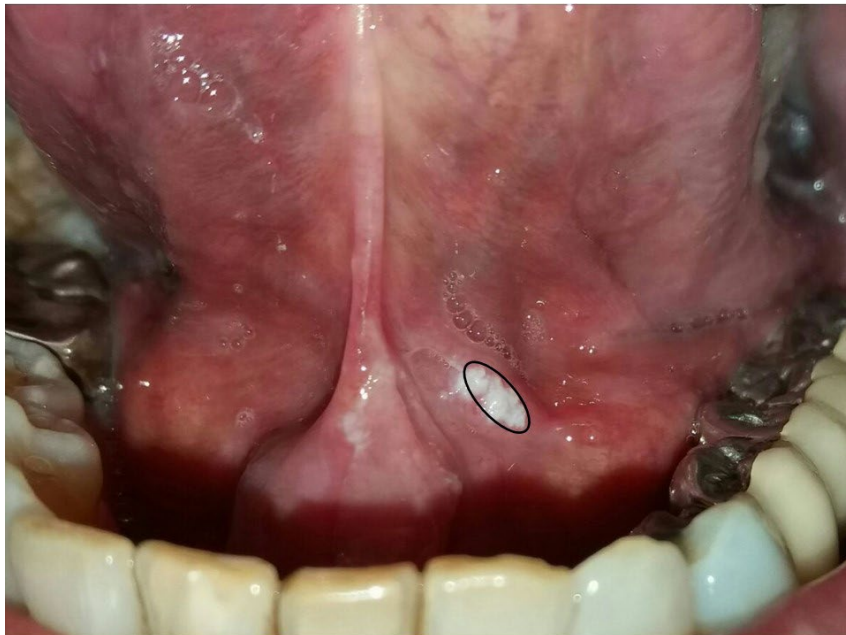
Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Figura 14 – Marcação de área a ser biopsiada em lesão leucoplásica de assoalho de boca



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Figura 15 – Marcação de área a ser biopsiada em lesão ulcerada de assoalho de boca



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

REFERÊNCIAS

HUPP, J. R.; ELLIS III, E.; TUCKER, M. R. **Cirurgia oral e maxilo facial contemporânea**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PRADO, R.; SALIM, M. **Cirurgia buco-maxilo-facial: diagnóstico e tratamento**. 2. ed. [Rio de Janeiro]: Medsi, 2018.

SANTOS, P. S. da S.; SOARES JUNIOR, L. A. V. **Medicina bucal: a prática na odontologia hospitalar**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Santos, 2022.

SÃO PAULO (SP). Secretaria Municipal de Saúde. Coordenação da Atenção Básica. Área Técnica de Saúde Bucal. **Estomatologia para clínicos da atenção básica do Município de São Paulo**. São Paulo: SMS, 2017. Disponível em: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/MANUALESTOMATOLOGIA\(1\).pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/MANUALESTOMATOLOGIA(1).pdf). Acesso em: 15 fev. 2022.

SCULLY C. **Oral & maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3th. ed. London: Elsevier, 2013.

SILVERMAN, S.; EVERSOLE, L.; TRUELOVE, E. L. **Fundamentos de medicina oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

CAPÍTULO 4 – LESÕES BRANCAS

A grande variedade de fatores etiológicos e patogênicos associados às lesões brancas da cavidade oral torna seu diagnóstico desafiador. A anamnese detalhada, o conhecimento das características de cada lesão e de manobras semiotécnicas específicas, e os exames complementares possibilitam o diagnóstico final, permitindo descartar desordens potencialmente malignas, em especial as leucoplasias.

CANDIDOSE HIPERPLÁSICA

Etiopatogenia

Representa um dos padrões clínicos da infecção fúngica oral mais comum em humanos, conhecida como candidíase ou candidose, causada principalmente pela espécie *Candida albicans*. Esse fungo dimórfico pode se apresentar sob a forma de levedura (relativamente inócua), e ainda na forma de hifas, geralmente associadas à invasão e à infecção do hospedeiro.

A *Candida albicans* pode fazer parte da microbiota oral, sem qualquer indício clínico de infecção, pode também causar uma infecção oportunista em pacientes imunocomprometidos, ou, ainda, desenvolver-se em pacientes saudáveis, desde que haja algum desequilíbrio entre fatores relacionados ao micro-organismo e ao hospedeiro (NEVILLE *et al.*, 2016). A candidose hiperplásica é observada mais frequentemente em quadros de doenças mucocutâneas, endocrinopatias e imunossupressão (Figura 16) (WOO, 2017).

Figura 16 – Candidose hiperplásica



Fonte: cedida por Luisa Aguirre Buexm.

Nota: lesão branca não destacável, localizada em mucosa jugal, próxima à comissura labial, indistinguível clinicamente de uma leucoplasia. Nesse caso, a lesão foi responsiva ao tratamento antifúngico.

Características clínicas

Caracteriza-se por uma placa branca, geralmente assintomática, que não pode ser removida por raspagem. Esse padrão clínico de candidose é menos comum e geralmente acomete região de mucosa jugal retrocomissural bilateralmente, podendo ocorrer em língua e palato (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SITHEEQUE; SAMARANAYAKE, 2003).

O diagnóstico baseia-se nas características clínicas associadas à presença de hifas ou pseudo-hifas de *Candida* observadas na citologia esfoliativa ou em cortes histológicos provenientes de uma biópsia da lesão. O micro-organismo é facilmente visualizado nas colorações com ácido periódico de Schiff (PAS, do inglês *periodic acid-reactive Schiff*) (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013).

Características histopatológicas

A análise histopatológica revela hiperplasia epitelial com hiperparaceratose (ou hiperparaqueratose), presença de infiltrado inflamatório crônico na lâmina própria e, frequentemente, formação de microabscessos nas camadas espinhosas e de paraceratina (ou paraqueratina). As hifas de *Candida* são observadas penetrando as camadas mais superficiais do epitélio. Atipias reacionais inflamatórias podem estar presentes no epitélio, sendo difícil de distingui-las de uma leucoplasia com displasia epitelial (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Normalmente, as lesões regredem após terapia adequada, utilizando-se antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, como nistatina, miconazol, fluconazol, entre outros. Lesões refratárias ao tratamento antifúngico devem ser submetidas à biópsia para o correto diagnóstico e para afastar a possibilidade de distúrbios potencialmente malignos e câncer bucal (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013; SHAH *et al.*, 2017).

CERATOSE FRICCIONAL

Etiopatogenia

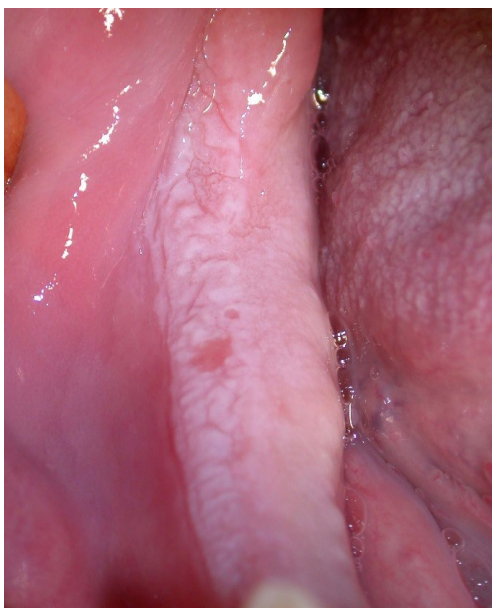
A ceratose (ou queratose) friccional é uma alteração reativa dos tecidos moles superficiais da mucosa oral caracterizada pelo aumento da espessura do epitélio de revestimento associado a estímulos mecânicos (friccional) locais (NEVILLE *et al.*, 2016). Estes podem incluir trauma por elementos dentários adjacentes, por próteses removíveis mal adaptadas, pela mastigação, ou ainda por escovação dentária com força excessiva ou técnica inadequada. Embora a nomenclatura ceratose friccional seja habitualmente utilizada, ela se baseia em uma característica microscópica, que é a ceratose, e uma característica etiológica, que é ser friccional, sem contemplar uma conotação clínica específica (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

A ceratose friccional é caracterizada pela presença de placas brancas difusas de espessura variável, as quais não podem ser removidas por raspagem com gaze ou outro instrumento (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016). Os pacientes afetados são habitualmente adultos, de ambos os sexos, e as lesões são quase sempre assintomáticas, produzindo apenas sensação de espessamento da mucosa nas áreas afetadas.

A localização anatômica das lesões é variável e depende diretamente da causa, podendo incluir a gengiva, a mucosa jugal, a borda lateral da língua e a mucosa alveolar, especialmente a superfície do rebordo alveolar em áreas edêntulas, tendo sido denominada ceratose benigna da mucosa alveolar nesse local (Figura 17) (ALMAZYAD; LI; WOO, 2020; NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 17 – Ceratose friccional



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: placa branca espessa, de superfície irregular, localizada na mucosa do rebordo alveolar inferior posterior do lado direito.

É importante ressaltar que, assim como a localização anatômica, a extensão das lesões depende da causa e pode variar de alguns milímetros a vários centímetros. O principal diagnóstico diferencial da ceratose friccional é a leucoplasia, sendo fundamental a identificação dos possíveis estímulos friccionais associados para suspendê-los (NEVILLE *et al.*, 2016). A ceratose do fumante é um quadro caracterizado pelo espessamento da mucosa oral associado ao tabagismo crônico e deve ser incluída também no diagnóstico diferencial (MÜLLER, 2019).

A regressão completa das lesões favorece a interpretação do quadro como ceratose friccional. Já a ausência de resposta clínica pode indicar a necessidade de uma biópsia incisional.

Características histopatológicas

Microscopicamente, a ceratose friccional é caracterizada pela presença de áreas de acantose e de hiperortoceratose no epitélio de superfície, mas raramente são encontradas áreas sugestivas de displasia epitelial (ALMAZYAD; LI; WOO, 2020; MÜLLER, 2019; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da condição é baseado na identificação do estímulo causador, sua suspensão e a observação de remissão ou ao menos de atenuação do quadro. Quando, mesmo após a suspensão dos supostos estímulos friccionais associados, não há regressão completa do quadro clínico, a remoção cirúrgica das lesões pode estar indicada, em especial quando são pequenas e bem delimitadas (ALMAZYAD; LI; WOO, 2020; MARCUCCI; MARCUCCI, 2019).

ESTOMATITE URÊMICA

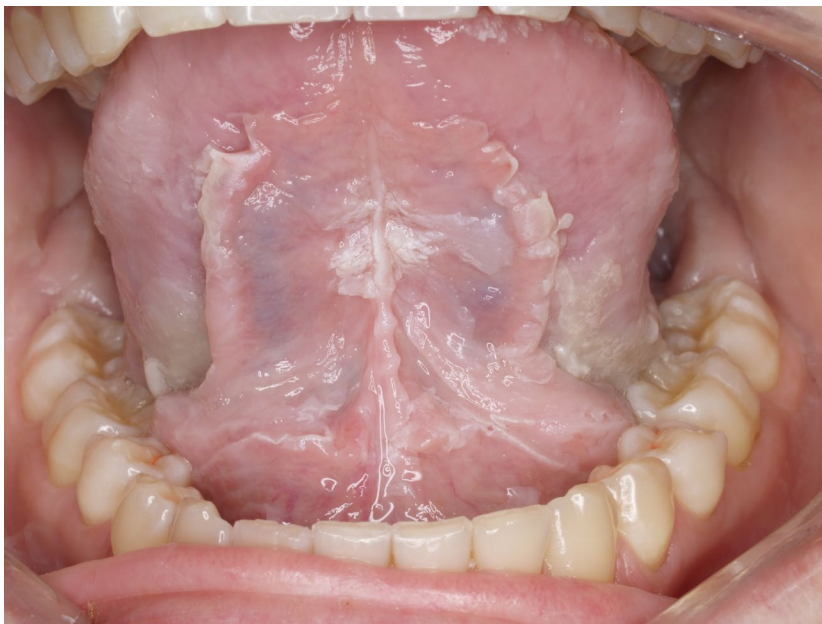
Etiopatogenia

A estomatite urêmica é uma complicação rara da doença renal, geralmente associada à insuficiência renal, representando uma das doenças da cavidade oral que podem ser observadas no paciente renal crônico (SUMMERS *et al.*, 2007).

Características clínicas

A apresentação clínica mais comum da estomatite urêmica são placas brancas múltiplas e difusas localizadas especialmente na língua e no assoalho de boca (Figura 18) (PROCTOR *et al.*, 2005), podendo se estender pela mucosa jugal bilateralmente.

Figura 18 – Estomatite urêmica



Fonte: cedida por Tiago Novaes Pinheiro.
Nota: placas brancas acometendo o ventre lingual.

Pode ter apresentação clínica similar à leucoplasia pilosa oral (MCCREARY *et al.*, 1997), e, em alguns casos, a superfície mucosa pode se apresentar eritematosa ou até ulcerada (PROCTOR *et al.*, 2005). Geralmente, os pacientes são portadores de doença renal crônica e a dosagem de creatinina sérica encontra-se significativamente elevada (valores de referência entre 0,7 e 1,5 mg/dl), o que também ocorre para os valores de nitrogênio de ureia sérico (referência entre 9 e 20 mg/dl) (TALISH; DILORENZO, 2020).

Características histopatológicas

Não há padrão histopatológico patognomônico de estomatite urêmica, porém o exame histopatológico pode ser importante para excluir candidose hiperplásica, leucoplasia pilosa ou líquen plano oral (LEÃO *et al.*, 2005).

Tratamento e prognóstico

Não há necessidade de tratamento específico das lesões, visto que desaparecem após o tratamento da doença de base, incluindo, por exemplo, a hemodiálise ou diálise peritoneal e o controle adequado da uremia. Em casos sintomáticos, bochechos com peróxido de hidrogênio a 10% (diluído 1:1 em água) podem ser prescritos como tratamento paliativo (LEÃO *et al.*, 2005).

LEUCOEDEMA

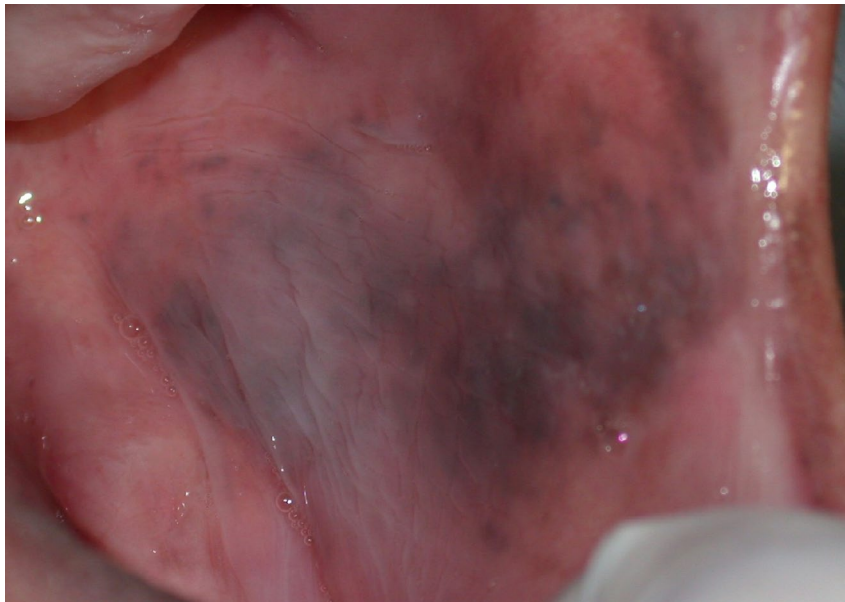
Etiopatogenia

O leucoedema é considerado uma alteração do desenvolvimento comum dos tecidos moles orais, embora possa também ser encontrado em outras mucosas. Sua etiologia permanece desconhecida e não se sabe ao certo se essa condição deve-se a alguma predisposição genética ou se a presença de pigmentação melânica subjacente facilita a observação clínica das lesões, mas pacientes melanodermas parecem ser mais acometidos pelo quadro (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

O aspecto clínico do leucoedema mostra a presença de manchas branco-acinzentadas opalescentes difusas que podem ser encontradas em qualquer área da mucosa oral, porém mais frequentemente na mucosa jugal bilateral (Figura 19) (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 19 – Leucoedema



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: manchas esbranquiçadas difusas na mucosa jugal. Observar a pigmentação melânica subjacente.

Pode acometer pacientes de diversas faixas etárias, e não há associação com gênero. É geralmente assintomático, a não ser quando mostra espessura mais proeminente, podendo causar sensação de irregularidade superficial e espessamento da mucosa afetada.

O diagnóstico do leucoedema é clínico e pode ser auxiliado pela realização de uma manobra de distensão da mucosa afetada que usualmente produz o desaparecimento ou ao menos atenuação das áreas afetadas (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017). Não há indicação de biópsia para o diagnóstico do leucoedema, exceto quando as áreas afetadas são mais localizadas e espessas, podendo simular outras entidades, tais como as leucoplasias.

Características histopatológicas

Nas situações eventuais nas quais se realizam biópsias em áreas de leucoedema, a histologia mostrará a presença de espessamento do epitélio de superfície, com áreas de acantose e hiperparaceratose, e a presença de células de tamanho aumentado, com citoplasma claro e vacuolizado, mostrando edema na camada espinhosa do epitélio (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Não há necessidade de tratamento específico para o leucoedema, apenas a orientação dos pacientes com relação ao caráter clínico inócua da condição e seu bom prognóstico (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019).

LEUCOPLASIA PILOSA

Etiopatogenia

Condição causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) observada em pacientes imunocomprometidos, como aqueles vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e transplantados de órgãos. Raramente é relatada em pacientes saudáveis. As lesões de leucoplasia pilosa oral correspondem a áreas de replicação do EBV (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017). Os fatores patogênicos que determinam se a replicação do EBV produzirá a leucoplasia pilosa oral incluem características relacionadas ao próprio vírus, ao hospedeiro e ao ambiente local (KHAMMISSA *et al.*, 2016).

Características clínicas

Caracteriza-se por placa branca assintomática e não destacável à raspagem que acomete principalmente a lateral da língua, podendo ser uni ou bilateral. A aparência dessa lesão branca varia desde estrias brancas verticais discretas até áreas leucoplásicas densas e corrugadas (Figura 20). Em poucos casos pode ser mais exacerbada e acometer toda a lateral e o dorso lingual, mas raramente acomete outros sítios (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 20 – Leucoplasia pilosa oral associada ao vírus da imunodeficiência humana



Fonte: cedida por Silvia Paula de Oliveira.

Nota: placas brancas com estrias verticais na borda lateral da língua.

O diagnóstico da leucoplasia pilosa oral é altamente preditivo de infecção pelo HIV, e, diante dessa lesão, deve-se investigar imunossupressão subjacente. Em pacientes sabidamente soropositivos, a leucoplasia pilosa oral representa um marcador de progressão da doença.

O diagnóstico baseia-se no exame clínico e testagem para o HIV (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013). Quando necessários, os achados na citologia esfoliativa e no exame histopatológico podem auxiliar na identificação da condição. A positividade viral pode ser confirmada por meio de alguns métodos, como a hibridização *in situ*, a reação em cadeia da polimerase (PCR), a imuno-histoquímica ou ainda a microscopia eletrônica (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Características histopatológicas

A leucoplasia pilosa oral apresenta hiperplasia epitelial com hiperparaceratose e corrugações na superfície. A camada espinhosa superior apresenta uma faixa de células balonizantes. As alterações características relacionadas à infecção pelo EBV na leucoplasia pilosa oral são encontradas no núcleo das células epiteliais superficiais. Os núcleos apresentam deslocamento periférico da cromatina (“núcleo em colar”) e inclusões do tipo Cowdry (massa nuclear central em “vidro fosco”). As alterações nucleares também podem ser observadas na citologia esfoliativa (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento geralmente não é necessário. A introdução ou ajuste da terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV ou a redução do tratamento imunossupressor em transplantados costumam resolver as lesões. Quando necessário, podem ser propostos tratamentos com antivirais sistêmicos contra o EBV, medicações tópicas, excisões cirúrgicas ou crioterapia (KHAMMISSA *et al.*, 2016; NEVILLE *et al.*, 2016).

LINHA ALBA

Etiopatogenia

O trauma e a pressão constantes, aliados a outros hábitos parafuncionais envolvendo a superfície vestibular dos dentes, levam aos achados clínicos de uma lesão branca linear no plano oclusal, justificada pela hiperceratose do epitélio da mucosa jugal (NEVILLE *et al.*, 2016). Embora poucos estudos tenham abordado a frequência de linha alba, a condição é considerada bastante frequente, representando de 5,9 a 10,7% do total de lesões orais identificadas (KANSKY *et al.*, 2018; MARTÍNEZ DÍAZ-CANEL; GARCÍA-POLA VALLEJO, 2002).

Características clínicas

A linha alba manifesta-se clinicamente como uma elevação linear no nível do plano oclusal dos dentes (Figura 21) e usualmente se estende do ângulo da boca até a rafe pterigomandibular, terminando na região mais posterior que apresentar elementos dentários em oclusão (MADANI; KUPERSTEIN, 2014).

Figura 21 – Linha alba



Fonte: cedida por Daniel Cohen Goldemberg.

Nota: linha esbranquiçada ao longo do plano oclusal envolvendo a mucosa jugal do lado direito.

Cuidado especial deve ser dado a lesões verrucosas que podem eventualmente se apresentar sobrepostas à linha alba e representar um carcinoma verrucoso ou mesmo um CCE microinvasor. Não há necessidade de biópsia, a não ser que haja uma placa branca evidente sobreposta à linha alba que possa sugerir o diagnóstico diferencial de leucoplasia, ou realização de qualquer outro exame complementar, visto que o diagnóstico é clínico.

Características histopatológicas

Quando as biópsias são indicadas no processo de diagnóstico diferencial da linha alba, os achados histopatológicos apresentam, entre as características microscópicas, a hiperqueratose, que justifica a lesão branca clinicamente (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

Não há necessidade de tratamento, exceto em casos sintomáticos de trauma agudo sobreposto à linha alba, para os quais se indica tratamento com corticoides tópicos para acelerar a cicatrização. Essas lesões possuem bom prognóstico (KANSKY *et al.*, 2018; MADANI; KUPERSTEIN, 2014; MARTÍNEZ DÍAZ-CANEL; GARCÍA-POLA VALLEJO, 2002; NEVILLE *et al.*, 2016).

LÍNGUA SABURROSA

Etiopatogenia

A saburra consiste em células epiteliais mortas, bactérias, metabólitos do sangue, secreções da região da nasofaringe e da gengiva e saliva (NEVILLE *et al.*, 2019). As papilas linguais, particularmente as papilas

filiformes, são as estruturas específicas envolvidas na formação da saburra lingual (NEVILLE *et al.*, 2016). Além disso, a língua é coberta por células epiteliais ceratinizadas e não ceratinizadas, e o equilíbrio entre reter e remover essas células pode influenciar na formação da língua saburrosa. Não há evidências que expliquem a causa exata da formação da saburra lingual (SEERANGAIYAN; JÜCH; WINKEL, 2018).

Características clínicas

A saburra lingual está normalmente presente em pessoas saudáveis e é caracterizada por uma substância esbranquiçada delgada, levemente úmida, que está associada à superfície dorsal da língua, podendo variar em cor, espessura, umidade e extensão, dependendo dos parâmetros orais do paciente.

Figura 22 – Língua saburrosa



Fonte: cedida por Silvia Paula de Oliveira.
Nota: envolvimento de todo o dorso lingual.

Os pacientes comumente apresentam células epiteliais descamadas e numerosas bactérias no dorso da língua, sem o desenvolvimento de projeções filiformes semelhantes a pelos. A saburrosa usualmente influencia a instalação de halitose (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019). As características clínicas da saburra lingual são geralmente bastante específicas; logo, a confirmação por biópsia não é necessária (SEERANGAIYAN; JÜCH; WINKEL, 2018). Eventualmente, a língua saburrosa é confundida com candidose, podendo gerar tratamento antifúngico desnecessário (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

Embora a língua saburrosa seja uma alteração benigna, ela pode ser desagradável para o paciente do ponto de vista estético e pela halitose (NEVILLE *et al.*, 2016). O tratamento inclui a melhoria da higiene oral, por meio de escovação e raspagem periódica do dorso lingual com escova dental ou raspador de língua (NEVILLE *et al.*, 2019). É importante enfatizar aos pacientes que esse processo é inteiramente benigno e autolimitado, e que a língua deve voltar ao normal após o estabelecimento de uma higiene oral adequada (NEVILLE *et al.*, 2016; SEERANGAIYAN; JÜCH; WINKEL, 2018).

MORDEDURA DA MUCOSA

Etiopatogenia

Os quadros de mordedura da mucosa são também denominados *morsicatio buccarum*, *morsicatio labiorum* ou *morsicatio linguorum*, dependendo da área da mucosa afetada: mucosa jugal, lábios e língua, respectivamente (WOO, 2017). Estão associados ao trauma crônico na mucosa, embora os pacientes possam relatar episódios agudos eventuais. Os pacientes afetados frequentemente apresentam hábitos parafuncionais e alterações psicológicas associadas. O mau posicionamento dentário ou a utilização de aparelhos ortodônticos fixos ou de próteses removíveis mal adaptadas podem contribuir para o desenvolvimento da condição (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

Afeta principalmente adolescentes e adultos de ambos os sexos. Clinicamente, o quadro manifesta-se pela presença de áreas difusas de espessamento e descamação da superfície da mucosa oral, as quais podem se apresentar com coloração esbranquiçada ou eritematosa (Figura 23) (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Figura 23 – Mordedura da mucosa



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: placa branca extensa e de superfície rugosa e irregular, apresentando áreas de descamação superficial, localizada na mucosa jugal do lado esquerdo.

A dor não é um sintoma usual, mas os pacientes podem relatar a percepção de áreas irregulares na superfície da mucosa e, eventualmente, alguma ardência local. Não é incomum a descamação de fragmentos filiformes esbranquiçados superficiais do epitélio de superfície da mucosa oral (WOO, 2017). O diagnóstico dessa condição é eminentemente clínico e a anamnese é etapa fundamental para identificar o hábito parafuncional da mordedura e sua relação anatômica com a distribuição das lesões.

Não há necessidade de realização de biópsias com finalidade diagnóstica, exceto nos casos em que a história de mordedura não está clara ou as lesões são mais focais e localizadas, podendo ser confundidas em especial com as leucoplasias e leucoeritroplasias (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Características histopatológicas

Quando as biópsias são realizadas, evidenciam-se especialmente áreas de acantose intercaladas por áreas de atrofia epitelial e a presença de áreas superficiais de descamação da camada de ceratina no epitélio pavimentoso estratificado de superfície, sem áreas associadas de displasia epitelial (WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da mordedura da mucosa é baseado na identificação do hábito parafuncional e da causa específica e sua suspensão e na observação da regressão dos achados clínicos (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016). Placas de mordida podem ser utilizadas como instrumento adicional de proteção da mucosa, em especial no período noturno.

NEVO BRANCO ESPONJOSO

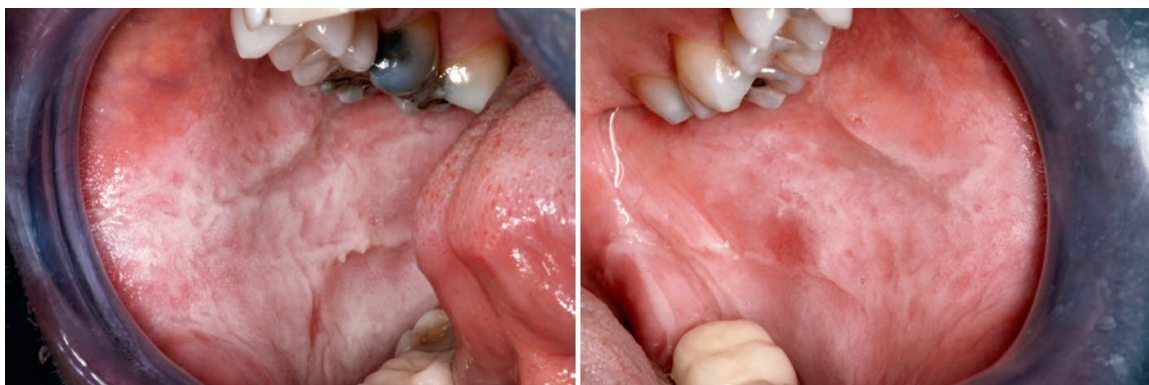
Etiopatogenia

Doença genética rara, hereditária, autossômica dominante, que pode acometer as mucosas oral, nasal, laríngea, esofágica e anogenital (MARCUCCI, 2020; NEVILLE *et al.*, 2019).

Características clínicas

As lesões apresentam-se como placas bilaterais espessas, simétricas e brancas, com margens difusas, que tendem a ter consistência edemaciada e esponjosa, normalmente envolvendo a mucosa jugal (Figura 24) (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). No entanto, podem afetar vários locais da mucosa oral, como ventre lingual, mucosa labial, palato mole e assoalho de boca (NEVILLE *et al.*, 2019). São detectadas na primeira ou na segunda década de vida, geralmente antes da puberdade (MARCUCCI, 2020).

Figura 24 – Nevo branco esponjoso



Fonte: Woo, 2017.

Nota: áreas brancas difusas acometendo a mucosa jugal bilateralmente.

Normalmente, as lesões são assintomáticas, não destacáveis e não desaparecem quando a mucosa é evertida e distendida (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Histórico familiar e exame citopatológico ou histopatológico são importantes para o diagnóstico (MARCUCCI, 2020). Diversas condições fazem diagnóstico diferencial com o nevo branco esponjoso, tais como: disceratose intraepitelial benigna hereditária, líquen plano, lúpus eritematoso, mordedura da mucosa e leucoedema (MARCUCCI, 2020; WOO, 2017).

Características histopatológicas

Microscopicamente, o epitélio apresenta hiperparaceratose, acantose e vacuolização do citoplasma nas células da camada espinhosa (WOO, 2017). Uma característica exclusiva do nevo branco esponjoso é a condensação eosinofílica perinuclear de tonofilamentos de ceratina (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Usualmente, esse achado é mais evidente no exame de citopatologia esfoliativa, por meio de um preparado corado por Papanicolaou (NEVILLE *et al.*, 2019).

Tratamento e prognóstico

Geralmente nenhum tratamento é necessário, pois a doença é assintomática (NEVILLE *et al.*, 2019; WOO, 2017). É uma condição benigna, que não possui potencial de transformação maligna e apresenta bom prognóstico (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

REFERÊNCIAS

- ALMAZYAD, A.; LI, C. C.; WOO, S. B. Benign alveolar ridge keratosis: clinical and histopathologic analysis of 167 cases. **Head and Neck Pathology**, New Jersey, v. 14, n. 4, p. 915-922, Dec. 2020. DOI 10.1007/s12105-020-01151-1.
- KANSKY, A. A. *et al.* Epidemiology of oral mucosal lesions in Slovenia. **Radiology and Oncology**, Poland, v. 52, n. 3, p. 263-266, Sep. 2018. DOI 10.2478/raon-2018-0031.
- KHAMMISSA, R. A. *et al.* Epstein-Barr virus and its association with oral hairy leukoplakia: a short review. **International Journal of Dentistry**, Cairo, v. 2016, Mar. 2016. DOI 10.1155/2016/4941783.
- LEÃO, J. C. *et al.* Uremic stomatitis in chronic renal failure. **Clinics**, São Paulo, v. 60, n. 3, p. 259-262, June 2005. DOI 10.1590/s1807-59322005000300013.
- MADANI, F. M.; KUPERSTEIN, A. S. Normal variations of oral anatomy and common oral soft tissue lesions: evaluation and management. **The Medical Clinics of North America**, Philadelphia, v. 98, n. 6, p. 1281-1298, Nov. 2014. DOI 10.1016/j.mcna.2014.08.004.
- MARCUCCI, G. (ed.). **Fundamentos de odontologia: estomatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- MARCUCCI, G.; MARCUCCI, M. **Atlas de estomatologia**. São Paulo: Quintessence Editora, 2019.
- MARTÍNEZ DÍAZ-CANEL, A. I.; GARCÍA-POLA VALLEJO, M. J. Epidemiological study of oral mucosa pathology in patients of the Oviedo School of Stomatology. **Medicina Oral**, Valencia, v. 7, n. 1, p. 4-16, Jan./Feb. 2002.
- MCCREARY, C. E. *et al.* Uremic stomatitis mimicking oral hairy leukoplakia: report of a case. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, New York, v. 83, n. 3, p. 350-353, Mar. 1997. DOI 10.1016/s1079-2104(97)90242-0.
- MÜLLER, S. Frictional keratosis, contact keratosis and smokeless tobacco keratosis: features of reactive white lesions of the oral mucosa. **Head and Neck Pathology**, New Jersey, v. 13, n. 1, p. 16-24, Mar. 2019. DOI 10.1007/s12105-018-0986-3.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- NEVILLE, B. W. *et al.* **Color atlas of oral and maxillofacial diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- PROCTOR, R. *et al.* Oral and dental aspects of chronic renal failure. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 84, n. 3, p. 199-208, Mar. 2005. DOI 10.1177/154405910508400301.
- REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- SCULLY, C. **Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3rd. ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013.
- SEERANGAIYAN, K.; JÜCH, F.; WINKEL, E. G. Tongue coating: its characteristics and role in intra-oral halitosis and general health – a review. **Journal of Breath Research**, Bristol, v. 12, n. 3, Mar. 2018. DOI 10.1088/1752-7163/aaa3a1.
- SHAH, N. *et al.* Surgical management of chronic hyperplastic candidiasis refractory to systemic antifungal treatment. **Journa of Laboratory Physicians**, Stuttgart, v. 9, n. 2, p. 136-139, Apr./June 2017. DOI 10.4103/0974-2727.199622.
- SITHEEQUE, M. A. M.; SAMARANAYAKE, L. P. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, Boca Raton, v. 14, n. 4, p. 253-267, 2003. DOI 10.1177/154411130301400403.
- SUMMERS, S. A. *et al.* Renal disease and the mouth. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 120, n. 7, p. 568-573, July 2007. DOI 10.1016/j.amjmed.2006.12.007.
- TALISH, M.; DILORENZO, A. M. Uremic stomatitis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 382, n. 26, p. 2556, June 2020. DOI 10.1056/NEJMicm1914867.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

CAPÍTULO 5 – LESÕES VERMELHAS

As lesões vermelhas da cavidade bucal originam-se de etiologias diversas, associadas a doenças de base e/ou a outras condições que demandam conhecimento e investigação detalhada. Além disso, essas lesões fazem diagnóstico diferencial com desordens potencialmente malignas, especialmente a eritroplasia. Dessa forma, diante de uma lesão vermelha, é fundamental que o dentista tenha conhecimento das principais características desse tipo de lesão para que possa elaborar hipóteses diagnósticas e realizar a condução do caso, visando a alcançar um diagnóstico final correto e o tratamento adequado do paciente, contribuindo para o diagnóstico precoce do câncer bucal.

ANEMIA

Etiopatogenia

A anemia caracteriza-se pela diminuição do volume de hemácias e da concentração de hemoglobina no sangue. Essa condição encontra-se associada a diversas alterações que levam à diminuição da síntese de hemácias, ao aumento da hemólise ou hemorragia, como deficiências vitamínicas e minerais, doenças inflamatórias crônicas, neoplasias malignas, deficiências renais e hepatopatias (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013).

- A anemia por deficiência de ferro (ferropriva) é bastante comum e geralmente está associada à baixa ingestão alimentar, à baixa absorção por problemas gastrointestinais ou a perdas sanguíneas crônicas, como menstruação intensa, sangramento gastrointestinal.
- A anemia megaloblástica pode ser classificada em dois tipos principais:
 - ♦ Por deficiência de vitamina B12, geralmente associada à anemia perniciosa ou à ressecção cirúrgica intestinal. Acredita-se que a anemia perniciosa seja causada por uma doença autoimune contra o fator intrínseco produzido pela mucosa gástrica. Na ausência desse fator que se liga à vitamina B12, ela fica menos disponível para absorção, resultando na deficiência vitamínica (ADEYEMO *et al.*, 2011; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).
 - ♦ Por deficiência de ácido fólico, mais comumente por desnutrição.

Características clínicas

A anemia ferropriva acomete principalmente as mulheres e pode fazer parte da síndrome de Plummer-Vinson (Paterson-Kelly), considerada fator de risco para o desenvolvimento do câncer oral (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). Já a anemia perniciosa acomete homens e mulheres em qualquer faixa etária. Os pacientes apresentam um quadro de gastrite atrófica crônica que predispõe ao desenvolvimento de carcinoma gástrico (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Os sintomas da anemia estão relacionados à carência de oxigênio, como fraqueza, sonolência, falta de ar, cefaleia e cansaço ao esforço. Observam-se sinais de palidez nas mucosas bucal e palpebral. A maioria das manifestações bucais da anemia é inespecífica. O paciente pode exibir um quadro de glossite atrófica, que se apresenta como uma língua vermelha e lisa pela atrofia das papilas linguais. Pode haver queixa de dor, sensibilidade e ardência associada. Os pacientes podem apresentar outras áreas avermelhadas na boca (mucosite eritematosa difusa), associação a úlceras recorrentes, queilite angular e candidíase oral (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

O diagnóstico baseia-se no exame clínico e em achados laboratoriais característicos. A identificação de alterações bucais sugestivas alerta para a possibilidade de anemia e conseqüentemente para a presença de

alguma doença de base. Observa-se, no hemograma, a diminuição da contagem de hemácias, a dosagem da hemoglobina e a avaliação do hematócrito. O volume corpuscular médio (VCM), a hemoglobina corpuscular média e a concentração de hemoglobina corpuscular média podem auxiliar a diagnosticar o tipo de anemia (NEVILLE *et al.*, 2016). Níveis de ferritina, ferro, folato e vitamina B12 são úteis no diagnóstico de anemias em razão das deficiências. A anemia ferropriva é considerada uma anemia microcítica (VCM reduzido). Já na anemia perniciosa, observa-se uma anemia macrocítica ou megaloblástica (VCM elevado) pela deficiência vitamínica (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da anemia depende da causa de base (NEVILLE *et al.*, 2016). Nas anemias ferropriva e perniciosa, a terapia visa a corrigir o estado de deficiência pela suplementação de ferro e vitamina B12, respectivamente (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).

ESTOMATITE MIGRATÓRIA BENIGNA

Etiopatogenia

A estomatite migratória benigna, também chamada de eritema migratório benigno ou mucosa geográfica, é uma alteração do desenvolvimento incomum dos tecidos moles da boca. Ocorre mais frequentemente na língua, sendo chamada de glossite migratória benigna ou língua geográfica. Sua etiologia ainda é desconhecida, porém fatores genéticos e ambientais e atopia podem participar de sua patogênese (NETTO *et al.*, 2019).

Características clínicas

A glossite migratória benigna afeta cerca de 3% da população em geral. Embora possa ser diagnosticada em crianças, usualmente é observada em adolescentes e adultos jovens, mostrando discreta predileção pelas mulheres. Clinicamente, manifesta-se como áreas eritematosas circundadas por um halo esbranquiçado, localizadas no dorso lingual, mas que pode se estender às bordas e ao ventre lingual (Figura 25) (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Figura 25 – Glossite migratória benigna



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: áreas eritematosas circundadas por halo esbranquiçado no dorso, no ápice e nas bordas laterais da língua.

O quadro é assintomático ou associa-se à discreta sensação de ardência e desconforto. Os pacientes habitualmente relatam o surgimento e desaparecimento das lesões e a migração periódica das áreas afetadas. Alguns pacientes apresentam áreas eritematosas circundadas por limites esbranquiçados, idênticas às encontradas na glossite migratória benigna, em outras áreas da mucosa oral, em especial na mucosa labial e na mucosa jugal (Figura 26) (NETTO *et al.*, 2019). Nessa situação, o quadro clínico é conhecido como estomatite migratória benigna, acometendo mais comumente pacientes adultos sem associação marcante com gênero.

Figura 26 – Estomatite migratória benigna



Fonte: cedida por Simone de Macedo Amaral.

Nota: manchas avermelhadas circundadas por halo esbranquiçado nas mucosas jugal e labial do lado esquerdo.

Quando o aspecto clínico das lesões é típico, o diagnóstico da língua geográfica é simples, sendo realizado com base somente nos achados clínicos. Em alguns casos isolados, o padrão de acometimento pode fazer com que outras entidades sejam incluídas no diagnóstico diferencial, como as eritroplasias, e, nesses casos, a biópsia pode estar eventualmente indicada. A maioria dos pacientes acometidos pela estomatite migratória benigna também apresenta envolvimento lingual concomitante, o que facilita a consideração dessa entidade no diagnóstico diferencial (NETTO *et al.*, 2019).

O surgimento e a involução espontânea das lesões e a presença eventual de sintomas são semelhantes aos encontrados na glossite migratória benigna, fazendo com que o diagnóstico seja clínico. Alguns casos, em especial aqueles mais localizados, sem o histórico típico de surgimento e involução das lesões, que não mostram o envolvimento lingual concomitante, podem trazer dificuldades diagnósticas e eventualmente necessitar de biópsia durante o processo diagnóstico (NETTO *et al.*, 2019).

Características histopatológicas

Os aspectos microscópicos tanto da glossite quanto da estomatite migratória benigna mostram projeções epiteliais alongadas na direção do tecido conjuntivo, espongirose e abscessos intraepiteliais, semelhantes aos encontrados na psoríase (NEVILLE *et al.*, 2016). Alguns autores têm ressaltado a possível associação entre as duas condições, achado reforçado pela maior frequência de expressão de alguns antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês *human leukocyte antigen*), como o HLA-Cw6, nesses pacientes (NETTO *et al.*, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

Não há necessidade de tratamento específico para a glossite e a estomatite migratória benigna, além de orientação sobre a natureza e a evolução benigna das condições e sobre o controle dos sintomas presentes (NETTO *et al.*, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

ESTOMATITE POR DENTADURA

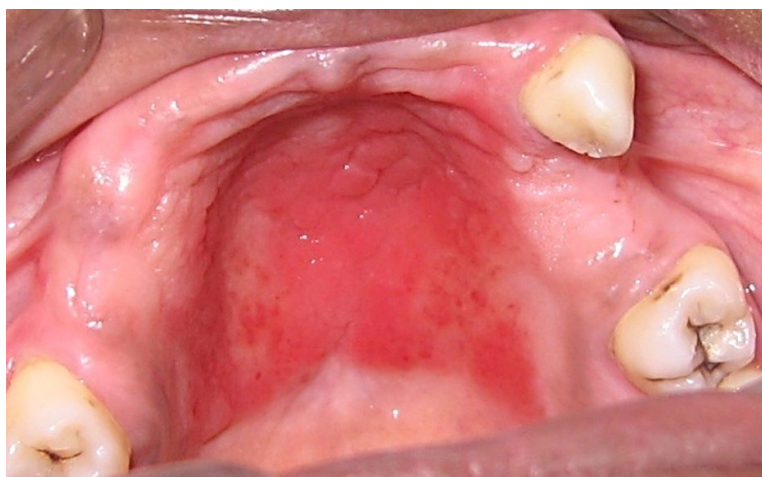
Etiopatogenia

A estomatite por dentadura, também chamada candidíase atrófica crônica, é uma inflamação leve e eritematosa da mucosa abaixo de uma prótese, que envolve frequentemente o palato e os rebordos alveolares, observada em cerca de 15 a 70% dos usuários de próteses total ou parcialmente removíveis (NEVILLE *et al.*, 2019). Embora a estomatite por dentadura seja classificada como uma forma de candidose eritematosa, sua etiopatogenia exata é incerta. Dados sugerem que ela é uma resposta inflamatória à presença da *Candida* na base da prótese e não uma infecção fúngica verdadeira (NEVILLE *et al.*, 2016; NEVILLE *et al.*, 2019). Em geral, o acúmulo de biofilme microbiano, fúngico ou bacteriano, e a má higiene da prótese são considerados fatores importantes para seu desenvolvimento, visto que muitos pacientes admitem o uso contínuo de próteses removíveis, com a remoção pontual para higienização (NEVILLE *et al.*, 2019). Outros fatores relacionados incluem trauma ou pressão excessiva da prótese sob a mucosa, além de alergia ao material dentário, imunossupressão e hipossalivação (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013).

Características clínicas

A estomatite por dentadura é caracterizada por eritema crônico e edema, podendo se manifestar por meio de máculas hiperêmicas pontuais e até por um eritema generalizado, às vezes acompanhado por hemorragia peteiquial (Figura 27) (NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 27 – Estomatite por dentadura em palato duro



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

A lesão desenvolve-se na mucosa em contato com a superfície de adaptação da prótese, comumente relacionada a uma prótese total superior (SCULLY, 2013). A maioria dos pacientes é assintomático; no entanto, sintomas como dor, queimação ou coceira podem ser raramente observados (NEVILLE *et al.*, 2019). É ligeiramente mais prevalente em mulheres, acometendo principalmente indivíduos de meia-idade ou idosos (SCULLY, 2013). As características clínicas costumam ser suficientes para o diagnóstico; no entanto,

hemograma completo, citologia esfoliativa e cultura para fungos podem ser necessários (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013). Se houver associação com queilite angular ou outras lesões orais ou sistêmicas, devem-se excluir diabetes ou HIV (SCULLY, 2013).

Tratamento e prognóstico

A participação do paciente é provavelmente o aspecto mais importante no tratamento da estomatite por dentadura. Ele deve ser instruído sobre a importância da higiene oral e das próteses e sobre a remoção de dentaduras durante a noite (NEVILLE *et al.*, 2019; SCULLY, 2013). Além disso, o ajuste ou a confecção de novas próteses podem ser necessários, quando elas estão mal adaptadas ou exercem pressão excessiva sob o tecido (SCULLY, 2013). O manejo do paciente com estomatite por dentadura geralmente inclui a desinfecção das próteses com hipoclorito de sódio, clorexidina, nistatina, peróxido de hidrogênio, associada ou não a tratamento antifúngico da mucosa (NEVILLE *et al.*, 2019).

LESÕES VASCULARES

Etiopatogenia

As lesões vasculares são alterações comuns na cavidade oral, com complexa classificação. Nesse grupo, incluem-se alterações de desenvolvimento, lesões traumáticas, processos infecciosos e neoplasias benignas e malignas (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Características clínicas

Quando se apresentam em adultos, com a coloração arroxeadada ou purpúrea, associam-se a um conteúdo venoso e, frequentemente, são diagnosticadas como varizes. Nesses casos, podem ser únicas ou múltiplas, em geral estão localizadas no ventre ou na borda lingual, nos lábios ou na mucosa jugal, e apresentam-se como áreas maculares ou papulares (Figura 28) (WOO, 2017).

Figura 28 – Malformação vascular



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: lesão nodular submersa, localizada na borda lateral da língua anterior à direita.

Quando a apresentação clínica das lesões vasculares se dá na forma de áreas maculares, papulares ou nodulares avermelhadas e arroxeadas, é importante considerar a possibilidade de outras lesões vasculares arteriais e venosas no diagnóstico diferencial (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). Essas podem incluir, em especial, os hemangiomas e as malformações arteriovenosas.

Os hemangiomas são lesões vasculares predominantemente congênitas ou surgidas na infância e que tendem a regredir ao longo dos anos. Podem ser áreas pequenas e localizadas ou extensas, estendendo-se por mais de uma região anatômica, e podem afetar a mucosa e a pele concomitantemente, podendo adicionalmente se estender em profundidade (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

As malformações arteriovenosas são habitualmente diagnosticadas em pacientes adultos e podem se manifestar como áreas maculares e nodulares submersas. Quaisquer sítios anatômicos na mucosa oral podem ser acometidos por lesões vasculares (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). Vale ressaltar que, na presença de lesões maculares, em placa ou nodulares vermelho-violáceas, únicas ou múltiplas, acometendo especialmente o palato, a gengiva e a língua de homens adultos jovens, a possibilidade de sarcoma de Kaposi deve ser considerada no diagnóstico diferencial (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

O diagnóstico das lesões vasculares orais varia de acordo com sua apresentação clínica, a localização e a história evolutiva, podendo incluir apenas a avaliação clínica local, os exames de imagem, ou ainda a realização de biópsias. Caso exista indicação de procedimentos cirúrgicos no processo diagnóstico, é essencial que os profissionais responsáveis tenham, à sua disposição, suportes técnico, instrumental e físico adequados para a realização do procedimento em virtude dos riscos de episódios hemorrágicos associados.

Características histopatológicas

O aspecto histológico varia de acordo com o tipo de lesão vascular e pode incluir a presença de pequenos vasos venosos dilatados de paredes finas e superficiais, como nas varizes, vasos arteriais e venosos de pequeno calibre e de calibre médio hiperêmicos, como nos hemangiomas e nas malformações arteriovenosas, proliferação de células endoteliais e vasos de pequeno calibre, como nos hemangiomas juvenis, ou ainda proliferação de células fusiformes endoteliais associadas a espaços vasculares malformados, como no sarcoma de Kaposi (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento das lesões vasculares da mucosa oral pode incluir apenas acompanhamento clínico, remoção cirúrgica conservadora e uso de medicamentos, como propranolol e esteroides. Embolização, terapia com *laser* ou esclerose podem ser necessárias, a depender da idade dos pacientes e da localização, da extensão e da evolução da lesão, além do diagnóstico final (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

HEMORRAGIA SUBMUCOSA

Etiopatogenia

Os eventos traumáticos são comuns na boca e podem resultar em dano aos vasos sanguíneos da região, com conseqüente extravasamento de sangue. A hemorragia submucosa representa o acúmulo do sangue extravasado no tecido conjuntivo, que, de acordo com o tamanho, pode ser chamada de:

- Petéquias: hemorragia pequena puntiforme, circular e múltipla, com aproximadamente de 1 a 2 mm de diâmetro.
- Púrpura: hemorragia ligeiramente maior do que petéquias.
- Equimose: mácula hemorrágica maior do que 2 cm.

- Hematoma: acúmulo hemorrágico submucoso que produz aumento de volume (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013).

Características clínicas

As lesões traumáticas associadas à hemorragia podem estar relacionadas a fatores diversos, incluindo trauma por mastigação das bochechas, por aparelhos protéticos, durante a higiene bucal, durante o tratamento odontológico (origem iatrogênica), por tosse, vômito e felação. Acometem principalmente regiões suscetíveis a traumas, tais como mucosas jugal, labial e superfície lateral da língua (Figura 29). Petéquias, púrpuras e equimoses no palato mole costumam estar associadas a traumas desencadeados por tosses repetidas, vômitos, sucção vigorosa em canudos ou copos e felação. A coloração dessas lesões pode variar de vermelha a púrpura. O diagnóstico é baseado principalmente na história clínica e no aspecto das lesões (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 29 – Equimose em palato associada a felação



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Características histopatológicas

Biópsias normalmente não são necessárias. Algumas lesões palatinas associadas à sucção, especialmente as causadas por felação, quando biopsiadas, revelam acúmulo subepitelial de hemácias que podem separar o epitélio do tecido conjuntivo subjacente. Pode-se observar migração de hemácias e leucócitos no epitélio da lesão (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

As lesões costumam regredir de forma espontânea, geralmente entre sete e dez dias. Já a regressão de grandes hematomas pode durar semanas. As lesões podem recidivar, caso ocorra repetição do ato (NEVILLE *et al.*, 2016). O dentista deve estar atento a eventos hemorrágicos atraumáticos ou desencadeados ao menor trauma. Esses podem ser secundários a discrasias sanguíneas ou doenças de base, como trombocitopenia, hemofilia, leucemia, infecções virais, e podem ocorrer em pacientes em uso de anticoagulantes. Quando a

hipótese traumática é descartada e não se identifica a causa, sugere-se a investigação por um médico. Se a hemorragia estiver associada a alguma doença de base, o tratamento deve ser direcionado para o controle dessa condição (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

GRANULOMA PIOGÊNICO

Etiopatogenia

O granuloma piogênico, também conhecido como hemangioma capilar lobular, representa uma lesão reacional em resposta a uma irritação local, como placa ou tártaro, ou trauma. Pode ainda ocorrer durante a gestação, relacionado ao aumento dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona; nesse caso, recebe o nome de tumor gravídico ou granuloma gravídico. Apesar da nomenclatura recebida, não representam granulomas verdadeiros (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Características clínicas

O granuloma piogênico pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em crianças e adultos jovens, mais frequentemente do sexo feminino. Apresenta-se como um crescimento nodular, de base pedunculada, mais comum, ou séssil, de superfície lisa ou lobulada, geralmente ulcerada. Apresenta coloração avermelhada, arroxeadada ou rósea, de acordo com o tempo de evolução da lesão. São lesões indolores, porém bastante sangrantes, por serem altamente vascularizadas. Algumas vezes podem exibir crescimento rápido e atingir grandes dimensões, fazendo, dessa forma, diagnóstico diferencial com lesões malignas.

Na maioria das vezes, o granuloma piogênico ocorre em gengiva, principalmente na região gengival superior, anterior e vestibular, associado à higiene oral deficiente (Figura 30).

Figura 30 – Granuloma piogênico



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Nota: superfície ulcerada em gengiva vestibular anterior, relacionada ao acúmulo de placa dentária.

Também pode ocorrer em outros sítios, como lábio, mucosa jugal e língua, geralmente relacionados a uma história de trauma prévio no local da lesão (Figura 31).

Figura 31 – Granuloma piogênico



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.
Nota: nódulo avermelhado ulcerado induzido por trauma no lábio inferior de criança.

O granuloma gravídico acomete mais frequentemente a gengiva de mulheres grávidas no terceiro trimestre de gestação, mas pode se desenvolver desde o primeiro mês. O diagnóstico baseia-se no exame histopatológico, após a excisão cirúrgica da lesão. Clinicamente, o granuloma piogênico pode se assemelhar a outras lesões reacionais, como a lesão periférica de células gigantes e o fibroma ossificante periférico. A confirmação diagnóstica faz-se por meio do exame microscópico da lesão (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características histopatológicas

É importante que toda lesão suspeita de granuloma piogênico seja submetida a análise histopatológica para afastar a possibilidade de outras lesões, inclusive o câncer de boca. Microscopicamente, observa-se uma proliferação do tecido conjuntivo bem vascularizada, semelhante a um tecido de granulação, que pode estar arranjada em lóbulos, associada a infiltrado inflamatório agudo e crônico. Pode ser observada uma membrana fibrinopurulenta na superfície da lesão, que corresponde à região ulcerada. Lesões mais antigas podem sofrer maturação fibrosa (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento do granuloma piogênico inclui excisão cirúrgica conservadora, seguida de exame histopatológico e remoção de fatores irritantes locais, por meio de raspagem dos dentes da região. Pode apresentar recidiva, principalmente os casos relacionados a fatores irritantes persistentes.

Quando possível, o tratamento do granuloma gravídico deve ser adiado. A remoção durante a gravidez deve ser avaliada apenas em casos com danos estéticos ou funcionais, pois pode ocorrer regressão espontânea após o parto, ou recidiva durante a gestação, pela manutenção do estímulo hormonal (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

MUCOSITE PLASMOCITÁRIA

Etiopatogenia

A mucosite plasmocitária, também chamada de gengivoestomatite alérgica ou gengivoestomatite plasmocitária, é uma doença incomum, com carência de dados acerca de sua etiopatogenia, das características clínicas e do tratamento (LEUCI *et al.*, 2021). Foi descrita originalmente no final da década de 1960, com o relato de quatro casos típicos, porém sem confirmação de sua etiopatogenia, sendo sugerida uma possível origem alérgica aos quadros de gengivoestomatite atípica (OWINGS, 1969).

Uma série com oito casos foi publicada poucos anos após o relato de casos inicial, e foi descrito que, durante a avaliação da história de dieta dos pacientes, todos utilizavam gomas de mascar frequentemente. Visto que, após duas semanas de interrupção do hábito, houve melhora significativa das lesões e, após um mês, os pacientes gozavam de plena saúde bucal, os autores concluíram que o quadro de mucosite plasmocitária estava associado a uma reação de hipersensibilidade a alguma das substâncias presentes na goma de mascar (KERR; MCCLATCHEY; REGEZI, 1971).

Uma nova série de casos, ainda na década de 1970, dessa vez com o dobro da casuística, deixa claro que a reação de hipersensibilidade pode ser causada por algum antígeno não identificado que esteja presente em gomas de mascar (SILVERMAN; LOZADA, 1977). Além dos antígenos da goma de mascar, inúmeras hipóteses foram sugeridas como potenciais desencadeadores da doença, como os dentifrícios, antígenos presentes na alimentação, o hábito de mascar *khat*, comum em países árabes e africanos, e até mesmo a somatização física de distúrbios psicológicos, embora a maioria dos casos seja considerada idiopática (LEUCI *et al.*, 2021).

Características clínicas

A apresentação clínica clássica envolve eritema e/ou edema em mucosa de gengiva ou rebordo alveolar remanescente, de forma mais localizada ou generalizada (Figura 32), língua despapilada e dolorosa e lábios fissurados com possível queilite angular.

Figura 32 – Gengivite plasmocitária



Fonte: cedida por Daniel Cohen Goldemberg.

Nota: sintomatologia dolorosa, estendendo-se aos lábios e língua, porém com ausência de outros sinais clínicos.

No entanto, há possibilidade de envolvimento apenas de vermelhão labial, quando é chamada de queilite plasmocitária (LEE *et al.*, 2017), e, eventualmente, apresenta-se com ausência do quadro de glossite e queilite (PALMER; EVESON, 1981). Um fenótipo clínico atípico foi relatado como predominante em uma grande série com 45 casos publicada recentemente, fazendo diagnóstico diferencial também com as doenças

vesiculobolhosas de interesse do cirurgião-dentista, como penfigoide, pênfigo e líquen plano, até mesmo com aspecto liquenoide, que foram prontamente descartados pelo exame histopatológico (LEUCI *et al.*, 2021).

Características histopatológicas

Apresenta infiltrado inflamatório crônico difuso, predominantemente plasmocitário justaepitelial, atingindo profundamente o tecido conjuntivo (GALVIN *et al.*, 2016; KERR; MCCLATCHEY; REGEZI, 1971; LEE *et al.*, 2017; LEUCI *et al.*, 2021; OWINGS, 1969; PALMER; EVESON, 1981; SILVERMAN; LOZADA, 1977; SMITH *et al.*, 1999). Infiltrados plasmocitários justaepiteliais também podem ser observados em diversas outras patologias, desde um quadro de doença periodontal até o CCE, portanto é importante adequada correlação clinicopatológica (LEUCI *et al.*, 2021).

Tratamento e prognóstico

Apesar de não haver consenso quanto ao tratamento, o uso de corticoides tópicos, intralesionais ou sistêmicos, geralmente, são a primeira linha terapêutica, resultando, por vezes, em melhora. Comumente, com o cessar do tratamento, a resposta não se mantém (GALVIN *et al.*, 2016). A apresentação clínica vesiculobolhosa aparenta ser mais resistente ao tratamento (LEUCI *et al.*, 2021).

Recentemente, o primeiro relato de tratamento com anticorpos monoclonais foi publicado com um caso de mucosite plasmocitária, apresentando remissão completa com uso de adalimumab (GALVIN *et al.*, 2016). A mucosite plasmocitária possui bom prognósticos, e os pacientes com suspeita devem manter um diário atualizado com toda a história alimentar e de uso de produtos de higiene bucal para facilitar as tentativas de eliminação de potenciais alérgenos (NEVILLE *et al.*, 2016).

QUEILITE ANGULAR

Etiopatogenia

A queilite angular é uma inflamação comum, que ocorre em ambas as comissuras labiais, frequentemente crônica, observada em idosos e causada por agentes infecciosos e/ou mecânicos (SCULLY, 2013). O uso de próteses totais, que causam estomatite protética e distúrbios relacionados à candidose; estados de deficiência, como anemia de vitamina B12 ou ferro e defeitos imunológicos; e distúrbios relacionados à anatomia dos lábios, como perda da dimensão vertical e pregas acentuadas na comissura bucal, são fatores que predispõem à queilite angular, fazendo com que a saliva se acumule nas comissuras, mantendo-as úmidas, o que favorece uma infecção pela levedura (NEVILLE *et al.*, 2019; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).

Estudos microbiológicos indicaram que 20% dos casos estão relacionados apenas a *Candida albicans*, 60% devem-se a uma infecção combinada de *C. albicans* com *Staphylococcus aureus*, e 20% estão associados apenas ao *S. aureus* (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019). Pode ser vista como um componente da candidíase multifocal crônica, mas, frequentemente, ocorre de forma isolada (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

A queilite angular é caracterizada por áreas triangulares de eritema e edema em ambas as comissuras labiais (Figura 33) (SCULLY, 2013), mas podem ser observadas atrofia, ulceração, crostas, fissuras e descamação.

Figura 33 – Queilite angular nas comissuras labiais



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

As lesões ocasionalmente se estendem além da borda do vermelhão do lábio, na pele, na forma de sulcos ou fissuras lineares que irradiam do ângulo da boca, principalmente nas formas mais graves, especialmente em pacientes usuários de próteses (SCULLY, 2013). O paciente pode se queixar de irritação, dor, queimação ou prurido (NEVILLE *et al.*, 2019). As lesões passam por períodos de remissão e exacerbação (NEVILLE *et al.*, 2016).

O diagnóstico da queilite angular costuma ser estabelecido pelos sinais clínicos, podendo estar associado à citologia esfoliativa; logo, a confirmação por biópsia não é necessária (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013). Eventualmente, investigações adicionais podem ser realizadas diante da suspeita de queilite angular associada a estados de deficiência nutricional e/ou imunossupressão, por meio das culturas microbianas e investigações hematológicas (SCULLY, 2013). Outras causas da queilite esfoliativa devem ser consideradas no diagnóstico diferencial (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

Deve ser tratada com antifúngico tópico, como miconazol e nistatina (NEVILLE *et al.*, 2019). A infecção por *S. aureus* pode ser eliminada com antibióticos tópicos, pomada ou creme de ácido fusídico. Já as infecções mistas de *C. albicans* e *S. aureus* respondem melhor ao miconazol tópico (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013). Os fatores de predisposição mecânicos também devem ser abordados, logo a substituição das próteses pode ser necessária, restaurando assim o contorno facial (SCULLY, 2013). Além disso, as doenças sistêmicas subjacentes à queilite angular devem ser investigadas e tratadas (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

REFERÊNCIAS

- ADEYEMO, T. A. *et al.* Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. **Indian Journal of Dental Research**, India, v. 22, n. 3, p. 454-461, May/June 2011. DOI 10.4103/0970-9290.87070.
- GALVIN, S. *et al.* Circumorificial plasmacytosis/plasma cell orificial mucositis: a case series and a review of the literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 122, n. 3, p. e77-e81, 2016. DOI 10.1016/j.oooo.2016.05.014.
- KERR, D. A.; MCCLATCHEY, K. D.; REGEZI, J. A. Idiopathic gingivostomatitis. Cheilitis, glossitis, gingivitis syndrome; atypical gingivostomatitis, plasma-cell gingivitis, plasmacytosis of gingiva. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, [St. Louis], v. 32, n. 3, p. 402-423, Sep. 1971. DOI 10.1016/0030-4220(71)90201-5.
- LEE, J. Y. *et al.* Plasma cell cheilitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 13 cases. **Annals of Dermatology**, Seoul, v. 29, n. 5, p. 536-542, Oct. 2017. DOI 10.5021/ad.2017.29.5.536.
- LEUCI, S. *et al.* Clinico-pathological profile and outcomes of 45 cases of plasma cell gingivitis. **Journal of Clinical Medicine**, Switzerland, v. 10, n. 4, p. 830, 2021. DOI 10.3390/jcm10040830.
- NETTO, J. N. S. *et al.* Geographic stomatitis: an enigmatic condition with multiple clinical presentations. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, Spain, v. 11, n. 9, p. e845-849, Sep. 2019. DOI 10.4317/jced.55758.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- NEVILLE, B. W. *et al.* **Color atlas of oral and maxillofacial diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- OWINGS JR, J. R. An atypical gingivostomatitis: a report of four cases. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 40, n. 9, p. 538-542, 1969.
- PALMER, R. M.; EVESON, J. W. Plasma-cell gingivitis. **Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology**, [St. Louis], v. 51, n. 2, p. 187-189, Feb. 1981. DOI 10.1016/0030-4220(81)90038-4.
- REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- SCULLY, C. **Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3rd. ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013.
- SILVERMAN JR, S.; LOZADA, F. An epilogue to plasma-cell gingivostomatitis (allergic gingivostomatitis). **Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology**, [St. Louis], v. 43, n. 2, p. 211-217, Feb. 1977. DOI 10.1016/0030-4220(77)90158-x.
- SMITH, M. E. *et al.* Plasma cell mucositis: a review and case report. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 28, n. 4, p. 183-186, Apr. 1999. DOI 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02021.x.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

CAPÍTULO 6 – LESÕES BRANCAS E VERMELHAS

CANDIDÍASE ERITEMATOSA

Etiopatogenia

A candidíase eritematosa pode ocorrer em decorrência de hipossalivação, como efeito colateral de um curso de antibiótico de amplo espectro, terapia com corticosteroides ou mesmo em qualquer doença que ocasione imunossupressão, como é o caso da aids (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2016; SIVAPATHASUNDHARAM, 2020). A coloração avermelhada é observada em decorrência do aumento da vascularização, e, além do eritema de mucosa, as áreas esbranquiçadas são inexistentes ou mínimas.

Características clínicas

Normalmente, ela representa a única variedade de candidíase oral que apresenta sintomatologia dolorosa. Em razão do aumento de vascularização, as lesões nessa forma da doença aparecem vermelhas ou eritematosas em vez de brancas, assemelhando-se assim ao tipo pseudomembranoso, quando a membrana branca foi removida (WARNAKULASURIYA, 2000; WONG; YAP; WIESENFELD, 2020). As lesões possuem borda difusa, o que as distingue da eritroplasia, que apresenta margens mais agudas e bem demarcadas (ARYA; RAFIQ, 2021; WOO, 2017).

A candidíase eritematosa pode ocorrer em qualquer localização clínica. Quando ocorre no dorso de língua (atrofia papilar), o palato pode ser acometido concomitantemente, o que é conhecido como “lesão beijada” (ARYA; RAFIQ, 2021; WOO, 2017). A atrofia papilar central da língua é uma lesão eritematosa simétrica assintomática da face dorsal em região posterior. A aparência eritematosa ocorre por conta da perda de papilas filiformes. A candidíase multifocal crônica costuma acometer adultos de idade avançada, do gênero masculino, tabagistas e refere-se a casos com mais de uma lesão eritematosa causada por *Candida spp.* (NEVILLE, *et al.* 2019). Outras localizações comuns, além do dorso de língua, acometidas pela doença são a mucosa jugal, o palato duro (Figuras 34 e 35) e também o palato mole (Figuras 36 e 37).

Figura 34 – Candidíase eritematosa em palato duro



Fonte: cedida por Brad Neville.

Nota: presença de máculas eritematosas difusas no palato duro, eventualmente com discretas áreas de descamação epitelial esbranquiçadas. Paciente em uso de terapia-alvo molecular com adalimumabe para tratamento de artrite reumatoide apresentando lesões.

Figura 35 – Candidíase eritematosa em palato duro tratada



Fonte: cedida por Brad Neville.

Nota: mesmo paciente da Figura 34, cujas lesões foram tratadas com sucesso com clotrimazol.

Figura 36 – Candidíase eritematosa em palato mole



Fonte: cedida por Brad Neville.

Nota: presença de máculas eritematosas difusas no palato mole no mesmo paciente das Figuras 34 e 35, em uso de terapia-alvo molecular com adalimumabe para tratamento de artrite reumatoide, apresentando lesões.

Figura 37 – Candidíase eritematosa em palato mole tratada



Fonte: cedida por Brad Neville.

Nota: mesmo paciente, após as lesões terem sido tratadas com sucesso com clotrimazol.

Características histopatológicas

O diagnóstico, inclusive em exame citopatológico, é feito por meio da detecção de hifas ou pseudo-hifas de *Candida*, que é patognomônico para qualquer tipo de candidíase (HELLSTEIN; MAREK, 2019; WONG; YAP; WIESENFELD, 2020). No entanto, deve-se atentar para os casos de suspeita de candidíase hiperplásica (geralmente brancas), visto que a candidíase também pode ocorrer sobreposta a um quadro de desordem potencialmente maligna, como a leucoplasia, geralmente não homogênea, mais propensa a sofrer transformação maligna (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Normalmente, as lesões regredem após terapia com antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, como nistatina, miconazol, fluconazol, clotrimazol e anfotericina B intravenosa para casos mais graves (ARYA; RAFIQ, 2021).

CANDIDÍASE PSEUDOMEMBRANOSA

Etiopatogenia

A candidíase pseudomembranosa é o tipo mais bem reconhecido de candidíase. Geralmente é desencadeada em recém-nascidos e em pacientes imunocomprometidos, vivendo com leucemia ou HIV, pela exposição a antibióticos de amplo espectro ou corticoides tópicos e por alterações locais, como hipossalivação (HELLSTEIN; MAREK, 2019; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013). A *Candida albicans*, que normalmente se encontra presente na microbiota oral, prolifera-se e passa a colonizar patologicamente o hospedeiro, em razão do desequilíbrio dos fatores locais e/ou sistêmicos do paciente (HELLSTEIN; MAREK, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

Caracteriza-se pela presença de pápulas e placas brancas dispostas na mucosa bucal, que são removidas por raspagem, deixando uma área eritematosa subjacente ao local das lesões. As placas consistem em um aglomerado de resíduos contendo hifas e leveduras do fungo, células epiteliais descamadas e células inflamatórias (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013). Acomete especialmente as mucosas vestibulares, o palato e a língua (Figuras 38 e 39). Os sintomas associados incluem sensibilidade, ardência, alteração da textura da mucosa bucal e alteração do paladar (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017). O diagnóstico baseia-se nos sinais e sintomas clínicos e pode ser complementado pela citologia esfoliativa, em que o micro-organismo é facilmente visualizado nas colorações com PAS (HELLSTEIN; MAREK, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 38 – Candidíase pseudomembranosa



Fonte: cedida por Silvia Paula de Oliveira.

Nota: placas brancas associadas a áreas eritematosas em mucosa jugal.

Figura 39 – Candidíase pseudomembranosa



Fonte: cedida pelo Núcleo de Diagnóstico Bucal da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes).
Nota: placas brancas associadas a áreas eritematosas em vestibulo maxilar de paciente diabética.

Características histopatológicas

A histopatologia pode variar de acordo com a forma clínica de candidíase. Microscopicamente, costuma revelar epitélio hiperparaceratótico, hiperplasia epitelial, atrofia, exocitose de neutrófilos e formação de microabscessos na camada espinhosa e de paraceratina. Atipias reacionais inflamatórias podem também estar presentes. No tecido conjuntivo, graus variáveis de infiltrado inflamatório crônico são observados com aumento de vascularização. Hifas de *Candida* costumam penetrar as camadas mais superficiais do epitélio e podem ser confirmadas com a coloração PAS (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

A candidíase oral possui bom prognóstico, por se tratar, na maior parte das vezes, de uma infecção fúngica superficial. Assim como na candidíase eritematosa, o tratamento baseia-se na utilização de antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

ESTOMATITE NICOTÍNICA

Etiopatogenia

A estomatite nicotínica é uma alteração relativamente frequente que acomete o palato de pacientes tabagistas crônicos. Embora mostre relação etiológica com o tabaco, sua patogênese envolve uma resposta inflamatória mais reativa ao calor do que aos seus constituintes químicos, não sendo considerada uma desordem potencialmente maligna (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

A estomatite nicotínica é mais frequente em homens adultos e com história social de tabagismo crônico. Embora seja frequentemente associada ao uso de cachimbos e charutos, na população brasileira, a principal associação é com o uso de cigarros convencionais. É caracterizada clinicamente pela presença de manchas, placas e pápulas esbranquiçadas não removíveis com limites mal definidos, localizadas principalmente no palato duro, podendo se estender ao palato mole (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). É possível observar, em meio às áreas esbranquiçadas, especialmente no centro das pápulas, a presença de pequenas áreas avermelhadas puntiformes (Figura 40) (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Figura 40 – Estomatite nicotínica



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: presença de áreas esbranquiçadas difusas no palato duro. Observar a presença de áreas puntiformes avermelhadas, representando a inflamação próxima às saídas dos ductos das glândulas salivares menores.

O quadro geralmente é assintomático, mas os pacientes podem referir sensação de espessamento ou irregularidade superficial na região. O diagnóstico é baseado nas características clínicas associadas ao histórico de tabagismo crônico. Em situações pontuais, nas quais as áreas esbranquiçadas sejam mais localizadas, eventualmente pode haver indicação de biópsia.

Características histopatológicas

Os aspectos microscópicos da estomatite nicotínica mostram uma mucosa revestida por epitélio pavimentoso estratificado com áreas de acantose e hiperparaceratose e um tecido conjuntivo subjacente permeado por esparso infiltrado inflamatório crônico (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). As pápulas com áreas avermelhadas e puntiformes centrais representam glândulas salivares menores, mostrando inflamação crônica, especialmente periductal (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento

Não há necessidade de tratamento para a estomatite nicotínica, além da recomendação para a cessação do tabagismo, que habitualmente produz remissão completa ou ao menos atenuação clínica do quadro. Por serem tabagistas, os pacientes portadores da estomatite nicotínica devem ser cuidadosamente examinados para excluir a presença de desordens potencialmente malignas ou CCE concomitantes (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

QUEIMADURAS TÉRMICAS E QUÍMICAS

Etiopatogenia

Queimaduras térmicas ou químicas são eventos frequentes na pele, mas também podem acontecer nas mucosas, incluindo a mucosa oral. Nessa localização, sua etiologia pode estar associada aos extremos de temperatura, como alimentos e bebidas quentes ou gelo, ou ainda ao contato com substâncias químicas cáusticas ou irritantes locais, incluindo alimentos, como os apimentados ou extremamente condimentados, medicamentos, como ácido acetilsalicílico dissolvido, substâncias químicas inadvertidamente colocadas em contato com a boca ou ainda produtos utilizados durante o tratamento odontológico, como fenol canforado, hipoclorito de sódio, peróxido de hidrogênio e monômero de acrílico (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

As queimaduras térmicas e químicas são fenômenos agudos e quase sempre estão associadas a dor e/ou ardência local e evolução em curto tempo, podendo afetar pacientes de quaisquer faixas etárias e gênero. Manifestam-se habitualmente por áreas esbranquiçadas e avermelhadas irregulares e difusas, as quais podem estar permeadas por áreas de descamação epitelial e de ulceração (Figura 41) (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 41 – Queimadura por monômero de acrílico



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: presença de áreas esbranquiçadas, avermelhadas e ulceradas na mucosa jugal do lado direito associadas ao contato com monômero de acrílico.

A localização anatômica das lesões mostra relação direta com o agente causador e pode envolver especialmente os palatos duro e mole e a língua, por exemplo, com alimentos e bebidas quentes, como café, sopas, molhos, queijo derretido etc., as mucosas labial e jugal e o fundo de vestibulo, por exemplo, com medicamentos ácidos dissolvidos, produtos cáusticos e substâncias utilizadas no tratamento odontológico (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). A anamnese minuciosa e detalhada é essencial para o diagnóstico das queimaduras térmicas e químicas, revelando o histórico recente de contato com o agente causador. O diagnóstico é clínico, sem a necessidade de biópsias ou outros exames complementares.

Características histopatológicas

Embora biópsias não sejam utilizadas em seu processo diagnóstico, os casos de queimaduras avaliados histologicamente mostram áreas de descamação associadas a: atrofia epitelial e eventual ulceração, necrose de células epiteliais e presença de um infiltrado inflamatório predominantemente agudo (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Tratamento

Não há necessidade de tratamento específico para as queimaduras térmicas e químicas, além da suspensão do contato, quando aplicável, e a utilização de anti-inflamatórios e analgésicos para atenuar os sintomas. Os pacientes devem ser orientados a evitar trauma adicional no local, com eventual adequação da alimentação e suspensão do uso de próteses removíveis ou outros aparatos odontológicos, como placas de mordida, que possam irritar as áreas afetadas. A identificação do agente causador é fundamental, para que novos eventos possam ser evitados (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 43 – Sífilis primária



Fonte: Marcucci, G. e Marcucci, M., 2019, p. 186. Com permissão da Santos Publicações Ltda.
Nota: lesão ulcerada localizada na proximidade da comissura labial do lado direito.

Figura 44 – Sífilis primária



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.
Nota: úlcera de cancro duro localizada na mucosa retrocomissural do lado esquerdo.

Se a sífilis primária não for tratada, poderá evoluir para sífilis secundária, disseminada, ocorrendo entre a quarta e a 12ª semanas após a infecção inicial. A disseminação hematogênica da sífilis secundária manifesta-se por meio de sintomas sistêmicos, como dor de garganta, linfadenopatia indolor, cefaleia, febre e dor muscular, sendo caracterizada pela presença de erupção cutânea maculopapular, eritematosa, difusa e indolor, disseminada por todo o corpo, especialmente na pele e nas mucosas, na região palmoplantar.

A cavidade oral pode exibir placas branco-acinzentadas, sensíveis, com ou sem ulcerações, denominadas placas mucosas, que, embora possam ocorrer em qualquer parte da boca, geralmente envolvem língua, lábio, mucosa jugal e palato.

Figura 45 – Placas mucosas da sífilis secundária em língua



Fonte: cedida por Luisa Aguirre Buexm.

A fusão de placas mucosas adjacentes pode ocorrer, exibindo aspecto semelhante ao caminho de caracol. Eventualmente, lesões papilares, semelhantes a papilomas, conhecidas como condiloma lata, surgem nessa fase, na região da pele e da genitália, sendo raramente observadas na boca. A regressão espontânea ocorre entre a terceira e a 12ª semanas; porém, no ano seguinte, o paciente pode manifestar recidivas.

Na fase terciária, os pacientes podem apresentar, na cavidade oral, áreas nodulares, papulares e em placas branco-avermelhadas, conhecidas como goma. Áreas de goma difusas na língua levam à atrofia e à perda de papilas, caracterizando o quadro de glossite sífilítica. Além disso, podem apresentar áreas nodulares e vegetantes ulceradas no palato duro, as quais podem perfurar a mucosa e o osso palatino, determinando o aparecimento de comunicação buconasal (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). A glossite sífilítica já foi inclusive considerada condição pré-maligna oral no passado, mas os raros casos de transformação maligna associados a essa condição provavelmente tinham relação com a terapia arsenical utilizada em seu tratamento.

O diagnóstico tanto das lesões na fase primária quanto das lesões na fase terciária da sífilis depende da avaliação sorológica treponêmica e não treponêmica, mas também da avaliação histológica das lesões por meio de biópsias (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características histopatológicas

Epitélio exibindo exocitose acentuada. Histologicamente pode ser encontrado um infiltrado predominantemente plasmocitário de disposição perivascular e perineural, associado à presença de abscessos intraepiteliais em alguns casos ou à presença de uma inflamação granulomatosa, em especial na sífilis terciária (NEVILLE *et al.*, 2016; PIRES *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Diagnóstico

A identificação do *T. pallidum* é indispensável para o diagnóstico, pois as características clinicopatológicas podem se apresentar de forma inespecífica. O teste diagnóstico para sífilis inclui avaliação sorológica e também teste rápido imunocromatográfico específico para o *T. pallidum*.

Tratamento

O tratamento é baseado na terapia antibiótica com penicilina G benzatina intramuscular, variando a dose de acordo com a fase da doença. Tetraciclina, doxiciclina e azitromicina também são eficazes.

Embora o tratamento nas fases primária e secundária seja relativamente simples e o prognóstico seja bom, na fase terciária ocorre o envolvimento de órgãos e tecidos profundos, incluindo sistema nervoso central, linfonodos, articulações e coração, tornando o prognóstico pior. Além disso, pacientes imunocomprometidos podem evoluir com maior frequência para o quadro de neurosífilis.

De modo a facilitar a apresentação didática, todas as fases da sífilis foram apresentadas neste capítulo; no entanto, comumente as lesões da sífilis secundária são classificadas como brancas e vermelhas, e as das sífilis primária e terciária, como lesões ulceradas, tema do próximo capítulo.

REFERÊNCIAS

- ARYA, N. R.; RAFIQ NB, N. B. Candidiasis. *In*: STATPEARLS. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.
- HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Candidiasis: red and white manifestations in the oral cavity. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 13, n. 1, p. 25-32, Mar. 2019. DOI 10.1007/s12105-019-01004-6.
- MARCUCCI, G.; MARCUCCI, M. **Atlas de estomatologia**. São Paulo: Quintessence Editora, 2019.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- NEVILLE, B. W. *et al.* **Color atlas of oral and maxillofacial diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- PIRES, F. R. *et al.* Clinicopathologic features, microvessel density, and immunohistochemical expression of ICAM-1 and VEGF in 15 cases of secondary syphilis with oral manifestations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v. 121, n. 3, p. 274-281, Mar. 2016. DOI 10.1016/j.oooo.2015.09.022.
- REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Oral pathology: clinical pathologic correlations**. 7th. ed. St. Louis: Elsevier, 2017.
- SCULLY, C. Dermatoses of the oral cavity and lips. *In*: GRIFFITHS, C. E M. *et al.* (ed.). **Rook's textbook of dermatology**. 9th. ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2016. Cap. 110, Part 10.
- SCULLY, C. **Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3rd. ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013.
- SIVAPATHASUNDHARAM, B. (ed.). **Shafer's textbook of oral pathology**. 9th. ed. New Delhi: Elsevier, 2020.
- WARNAKULASURIYA, S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: a clinicopathologic approach to diagnosis. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 80, n. 1, p. 89-104, June 2019. DOI 10.1111/prd.12276.
- WONG, T.; YAP, T.; WIESENFELD, D. Common benign and malignant oral mucosal disease. **Australian Journal of General Practice**, [East Melbourne], v. 49, n. 9, p. 568-573, Sep. 2020. DOI 10.31128/AJGP-02-20-5250-01.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

CAPÍTULO 7 – LESÕES ULCERADAS

ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE

Etiopatogenia

As estomatites aftosas recorrentes são comuns na mucosa bucal e podem ter origem idiopática ou estar associadas a estímulos antigênicos. Acredita-se que a destruição do epitélio de superfície é desencadeada por uma reação mediada por células T, com produção do fator de necrose tumoral alfa. A reação pode surgir em decorrência de substâncias altamente alergênicas, diminuição da barreira mucosa ou uma imunodesregulação. Em crianças, podem estar associadas a quadros de febre e infecções (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Quadro 3 – Principais fatores desencadeantes da estomatite aftosa recorrente

Fatores	Associações mais frequentemente relatadas
Reações de hipersensibilidade	Lauril sulfato de sódio, encontrado na pasta de dente
Alergias alimentares	Queijo, chocolate, café, leite de vaca, glúten, morango, nozes, tomates, corantes, aromatizantes e conservantes
Alergia a medicamentos sistêmicos	Anti-inflamatórios não esteroidais e betabloqueadores
Infecções bacterianas	<i>Streptococos</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Infecções virais	HIV, vírus da herpes simples, citomegalovírus, adenovírus, varicela-zóster
Deficiências nutricionais	Deficiência de vitaminas do complexo B, ácido fólico, ferro e zinco
Outros	Predisposição genética, alterações hormonais e imunológicas, suspensão do fumo, trauma e estresse

Fonte: adaptado de Neville *et al.*, 2016 e Regezi, Sciubba e Jordan, 2017.

Características clínicas

A estomatite aftosa recorrente é mais frequente em crianças e adultos jovens e geralmente acomete a mucosa não ceratinizada, pois essa região representa uma barreira mucosa menos resistente. Apresenta-se como lesões bem demarcadas e doloridas, cobertas por membrana de fibrina amarela, circundada por halo eritematoso, podendo ser única ou múltipla (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

A estomatite aftosa recorrente apresenta três principais variantes clínicas:

- **Ulcerações aftosas menores (aftas de Mikulicz):** tipo mais comum cujos episódios são menos frequentes. Podem apresentar de uma a cinco lesões por ciclo de aparecimento, são menores que 1 cm de diâmetro e resolvem-se em até duas semanas, sem deixar cicatrizes. São mais frequentes nas mucosas labial e jugal, mas qualquer região de mucosa não ceratinizada pode ser acometida (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).
- **Ulcerações aftosas maiores (doença de Sutton):** tipo menos comum. Podem apresentar de uma a dez lesões por episódio. Apresentam de 1 a 3 cm de diâmetro, podem durar semanas ou meses e costumam deixar cicatrizes (Figura 46). Podem acometer qualquer região da boca, mas são mais comuns na mucosa labial e na orofaringe (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).
- **Ulcerações aftosas herpértiformes:** tipo incomum, mais prevalente em mulheres adultas. Totalizam de dez a 100 úlceras pequenas, de 1 a 3 mm, em cada episódio, com recidivas frequentes. Acometem

principalmente a mucosa não ceratinizada, mas podem ocorrer em qualquer sítio da boca. As lesões podem se coalescer, formando lesões maiores e irregulares. Cicatrizam entre sete e dez dias (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 46 – Estomatite aftosa



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Nota: múltiplas ulcerações de tamanhos variados, acometendo mucosa labial, mucosa jugal e língua.

A história médica possibilita afastar doenças sistêmicas ocultas que produzem ulcerações semelhantes, especialmente quadros de estomatite aftosa complexos que desenvolvem múltiplas lesões, persistentes, dolorosas e de grandes dimensões.

Características histopatológicas

Como o diagnóstico da estomatite aftosa recorrente geralmente é clínico, biópsias são raramente realizadas, a não ser para esclarecer casos duvidosos, como de lesões únicas endurecidas persistentes por mais de três semanas e/ou associados a linfadenopatia e febre e lesões mucocutâneas.

A estomatite aftosa recorrente não apresenta achados microscópicos específicos, sendo possível observar uma área central de ulceração recoberta superficialmente por uma mistura de fibrina com neutrófilos. O epitélio adjacente pode apresentar espongirose e exocitose e o fundo da úlcera consiste em tecido conjuntivo com aumento da vascularização associados a infiltrado inflamatório agudo e crônico (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Casos leves não requerem tratamento. Quando necessário, a terapia baseia-se no uso de corticoides tópicos, sob a forma de bochecho, em casos de múltiplas lesões, e em gel, com lesões mais localizadas. Nas ulcerações aftosas maiores, podem ser necessários corticoides mais potentes e/ou intralesionais. Já os casos mais graves podem necessitar de corticoide sistêmico. Outros tratamentos incluem clorexidina, suspensão oral de tetraciclina e enxagatórios bucais contendo triclosan. Imunomoduladores podem ser usados de forma sistêmica (NEVILLE *et al.*, 2016).

GRANULOMA TRAUMÁTICO

Sinonímia

Úlcera eosinofílica; granuloma eosinofílico da língua; processo inflamatório crônico com ulceração e eosinofilia (Picue); granuloma traumático ulcerativo com eosinofilia estromal (GTUEE) (NEVILLE *et al.*, 2016).

Etiopatogenia

Representa um tipo histopatológico de ulceração causado por trauma local crônico das mucosas bucais, gerando uma reação inflamatória pseudo-invasiva, de regressão lenta. Essa desordem apresenta alguns subtipos, descritos no Quadro 4 (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Quadro 4 – Padrões de granulomas traumáticos

Subtipos	Principais características
Padrão adulto	Úlcera crônica em adultos, de origem traumática, associada à demora na cicatrização, levantando suspeita de malignidade
Padrão infantil (doença de Riga-Fede)	Úlcera que acomete bebês (entre 1 semana e 1 ano de vida), em virtude de trauma crônico causado principalmente por dentes natais ou neonatais anteriores, podendo estar associado à amamentação
Ulcerações eosinofílicas atípicas	Raras. Não associadas ao traumatismo crônico das mucosas. Acredita-se ser a contraparte oral da desordem linfoproliferativa CD30 cutânea primária

Fonte: adaptado de Neville *et al.*, 2016 e Woo, 2017.

Características clínicas

O granuloma traumático acomete principalmente homens, em qualquer faixa etária. Pode se apresentar como uma úlcera crateriforme (Figura 47), presente por semanas ou meses.

Figura 47 – Úlcera eosinofílica



Fonte: cedida por Simone Henriques.

Nota: localizada em região anterior da mucosa jugal, apresenta aspecto crateriforme e centro necrótico, com bordas elevadas e ceratóticas.

Ocasionalmente, o granuloma traumático pode exibir aspecto de uma lesão elevada exofítica ulcerada, semelhante a um granuloma piogênico. A dor pode ou não estar presente. A língua é o principal sítio acometido, mas pode afetar qualquer área da boca, como mucosa jugal, gengiva, assoalho de boca, palato e lábio (NEVILLE *et al.*, 2016).

A doença de Riga-Fede consiste em uma ulceração traumática que acomete bebês no primeiro ano de vida. Pode ser observada na região de ventre ou dorso lingual e na mucosa labial associada a trauma produzido por incisivos recém-erupcionados (NEVILLE *et al.*, 2016).

As ulcerações eosinofílicas atípicas normalmente acometem a língua de adultos com mais de 40 anos, entretanto outros sítios podem ser acometidos. O diagnóstico baseia-se nos aspectos clínicos e histopatológicos

característicos. O aspecto clínico faz diagnóstico diferencial com câncer de boca e com outras doenças ulceradas de origem infecciosa (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características histopatológicas

Apresenta tecido de granulação associado a infiltrado inflamatório que se estende aos planos mais profundos no músculo esquelético subjacente. Exibe cordões de linfócitos e histiócitos misturados a eosinófilos. O tecido conjuntivo vascular pode se apresentar hiperplásico.

As ulcerações eosinofílicas atípicas apresentam cordões de células linforreticulares grandes atípicas, possivelmente linfócitos T, a maioria CD30-positivos, misturados a linfócitos maduros e eosinófilos (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

A origem traumática deve ser removida. Quando a causa não for identificada, ou a lesão não responder ao tratamento, deve-se realizar biópsia para afastar um diagnóstico de câncer de boca inicial. Essas lesões comumente se resolvem após biópsia (Figura 48). O tratamento com corticoides é controverso; há relatos de melhora na cicatrização, mas também de retardo com o seu uso. No caso das ulcerações eosinofílicas atípicas, é importante investigar a possibilidade de linfoma e fazer o acompanhamento a longo prazo do paciente (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 48 – Úlcera eosinofílica



Fonte: cedida por Simone Henriques.

Nota: região da lesão em cicatrização após a realização da biópsia, no mesmo paciente da Figura 47.

INFECÇÕES FÚNGICAS PROFUNDAS

A maioria dos agentes causadores de infecção fúngica profunda apresenta predileção pelos pulmões e geralmente causa doenças respiratórias agudas ou crônicas. Acredita-se que a maioria daquelas que envolvem a cavidade oral ocorra por inoculação local ou disseminação por via hematogênica ou linfática (MUTALIK *et al.*, 2021).

Etiopatologia

Os fatores de risco geralmente associados a infecções fúngicas são imunodeficiência, uso de terapia imunossupressora ou imunomoduladora e agentes quimioterápicos. A maioria dos fungos não é capaz de

causar uma infecção no hospedeiro saudável; quando causam, costumam ser assintomáticas e com resolução espontânea (MUTALIK *et al.*, 2021). Os fungos costumam ser contraídos durante viagem ou contato com o solo ou plantas, aspectos importantes de questionamento durante a anamnese (SCULLY; ALMEIDA, 1992).

Características clínicas

Lesões granulomatosas, principalmente em palato, lábios e gengiva, devem sempre apresentar as infecções fúngicas profundas no diagnóstico diferencial, além do CCE. As infecções fúngicas profundas mais comuns no Brasil são a paracoccidiodomicose (Figura 49) (ALMEIDA; JORGE JUNIOR; SCULLY, 2003), seguida da histoplasmose (Figura 50) (DAMASCENO *et al.*, 2019).

Figura 49 – Paracoccidiodomicose em gengiva e rebordo alveolar inferior



Fonte: cedida pela equipe do Orocentro da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

Figura 50 – Histoplasmose em gengiva superior



Fonte: cedida por D'Vano Forbes.

Uma ulceração em cavidade oral em pacientes imunossuprimidos, mesmo que superficial, caso não responda à terapêutica medicamentosa, deve ser biopsiada para realizar o diagnóstico diferencial entre a potencial infecção fúngica profunda e outras infecções, como citomegalovírus e vírus do herpes simples, ou até mesmo para exclusão de neoplasias (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características histopatológicas

Para realização de cultura, o fragmento de biópsia, esfregaço ou aspirado deve ser mantido entre 2 e 8 °C no máximo até 48 horas, idealmente enviada no mesmo dia ao laboratório e conservada em solução salina ou em meio de transporte Stuart, no caso das secreções.

O exame histopatológico das infecções fúngicas profundas irá demonstrar um infiltrado inflamatório granulomatoso, contendo crescimento fúngico no interior dos granulomas. Colorações especiais como Grocott Gomori ou PAS devem ser realizadas para identificação dos patógenos específicos e confirmação diagnóstica, no caso de suspeita de infecções fúngicas profundas, quando a coloração de rotina não é suficiente (SCULLY; ALMEIDA, 1992).

Tratamento e prognóstico

O tratamento das infecções fúngicas profundas geralmente dura meses e depende da adesão do paciente para seu sucesso. Nos casos de infecções sistêmicas, os antifúngicos azólicos, como cetoconazol (MENESES-GARCÍA *et al.*, 2002) e itraconazol (MENESES-GARCÍA *et al.*, 2002; MUTALIK *et al.*, 2021), são os medicamentos de escolha em função de sua relativa eficácia, segurança e facilidade de administração. A terapêutica varia de acordo com o agente etiológico específico; a anfotericina B, por exemplo, pode ser necessária em infecções mais graves.

Quanto ao prognóstico, a maioria das infecções fúngicas profundas são preocupantes, algumas vezes letais, especialmente em pacientes vivendo com HIV, e, em caso de suspeita, o paciente deve ser avaliado também por um infectologista ou pneumologista (SCULLY; ALMEIDA, 1992).

NECROSE ANESTÉSICA

Etiopatogenia

A necrose anestésica é uma complicação rara, resultante de isquemia localizada que dá origem à necrose por utilização de técnica inadequada, principalmente em injeção subperiosteal ou utilização de quantidade excessiva de substância anestésica (GARGI *et al.*, 2017; GOGNA; HUSSAIN; AL-RAWI, 2015). Ocorre especialmente com uso de vasoconstritor, em especial a adrenalina, em altas concentrações. A anestesia aplicada de forma inadequada também pode ocasionar a sialometaplasia necrosante, patologia de origem inflamatória de glândulas salivares (CARLSON, 2009; DAVIES-HOUSE, 2016).

Características clínicas

Apresenta-se como úlcera em região de palato duro, geralmente próximo aos elementos dentários. No entanto, qualquer região onde foi utilizada técnica anestésica intraoral pode ser acometida, como observado na Figura 51, após administração de solução anestésica em região de assoalho bucal para tratamento periodontal.

Figura 51 – Necrose anestésica em assoalho bucal



Fonte: cedida por Brad Neville.

As lesões podem surgir no mesmo dia do procedimento como uma bolha antes de dar origem a uma úlcera, que geralmente se observa dentro de alguns dias após a injeção, com a possibilidade remota de reabsorção óssea e, eventualmente, reabsorção e destruição do osso palatino da região atingida (SCULLY; SCIUBBA; BAGAN, 2015).

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na história clínica, embora exames laboratoriais e biópsia devam ser considerados, especialmente em casos que não apresentem melhora dentro de duas semanas, considerando sífilis e tuberculose como possibilidades diagnósticas, além de neoplasia maligna, especialmente em caso de perfuração palatina. Cultura para fungos e bactérias e sorologia para sífilis, além da investigação por mucormicose, devem ser consideradas durante o exercício diagnóstico, esta última especialmente em pacientes diabéticos (GARGI *et al.*, 2017).

Tratamento

O tratamento geralmente é conservador e sintomático com bom prognóstico. Qualquer úlcera em cavidade oral que não apresente sinais de cicatrização em até duas semanas deve ser submetida a uma biópsia incisional para exclusão da possibilidade de uma neoplasia (SCULLY; SCIUBBA; BAGAN, 2015).

PÊNFIGO VULGAR

Etiopatogenia

Entre os diferentes tipos de pênfigo existentes, o único que exhibe envolvimento significativo da mucosa bucal é o pênfigo vulgar (NEVILLE *et al.*, 2016). É uma patologia mucocutânea, considerada um distúrbio autoimune raro, caracterizado pela produção de anticorpos direcionados contra os componentes da desmogleína (desmogleínas 1 e 3) (NEVILLE *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2021). A desmogleína 3 é imprescindível para a fixação desmossomal, que liga uma célula epitelial a outra (NEVILLE *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2021). Como consequência, as células epiteliais da superfície separam-se, e uma bolha intraepitelial, bastante fina e frágil, é produzida (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Características clínicas

O pênfigo vulgar acomete principalmente adultos, e, normalmente, a mucosa bucal é o local onde ocorre a manifestação primária da doença. As bolhas podem se desenvolver em qualquer superfície da mucosa bucal e se rompem logo após a formação, exibindo então áreas erosadas vermelhas e úlceras superficiais com margens irregulares (Figura 52). Essas lesões tendem a migrar, cicatrizando em uma área e se desenvolvendo em outra, e geralmente são dolorosas (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Figura 52 – Pênfigo vulgar



Fonte: cedida por Luisa Aguirre Buexm.

Nota: ulcerações em região retromolar direita e esquerda, além de erosão em palato mole.

Eventualmente, as bolhas começam a se formar na pele e, ao se romperem, geram erosões eritematosas e crostas. Uma bolha do pênfigo vulgar pode ser induzida na pele ou mucosa aparentemente normal se uma pressão lateral firme for exercida, caracterizando o sinal de Nikolsky positivo, que não é exclusivo dessa patologia.

Diagnóstico e características histopatológicas

O diagnóstico é realizado por meio da avaliação histopatológica após a biópsia de uma área perilesional, identificando, assim, a fenda intraepitelial, que geralmente se desenvolve logo acima da camada de células basais, na submucosa. Um infiltrado inflamatório crônico de leve a moderado é normalmente observado.

A confirmação do diagnóstico por imunofluorescência direta pela biópsia retirada de mucosa adjacente à lesão deve ser realizada. É fundamental que o tecido perilesional seja obtido tanto para o histopatológico quanto para a imunofluorescência direta, a fim de maximizar a probabilidade de uma amostra diagnóstica satisfatória.

Se a mucosa ulcerada for submetida a teste, os resultados muitas vezes são inconclusivos em razão da falta de uma interface intacta entre o epitélio e o tecido conjuntivo ou de uma grande quantidade de inflamação inespecífica (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Tratamento e prognóstico

Atualmente, com o advento da terapia imunossupressora, a maioria dos pacientes exhibe remissão e controle da doença. O tratamento requer acompanhamento médico e envolve o uso de corticosteroides sistêmicos administrados em conjunto com uma droga imunomoduladora, que permite reduzir a dose de corticosteroide enquanto ainda controla as lesões do paciente. Com os regimes imunossupressores modernos, a taxa de mortalidade é de 5 a 10% (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

PENFIGOIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS

Etiopatogenia

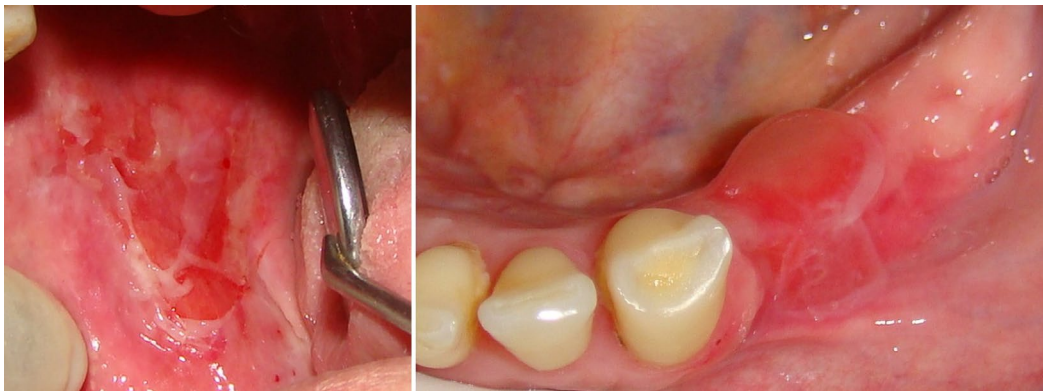
Penfigoide das membranas mucosas, também conhecido como penfigoide cicatricial, é um grupo de doenças autoimunes que se caracterizam pela formação de vesículas e bolhas, envolvendo principalmente as superfícies mucosas: bucal, conjuntival, laríngea, nasal, vaginal (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019). Aproximadamente 20% dos pacientes também apresentam lesões cutâneas (NEVILLE *et al.*, 2019).

Esse distúrbio é causado pela produção de autoanticorpos que atacam as proteínas de adesão entre o epitélio e a membrana basal da mucosa (NEVILLE *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2021). A gravidade e a localização anatômica da doença dependem de qual componente da membrana basal é o alvo do ataque de anticorpos. Acredita-se que o penfigoide das membranas mucosas possua uma prevalência duas vezes maior do que o pênfigo vulgar (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Características clínicas

A maioria dos pacientes que desenvolve penfigoide das membranas mucosas são adultos mais velhos, normalmente do sexo feminino. As lesões manifestam-se como vesículas ou bolhas na mucosa oral, particularmente na gengiva e no palato, embora qualquer sítio da mucosa bucal possa ser envolvido (Figura 53). Quando a gengiva é acometida, costuma apresentar um padrão descamativo, sendo denominada gengivite descamativa. Tal padrão é importante para o diagnóstico diferencial com o líquen plano erosivo e o pênfigo vulgar (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Figura 53 – Penfigoide das membranas mucosas



Fonte: cedida por Silvia Paula de Oliveira.

Nota: ulcerações irregulares em mucosa jugal direita e presença de vesícula ou bolha em gengiva inferior.

As bolhas ou vesículas não se rompem facilmente como no pênfigo vulgar, pois estão localizadas mais profundamente, na região subepitelial. Ao se romperem, observa-se uma ulceração rasa e de formato irregular, com bordas lisas, que costuma ser dolorosa e que, se não tratada adequadamente, pode persistir. À medida que algumas lesões cicatrizam, novas lesões desenvolvem-se em outros sítios (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Embora as úlceras orais sejam dolorosas e incômodas, a complicação mais significativa do penfigoide das membranas mucosas é o envolvimento da conjuntiva ocular, que pode levar à cegueira se não for identificada e tratada precocemente. Geralmente, a cicatriz intraoral não é uma característica preponderante (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Diagnóstico e características histopatológicas

A biópsia da mucosa perilesional é indispensável para o diagnóstico. O histopatológico identifica uma fenda subepitelial, caracterizada pela separação entre o epitélio de superfície e o tecido conjuntivo subjacente na região da membrana basal, e, na submucosa, um leve infiltrado inflamatório crônico é observado (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

A angina bolhosa hemorrágica, a dermatose bolhosa por IgA linear e a epidermólise bolhosa adquirida são patologias que apresentam características histopatológicas semelhantes ao penfigoide das membranas mucosas. Logo, a confirmação diagnóstica por imunofluorescência direta pela biópsia da mucosa adjacente é recomendada. Estabelecido o diagnóstico de penfigoide de membranas mucosas, é indispensável o encaminhamento do paciente para avaliação oftalmológica semestral (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

Tratamento e prognóstico

O penfigoide das membranas mucosas costuma responder a uma variedade de tratamentos. Inicialmente, o tratamento se dá pelo envolvimento ocular, que exige uma terapia imunossupressora sistêmica, para a qual o acompanhamento oftalmológico a longo prazo é fundamental.

Caso haja manifestações orais, o tratamento vai variar de acordo com a extensão da doença. Nos casos de doença oral limitada, o uso de corticoides tópicos costuma controlar a doença. Já nos casos em que a doença oral se manifesta de maneira mais extensa, medicamentos como corticosteroides sistêmicos devem ser utilizados. Quando a manifestação do penfigoide das membranas mucosas se dá de forma mais severa, a associação entre corticosteroides e drogas imunossupressoras e imunomoduladoras é recomendada (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019).

SARCOIDOSE

Etiopatogenia

A sarcoidose é uma doença granulomatosa, não caseosa, crônica e incomum, de etiologia ainda desconhecida e que pode afetar diversos órgãos e sistemas. Seu diagnóstico pode ser complexo e inclui, de forma sistemática, a exclusão de outras doenças infecciosas e reativas que possam estar associadas ao quadro de inflamação granulomatosa, como tuberculose, sífilis, paracoccidiodomicose e reações de corpo estranho (DASTOORI *et al.*, 2013; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características clínicas

A doença acomete usualmente adultos, principalmente do sexo feminino, e pode estar associada inicialmente a sintomas respiratórios, como tosse seca. As localizações mais comuns das lesões iniciais de sarcoidose são pulmões, linfonodos, sendo a linfadenopatia hilar bilateral frequentemente observada em radiografias de tórax, e pele (DASTOORI *et al.*, 2013). Nesta, podem ser observadas lesões nodulares, em placa ou maculares, usualmente múltiplas, de coloração vermelho-violácea, que podem acometer a pele da face, incluindo bochechas, nariz e orelhas (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Pode haver envolvimento das glândulas salivares e lacrimais, simulando a síndrome de Sjögren (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Na cavidade oral, pode haver manchas, placas e nódulos de coloração esbranquiçada ou vermelho-arroxeadas, de limites difusos, localizados principalmente na mucosa jugal, na gengiva e nos lábios (ANTUNES *et al.*, 2008; DASTOORI *et al.*, 2013). A cronicidade e a evolução lenta da doença podem fazer com que as lesões permaneçam sem diagnóstico por longos períodos, resultando em que novas lesões surjam e o quadro clínico avance.

O diagnóstico é feito com o auxílio de radiografias de tórax e níveis séricos elevados da enzima conversora da angiotensina. Em razão do aspecto clínico inespecífico das lesões orais, o diagnóstico só pode ser obtido pela realização de biópsia (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características histopatológicas

As biópsias das lesões de sarcoidose mostram a presença de inflamação granulomatosa, sem associação com agentes infecciosos específicos ou corpos estranhos, e usualmente não mostram necrose associada. Podem ser observados corpos asteroides no citoplasma das células gigantes multinucleadas (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Tratamento e prognóstico

Uma vez diagnosticada a doença, é importante avaliar sua extensão sistêmica e iniciar o tratamento com terapia imunossupressora, com esteroides, por exemplo. Em razão da cronicidade do seu curso, há a necessidade de acompanhamento periódico dos pacientes e o prognóstico é variável, sendo pior quando há envolvimento pulmonar e cardíaco extensos (DASTOORI *et al.*, 2013; NEVILLE *et al.*, 2016).

SIALOMETAPLASIA NECROSANTE

Etiopatogenia

A sialometaplasia necrosante é uma patologia inflamatória que afeta sobretudo as glândulas salivares menores do palato duro, principalmente em decorrência de evento isquêmico. Alguns exemplos seriam trauma local, abuso de drogas, distúrbios alimentares (FERNANDES *et al.*, 2021) e, eventualmente, anestesia aplicada de forma inadequada (CARLSON, 2009; DAVIES-HOUSE, 2016).

Características clínicas

Clinicamente, apresenta lesões sintomáticas na maioria dos casos e, por vezes, úlceras circunscritas com margens eritematosas, medindo de 1 a 3 cm, principalmente no palato (Figura 54) (CARLSON, 2009).

Figura 54 – Sialometaplasia necrosante em palato



Fonte: cedida por Brad Neville.

Deve haver cuidado quanto ao diagnóstico clínico, pois, eventualmente, a sialometaplasia necrosante pode mimetizar uma neoplasia de glândulas salivares, especialmente nos casos em que não há ulceração de superfície (FERNANDES *et al.*, 2021). Além disso, a referida patologia pode ocorrer sobreposta a uma neoplasia de glândulas salivares (ZHURAKIVSKA *et al.*, 2019).

Características histopatológicas

A presença de necrose do parênquima acinar com preservação da estrutura lobular é característica da sialometaplasia necrosante ao exame anatomopatológico. Outros aspectos microscópicos relevantes são a hiperplasia pseudocarcinomatosa do epitélio de superfície, a metaplasia escamosa ductal e a inflamação secundária ao extravasamento de mucina (CARLSON, 2009).

Tratamento e prognóstico

Deve ser realizado tratamento sintomático de suporte e instrução de higiene oral para os casos com diagnóstico conclusivo de sialometaplasia necrosante, quando excluída a presença de neoplasia. O prognóstico é bom, com resolução espontânea geralmente entre quatro e dez semanas (DAVIES-HOUSE, 2016).

SÍNDROME DE BEHÇET (DOENÇA DE BEHÇET)

Etiopatogenia

A síndrome ou doença de Behçet é um quadro sistêmico caracterizado pela presença de vasculite que pode acometer diversos órgãos e sistemas. Sua etiologia e sua patogênese ainda não são totalmente compreendidas, mas acredita-se que a doença possa ser uma reação imune a um antígeno infeccioso ou ambiental. Uma suscetibilidade genética para a doença tem sido demonstrada, especialmente relacionada a alguns antígenos do sistema de HLA, como o HLA-B51, responsáveis pela modulação da histocompatibilidade tecidual (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características clínicas

A síndrome de Behçet é mais frequente em adultos jovens e manifesta-se com o envolvimento simultâneo das mucosas e da pele. Pode acometer as mucosas ocular (na forma de uveíte) e genital. Além de artrite e tromboflebite, alterações gastrointestinais e neurológicas podem estar presentes (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Na pele, as lesões manifestam-se de diversas formas, incluindo pápulas eritematosas, pústulas e lesões semelhantes ao eritema nodoso, distribuídas pela face e pelos membros (NEVILLE *et al.*, 2016). Nas mucosas, incluindo a mucosa bucal, as lesões apresentam-se como úlceras múltiplas de tamanhos variados, circundadas por halos eritematosos difusos, e que podem simular, clinicamente, a estomatite aftosa recorrente (Figura 55) (ESCUDIER; BAGAN; SCULLY, 2006; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 55 – Síndrome de Behçet



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: úlceras de contorno difuso, sangrantes e recobertas por pseudomembrana fibrinopurulenta, localizadas na borda lateral da língua do lado direito.

O quadro clínico pode ser sugestivo, mas não é suficiente para a confirmação do diagnóstico e não há nenhum exame diagnóstico específico. A presença de lesões orais semelhantes a aftas, além da presença de ulcerações genitais, lesões oculares, lesões cutâneas e teste de patergia² positivo, são critérios diagnósticos importantes (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características histopatológicas

Presença de ulceração com quadro de vasculite associado à presença de neutrófilos na parede do vaso (chamada vasculite leucocitoclástica) e necrose fibrinoide (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento pode incluir a utilização de imunossupressores e anti-inflamatórios sistêmicos e tópicos. De forma geral, a doença apresenta padrões de remissão e exacerbação de curso variável e o prognóstico é pior quando há envolvimento dos olhos (risco de cegueira), do sistema nervoso central e do sistema vascular (ESCUDIER; BAGAN; SCULLY, 2006; NEVILLE *et al.*, 2016).

TUBERCULOSE

Etiopatogenia

A tuberculose é uma infecção bacteriana causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo da tuberculose; bacilo de Koch) de grande importância em saúde pública para o Brasil. Estimam-se aproximadamente 90 mil novos casos de tuberculose, com 5 mil mortes pela doença a cada ano no país (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

A transmissão do *M. tuberculosis* dá-se usualmente por via inalatória. A bactéria instala-se no pulmão, podendo permanecer em equilíbrio com o sistema imune por um período variável de tempo sem causar doença ou produzir infecção primária. Indivíduos imunocomprometidos, em especial aqueles vivendo com o HIV e outras comorbidades, como diabetes, ou tabagistas, por exemplo, são mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

² Patergia é uma hiper-reatividade da pele em seguida a um trauma com agulha. O teste consiste em fazer algumas picadas na pele com uma agulha e aguardar a reação por 48 horas (SCHERRER *et al.*, 2014).

Características clínicas

Com a evolução no sítio primário pulmonar, começam a surgir sinais e sintomas locais e sistêmicos da doença, incluindo queda do estado de saúde geral, perda de peso, astenia, tosse produtiva, febre e sudorese noturna. A progressão da doença pode fazer com que o micro-organismo se dissemine para outros órgãos e sistemas, incluindo pele, ossos, trato aéreo e digestivo, coração e rins (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Na cavidade oral e na região maxilofacial, a forma clínica mais comum de manifestação da tuberculose é o envolvimento dos linfonodos cervicais, chamada tuberculose ganglionar. Nessa forma, observa-se aumento de volume doloroso, de característica inflamatória, podendo se apresentar eritematoso e com eventual supuração de um ou mais linfonodos, contíguos ou não (Figura 56) (NEVILLE *et al.*, 2016; MUSEEDI *et al.*, 2020).

Figura 56 – Tuberculose ganglionar



Fonte: Lopes; Siqueira Junior, 2020, p. 52. Com permissão da Editora Guanabara Koogan Ltda.
Nota: aumento de volume inflamatório envolvendo múltiplos linfonodos na região cervical superior direita.

A cavidade oral também pode ser afetada pela tuberculose, via de disseminação secundária a partir do sítio primário pulmonar, manifestando-se como áreas ulceradas irregulares e difusas que acometem mais comumente a língua, a gengiva, o palato e a mucosa jugal (Figura 57) (MUSEEDI *et al.*, 2020; NEVILLE *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2020).

Figura 57 – Tuberculose



Fonte: Rodrigues *et al.*, 2020. Com permissão do Journal of Oral Diagnosis.
Nota: lesão ulcerada extensa localizada no ápice lingual.

Embora incomum, as lesões secundárias de tuberculose podem também ser encontradas nos ossos maxilares, especialmente na mandíbula, apresentando-se como áreas de osteomielite tuberculosa. O diagnóstico da tuberculose envolve métodos de evidenciação do *M. tuberculosis* (por cultura ou PCR), teste tuberculínico (*purified protein derivative* – PPD) e avaliação do envolvimento pulmonar, por radiografias e tomografias computadorizadas de tórax (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Embora lesões cervicais e orais sejam sugestivas de tuberculose, especialmente nos pacientes com diagnóstico da doença primária, essas lesões são inespecíficas e devem ser incluídas no diagnóstico diferencial do CCE (lesões orais) ou de suas metástases regionais (lesões cervicais) (MUSEEDI *et al.*, 2020; RODRIGUES *et al.*, 2020). O diagnóstico pode ser realizado com auxílio de cultura e PCR, punção aspirativa por agulha fina e biópsia para lesões cervicais, e por biópsia para lesões orais.

Características histopatológicas

A análise histológica das lesões de tuberculose mostra a presença de inflamação granulomatosa específica associada a áreas de necrose caseosa e é possível observar a presença do micro-organismo quando se utilizam colorações especiais voltadas para bacilos álcool-ácido resistentes (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da tuberculose envolve terapia antimicrobiana sistêmica múltipla, usualmente incluindo a combinação de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, e pode se estender por longos períodos de tempo, necessitando de motivação constante do paciente para aderência (NEVILLE *et al.*, 2016; RODRIGUES *et al.*, 2020). Além disso, são fundamentais as orientações epidemiológicas para diminuir o risco de transmissão interpessoal.

ÚLCERA TRAUMÁTICA

Etiopatogenia

É a lesão mais comum da mucosa bucal. Geralmente causada por trauma mecânico simples, facilmente identificado, que pode ser agudo ou crônico. Essas lesões também podem ter origem facticial, sendo autoinduzidas por um hábito deletério, ou iatrogênicas, em virtude de trauma produzido por procedimento médico ou odontológico (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características clínicas

Geralmente ocorre em regiões próximas aos dentes, como lábio inferior, língua e mucosa jugal. Pode ainda acometer gengiva, palato e fundo de vestibulo quando associada a outras fontes de irritação, como próteses bucais, aparelhos ortodônticos e traumas por escova dental ou outros objetos. São frequentemente vistas na superfície de áreas proeminentes, como fibromas e exostoses (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). Normalmente apresentam dor local e são recobertas por uma membrana fibrinopurulenta amarelada destacável, circundadas por halo eritematoso (Figuras 58 e 59). (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Figura 58 – Úlcera traumática localizada em fundo de vestibulo



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Nota: associada a dispositivo ortodôntico, apresenta centro recoberto por membrana amarelada e halo eritematoso.

Figura 59 – Úlcera traumática localizada em mucosa labial



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Nota: causada por rolo de algodão, apresenta centro recoberto por membrana amarelada e halo eritematoso.

As úlceras crônicas são geralmente menos dolorosas e podem apresentar margens endurecidas, elevadas e hiperkeratóticas (Figura 60).

Figura 60 – Úlcera traumática localizada em borda lingual



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.

Nota: apresenta centro recoberto por membrana amarelada e halo ceratótico, associada a traumatismo crônico.

Na maioria dos casos, o diagnóstico é clínico, realizado por meio da identificação da causa do traumatismo local ou da história de trauma prévio. Entretanto, pode fazer diagnóstico diferencial com uma lesão de câncer de boca em estágio inicial, e uma biópsia pode ser indicada quando, após a remoção do fator traumático e o tratamento, a lesão não regride (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).

Características histopatológicas

Microscopicamente, a úlcera traumática é praticamente indistinguível da estomatite aftosa recorrente. Apresenta superficialmente uma mistura de fibrina com neutrófilos e o epitélio pode apresentar hiperplasia e hiperqueratose. O fundo da úlcera consiste em tecido de granulação associado a infiltrado inflamatório agudo e crônico (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Deve-se remover o fator traumático e manter uma boa higiene bucal, que pode ser otimizada com soluções antissépticas, como clorexidina ou bicarbonato de sódio diluído em água. Os corticoides tópicos podem auxiliar na cicatrização. Se a lesão não cicatrizar em até três semanas, deve-se realizar uma biópsia para o correto diagnóstico e afastar a possibilidade de uma lesão maligna (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O. P.; JORGE JUNIOR, J.; SCULLY, C. Paracoccidioidomycosis of the mouth: an emerging deep mycosis. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, Boca Raton, v. 14, n. 4, p. 268-274, 2003. DOI 10.1177/154411130301400404.
- ANTUNES, K. B. *et al.* Sarcoidosis presenting as gingival erosion in a patient under long-term clinical control. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 79, n. 3, p. 556-561, Mar. 2008. DOI 10.1902/jop.2008.070139.
- CARLSON, D. L. Necrotizing sialometaplasia: a practical approach to the diagnosis. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 133, n. 5, p. 692-698, May 2009. DOI 10.5858/133.5.692.
- DAMASCENO, L. S. *et al.* Novel clinical and dual infection by *Histoplasma capsulatum* genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil. **Scientific Reports**, London, v. 9, n. 11789, p. 1-12, 2019. DOI 10.1038/s41598-019-48111-6.
- DASTOORI, M. *et al.* Sarcoidosis - a clinically orientated review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 42, n. 4, p. 281-289, Apr. 2013. DOI 10.1111/j.1600-0714.2012.01198.x.
- DAVIES-HOUSE, A. Mouth cancer: acute necrotising sialometaplasia. **British Dental Journal**, London, v. 220, p. 323, Apr. 2016. DOI 10.1038/sj.bdj.2016.239.
- ESCUDIER, M.; BAGAN, J.; SCULLY, C. Number VII Behçet's disease (Adamantiades syndrome). **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 12, n. 2, p. 78-84, Mar. 2006. DOI 10.1111/j.1601-0825.2005.01144.x.
- FERNANDES, P. M. *et al.* Non-ulcerated necrotizing sialometaplasia may mimic a salivary gland tumor. **Autopsy and Case Reports**, São Paulo, v. 11 p. e2021244, 2021. DOI 10.4322/acr.2021.244.
- GARGI, V. *et al.* Palatal perforation: a rare complication of postanesthetic necrosis. **Contemporary Clinical Dentistry**, Mumbai, v. 8, n. 3, p. 501-505, July/Sep. 2017. DOI 10.4103/ccd.ccd_123_17.
- GOGNA, N.; HUSSAIN, S.; AL-RAWI, S. Case reports: palatal mucosal necrosis after administration of a palatal infiltration. **British Dental Journal**, London, v. 219, n. 12, p. 560-561, Dec. 2015. DOI 10.1038/sj.bdj.2015.933.
- LOPES, H. P.; SIQUEIRA JUNIOR J. F. **Endodontia: biologia e técnica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2020.
- MENESES-GARCÍA, A. *et al.* Paracoccidioidomycosis: report of 2 cases mimicking squamous cell carcinoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics**, New York, v. 94, n. 5, p. 609-613, Nov. 2002. DOI 10.1067/moe.2002.129179.
- MUSEEDI, O. *et al.* A clinicopathologic review of 21 cases of head and neck primary tuberculosis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 78, n. 11, p. 1981-1985, Nov. 2020. DOI 10.1016/j.joms.2020.05.048.
- MUTALIK, V. S. *et al.* Unique oral presentations of deep fungal infections: a report of four cases. **Head and Neck Pathology**, New Jersey, v. 15, n. 2, p. 682-690, June 2021. DOI 10.1007/s12105-020-01217-0.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- NEVILLE, B. W. *et al.* **Color atlas of oral and maxillofacial diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- RODRIGUES, B. T. G. *et al.* Tuberculosis: primary diagnosis from an oral ulcer. **Journal of Oral Diagnosis**, São Paulo, v. 5, p. e20200025, 2020. DOI 10.5935/2525-5711.20200025.
- SCHERRER M. A. R. *et al.* Dermatoscopia no teste cutâneo da patergia: série de casos de pacientes com suspeita de Doença de Behçet. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 494-498, Nov./Dec. 2014. DOI 10.1016/j.rbr.2014.06.003.
- SCULLY, C. **Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3rd. ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013.
- SCULLY, C.; ALMEIDA, O. P. Orofacial manifestations of the systemic mycoses. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, n. 21, v. 7, p. 289-294, Aug. 1992. DOI 10.1111/j.1600-0714.1992.tb01013.x.
- SCULLY, C.; SCIUBBA, J. J.; BAGAN, J. V. Oral mucosal precancer and cancer: a helpful discriminating clinical tool. **Medicin Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 20, n. 5, p. e587-e590, Sep. 2015. DOI 10.4317/medoral.20155.
- SILVA, D. A. S. *et al.* Pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid: a comparison between clinical cases. **Global Dentistry**, Wilmington, v. 4, n. 1, p. 1-3, 2021.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.
- ZHURAKIVSKA, K. *et al.* Necrotizing sialometaplasia can hide the presence of salivary gland tumors: a case series. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 25, n. 4, p. 1084-1090, May 2019. DOI 10.1111/odi.13066.

PARTE III

DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS

CAPÍTULO 8 – DESORDENS POTENCIALMENTE MALIGNAS

Desordens potencialmente malignas orais (DPMO) compreendem um grupo de condições que apresentam risco aumentado de desenvolvimento de CCE quando comparadas à mucosa oral normal. Algumas DPMO são infrequentes e/ou acometem grupos populacionais específicos; outras, no entanto, são comuns e frequentemente incluídas no diagnóstico diferencial de outras doenças da boca.

É fundamental que os cirurgiões-dentistas, em especial aqueles exercendo atividades na Atenção Básica, estejam familiarizados com os aspectos etiopatogênicos e clínicos que caracterizam as entidades desse grupo, para que o diagnóstico seja realizado da forma mais precoce possível, possibilitando o tratamento adequado e em tempo oportuno.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua última classificação, incluiu 12 entidades no grupo das DPMO (Quadro 5), embora outras condições menos frequentes e de potencial controverso sejam descritas na literatura.

Quadro 5 – Desordens potencialmente malignas orais segundo a Organização Mundial da Saúde

Eritroplasia
Eritroleucoplasia
Leucoplasia
Fibrose submucosa oral
Disqueratose congênita
Ceratose por tabaco sem fumaça
Lesões palatinas associadas ao hábito de fumo invertido
Candidose (candidíase) crônica
Líquen plano
Lúpus eritematoso discoide
Glossite sífilítica
Ceratose actínica (queilite actínica)

Fonte: adaptado de El-Naggar *et al.*, 2017.

Nessa classificação, foram incluídas entidades com incidência reduzida e outras associadas a hábitos e costumes específicos de algumas regiões e populações, fazendo com que a distribuição não seja uniforme no mundo.

Em países ocidentais, como o Brasil, leucoplasias, leucoeritroplasias, eritroplasias e queilite actínica ou queratose actínica restrita aos lábios são as entidades mais frequentes e classicamente associadas ao risco de transformação maligna. Além dessas, serão apresentados a fibrose submucosa oral, a disqueratose congênita, as condições associadas à deficiência de ferro, o líquen plano e o lúpus eritematoso.

ATROFIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

Etiopatogenia

A atrofia por deficiência de ferro tem como causa a anemia ferropriva, que é a forma mais comum de anemia em todo o mundo, especialmente no paciente idoso (ROMANO *et al.*, 2020). Pode ser causada pela deficiência de absorção ou diminuição de ingestão do ferro, aumento de demanda por hemácias ou mesmo por uma hemorragia importante, como o fluxo menstrual excessivo em mulheres na menorragia (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

Em um estudo recente realizado na Eslováquia, com 250 pacientes apresentando manifestações orais associadas a deficiências nutricionais, quase um quarto dos casos (62 pacientes) apresentou deficiência de ferro; desses, 29 apresentaram queilite angular (43,9%), 28 (54,9%), atrofia de papilas linguais, e 19 (38,8%), eritema (Figura 61), e três pacientes apresentaram candidíase (RADOCHOVÁ; SLEZÁK; RADOCHA, 2020).

Figura 61 – Atrofia observada como eritema de ventre e borda lateral de língua por deficiência crônica de ferro



Fonte: cedida por Brad Neville.

Entre os achados laboratoriais, a deficiência de ferro pode ser definida nos casos em que o paciente apresente um nível de ferritina inferior a 20 µg/L (RADOCHOVÁ; SLEZÁK; RADOCHA, 2020). Antes das manifestações clínicas intraorais, o paciente pode se queixar de cansaço excessivo. Caso, além da anemia ferropriva e glossite, o paciente relatar queixa de disfagia, deve-se atentar para o risco de disfagia sideropênica (síndrome de Plummer-Vinson, síndrome de Paterson-Kelly) (BAIRD *et al.*, 1961), quando há uma prevalência de 5 a 50% de neoplasias malignas aerodigestivas superiores, especialmente em boca, hipofaringe e esôfago (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

Apesar de a glossite atrófica de língua ser a manifestação clínica mais comum através do dorso lingual eritematoso e doloroso, as papilas linguais tornam-se evidentes novamente após uma ou duas semanas do início da terapia de reposição com ferro (BAIRD *et al.*, 1961). Mesmo que os pacientes com glossite atrófica estejam assintomáticos, eles devem ser reavaliados a cada três ou seis meses até que não haja recorrência por ao menos um ano, e cuidado especial ao risco de disfagia sideropênica deve ser tomado (CHIANG *et al.*, 2020).

DISQUERATOSE CONGÊNITA

Etiopatogenia

A disqueratose congênita, também chamada de síndrome de Zinsser-Cole-Engman, é uma doença genética hereditária e multissistêmica representada por um acometimento mucocutâneo de pigmentações reticuladas em pele – pigmentação cutânea anormal com apresentação rendilhada –, distrofia ungueal, leucoplasia e envolvimento de medula óssea (AYAS; AHMED, 2017).

O componente central que leva ao desenvolvimento da disqueratose congênita é a disfunção na biologia dos telômeros, cujo encurtamento resulta nas características clínicas observadas na síndrome (NIEWISCH; SAVAGE, 2019). Há múltiplos padrões de herança, variando de ligada ao cromossomo X, forma mais comum da doença no gênero masculino, adquirida com traço recessivo, até autossômica dominante ou recessiva (AYAS; AHMED, 2017). Uma alteração epigenética – metilação específica – também foi relacionada recentemente ao desenvolvimento da doença (NACHMANI *et al.*, 2019).

Características clínicas

A tríade de distrofia ungueal, leucoplasia em mucosa e achados dermatológicos deve levar à suspeita clínica de disqueratose congênita (KELMENSEN; HANLEY, 2017). As lesões leucoplásicas podem ocorrer em qualquer mucosa, mas são observadas com mais frequência em cavidade oral, na mucosa jugal e na língua (Figura 62) (HANDLEY; MCCAUL; OGDEN, 2006), e podem ser precedidas por bolhas e depois erosão (NEVILLE *et al.*, 2016). A distrofia ungueal e a hiperpigmentação cutânea tendem a se desenvolver na primeira década de vida. Sendo assim, a identificação de placas brancas na cavidade oral de pacientes pediátricos sem nenhuma causa aparente deve levantar suspeita dessa doença rara (HANDLEY; MCCAUL; OGDEN, 2006).

Figura 62 – Disqueratose congênita



Fonte: Neville *et al.*, 2016.

Nota: atrofia e hiperqueratose da mucosa do dorso lingual.

O risco de CCE nas leucoplasias preexistentes atinge a incidência de aproximadamente 35%, com o pico na terceira década de vida. Anormalidades odontológicas, como taurodontia leve e diminuição da razão raiz/coroa dentária (ATKINSON *et al.*, 2008), esqueléticas, oftálmicas, genitourinárias, neurológicas, pulmonares e falência de medula óssea podem ser observadas. Há possibilidade de deficiência intelectual, que pode variar de leve a moderada. A trombocitopenia geralmente é a primeira alteração hematológica observada, comumente na segunda década de vida, seguida por anemia, geralmente aplásica, em cerca de 80% dos pacientes (HANDLEY; MCCAUL; OGDEN, 2006; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características histopatológicas

Leucoplasias orais em pacientes com disqueratose congênita inicialmente demonstram apenas hiperqueratose com atrofia epitelial. No entanto, conforme as lesões progredirem, a displasia epitelial desenvolve-se e o CCE invasivo apresenta grande probabilidade de ser diagnosticado (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico permanece como a única forma curativa da falência de medula óssea ou da evolução clonal da doença. No entanto, as complicações pulmonares são reportadas como a maior causa de morte tardia nesses pacientes após o transplante (AYAS; AHMED, 2017). Alguns esteroides anabolizantes, como o danazol, aumentam a atividade de telomerase e podem resultar em melhora transitória da condição hematológica (KELMENSEN; HANLEY, 2017).

Os pacientes devem receber aconselhamento genético, assim como os pais, que devem ser alertados caso planejem ter outro filho. Isso porque o prognóstico é reservado, e a disqueratose congênita geralmente apresenta complicações que diminuem consideravelmente a expectativa de vida, que, nos casos mais graves, geralmente nas formas autossômica recessiva e recessiva ligada ao cromossomo X, é de 32 anos. As lesões orais devem ser acompanhadas periodicamente pelo risco de malignização (NEVILLE *et al.*, 2016; AYAS; AHMED, 2017).

FIBROSE SUBMUCOSA

Etiopatogenia

A fibrose submucosa apresenta alto risco de transformação maligna. Essa lesão ocorre mais frequentemente na Ásia, especialmente na Índia e na China (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; SHIH *et al.*, 2019; WOO, 2017). Sua etiologia está relacionada ao uso do *betel quid*, uma mistura de folhas de betel e noz de areca, com ou sem tabaco, ou seus substitutos comerciais liofilizados. Esse hábito é encontrado em até 20% da população mundial.

A noz de areca, conhecida por seus efeitos estimulantes, produz um desequilíbrio no metabolismo do colágeno, levando a uma fibrose progressiva. Além disso, contém alcaloides que podem ser convertidos em nitrosaminas cancerígenas, sendo que os preparados combinados com o tabaco possuem ainda maior potencial carcinogênico (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017). Deficiências nutricionais agravam o risco das lesões (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017).

Características clínicas

Acomete adultos jovens usuários de *betel quid* ou substitutos industrializados. Os pacientes queixam-se de ardência generalizada e abertura de boca limitada. Os dentes apresentam manchas acastanhadas. Os locais mais afetados são a mucosa vestibular, o retromolar e o palato mole, que apresentam áreas difusas, pálidas e com rigidez progressiva (Figura 63). Eritemas, úlceras, xerostomia, dislalia e disfagia podem estar presentes.

Figura 63 – Fibrose submucosa oral



Fonte: Neville *et al.*, 2019.
Nota: palidez em mucosa bucal.

O diagnóstico é baseado nas características clínicas, considerando a origem e a história do paciente quanto ao hábito de uso do betel. O diagnóstico pode ser confirmado por biópsia se necessário (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

Características histopatológicas

Caracteriza-se por deposição, em graus variáveis, de tecido conjuntivo densamente colagenizado na lâmina própria e alterações epiteliais como vesículas subepiteliais, hiperqueratose e atrofia. Displasia epitelial e CCE podem se desenvolver nas regiões acometidas (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

A fibrose submucosa não regride após abandono do hábito. O tratamento consiste no uso de corticoides intralesionais ou abordagem cirúrgica, associada à fisioterapia, dependendo da gravidade das lesões (NEVILLE *et al.*, 2019). Tratamentos alternativos com oxigênio hiperbárico e compostos naturais são relatados na literatura (SHIH *et al.*, 2019). É recomendado acompanhamento rigoroso dos pacientes com fibrose submucosa em virtude do alto risco de transformação maligna (de 1,5 a 15%) (NEVILLE *et al.*, 2019; SHIH *et al.*, 2019; WOO, 2017).

LEUCOPLASIA, LEUCOERITROPLASIA (ERITROLEUCOPLASIA) E ERITROPLASIA

Leucoplasias, leucoeritropias (eritroleucoplasias) e eritropias compõem um grupo de DPMO caracterizadas pela presença de manchas e/ou placas brancas e/ou vermelhas não destacáveis à raspagem e que não podem ser diagnosticadas do ponto de vista clínico e histológico como outras condições (KRAMER *et al.*, 1978; PIRES *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA, 2018, 2019; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Por definição, as leucoplasias são brancas, as eritropias são vermelhas e as lesões que contêm os dois componentes são chamadas leucoeritropias ou eritroleucoplasias – este último termo será utilizado como sinônimo de lesões clinicamente mistas com ambos os componentes. Em virtude das sobreposições no seu perfil sociodemográfico, clínico, diagnóstico e de tratamento, essas entidades serão discutidas em conjunto.

Etiopatogenia

Os principais fatores de risco para as leucoplasias, eritropias e eritroleucoplasias são os mesmos associados ao risco do desenvolvimento do CCE, em especial o tabagismo e o etilismo crônico (AZEVEDO *et al.*, 2021; FERREIRA *et al.*, 2016; PORTER *et al.*, 2018). Lesões localizadas no vermelhão labial possuem como principal fator de risco a exposição à radiação ultravioleta solar, à semelhança da queilite actínica (FERREIRA *et al.*, 2016; PORTER *et al.*, 2018). A imunossupressão também é um fator de risco importante, e, embora ainda não exista comprovação científica, alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo HPV seja um fator de risco adicional (PORTER *et al.*, 2018). Vale lembrar, entretanto, que essas condições podem também ser encontradas em pacientes que não relatam nenhum dos fatores de risco previamente citados (FERREIRA *et al.*, 2016).

Características clínicas

Leucoplasias

As leucoplasias acometem, em geral, indivíduos adultos acima dos 45 anos, de ambos os sexos (AZEVEDO *et al.*, 2021; PIRES *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA, 2018). Manifestam-se como placas brancas, não removíveis à raspagem que, usualmente, apresentam limites definidos, podendo, entretanto, mostrar contorno irregular (AZEVEDO *et al.*, 2021; KRAMER *et al.*, 1978; WARNAKULASURIYA, 2018; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021).

Algumas lesões podem mostrar espessura uniforme e regular, ao passo que outras mostram aspecto mais heterogêneo, incluindo áreas de pequena elevação tecidual e áreas espessas que, por vezes, lembram um padrão verrucoso (WARNAKULASURIYA, 2018). A superfície pode se mostrar lisa ou com graus variáveis de corrugação, e o tamanho das lesões pode variar de alguns milímetros a vários centímetros (PIRES *et al.*, 2020).

As leucoplasias são habitualmente assintomáticas e podem ser encontradas em qualquer local da cavidade oral, sendo mais frequentes na língua, na mucosa jugal, na gengiva, no palato mole e no assoalho de boca (Figura 64) (AZEVEDO *et al.*, 2021; PIRES *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA, 2018).

Figura 64 – Leucoplasia



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: placa branca difusa não destacável localizada no palato mole.

Eritroplasias

As eritroplasias são caracterizadas clinicamente pela presença de placas avermelhadas, usualmente mostrando limites imprecisos, mas contorno regular, as quais podem variar de alguns milímetros a vários centímetros de tamanho (WARNAKULASURIYA, 2018; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Podem ser encontradas em qualquer área da cavidade oral, em especial na língua, na área retromolar, no palato mole e no assoalho de boca, e podem estar associadas à presença de sintomas, como ardência local (AZEVEDO *et al.*, 2021; WARNAKULASURIYA, 2018). Em geral, acometem adultos em faixa etária ligeiramente superior aos acometidos pelas leucoplasias e, embora sejam menos frequentes do que essas, apresentam risco de transformação maligna superior (MELLO *et al.*, 2018; WARNAKULASURIYA; ARIYAWARDANA, 2016).

Eritroleucoplasias

Entre os dois extremos de coloração, existem lesões nas quais há a presença concomitante de ambos os componentes, e, nesses casos, utilizam-se as nomenclaturas de leucoeritropalias ou eritroleucopalias, na dependência do componente predominante. Podem acometer qualquer sítio anatômico da cavidade oral, sendo mais frequentes na língua, na mucosa jugal e na gengiva (Figura 65) (AZEVEDO *et al.*, 2021; PIRES *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA, 2018).

Figura 65 – Eritroleucoplasia



Fonte: cedida por Águida Aguiar Miranda.

Nota: placa mostrando áreas vermelhas e brancas localizadas na borda lateral esquerda da língua.

O diagnóstico das leucoplasias, eritroleucoplasias e eritroplasias depende da correlação entre os aspectos clínicos e os aspectos histológicos encontrados em cada lesão. Dessa forma, ao encontrar uma lesão clinicamente compatível com uma dessas condições, e tendo excluído, do ponto de vista clínico, a possibilidade de outras entidades semelhantes, a biópsia é necessária para o diagnóstico (AZEVEDO *et al.*, 2021; KRAMER *et al.*, 1978; PIRES *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA, 2019).

A possibilidade de infecção secundária por *Candida* nessas lesões pode demandar, em algumas situações, a utilização de antifúngicos tópicos prévios à biópsia (WARNAKULASURIYA, 2019).

A biópsia nesse grupo de lesões tem duas indicações: excluir histologicamente a possibilidade diagnóstica de outras condições e avaliar o grau e a extensão das alterações displásicas epiteliais eventualmente presentes, incluindo, em alguns casos, a presença de CCE (AZEVEDO *et al.*, 2021; PIRES *et al.*, 2020).

Características histopatológicas

Os aspectos histopatológicos que caracterizam as leucoplasias, eritroleucoplasias e eritroplasias podem ser heterogêneos entre diferentes lesões ou mesmo em áreas distintas da mesma lesão (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017). Podem incluir áreas de espessamento epitelial, como acantose e hiperqueratose, de atrofia epitelial e de ulceração, graus variáveis de displasia epitelial e eventualmente a presença de CCE (AZEVEDO *et al.*, 2021; WOO, 2019).

Embora existam limitações e dificuldades na mensuração dos graus de displasia epitelial, sua classificação é habitualmente baseada em critérios citológicos e morfológicos e na espessura de tecido epitelial envolvido por essas alterações (AZEVEDO *et al.*, 2021; WOO, 2019). Utilizando esse conjunto de critérios, as displasias epiteliais são classificadas em leves, moderadas e intensas, restando ainda a classificação de carcinoma *in situ*, quando o epitélio mostra as alterações citológicas e morfológicas em toda a sua espessura, sem, entretanto, romper a integridade da lâmina basal (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

De forma geral, as leucoplasias usualmente apresentam acantose, hiperqueratose e/ou ausência ou graus leves e moderados de displasia epitelial, ao passo que as eritroplasias mostram atrofia epitelial e displasia epitelial intensa ou carcinoma *in situ*. Vale ressaltar, entretanto, que tanto leucoplasias, com menor frequência, quanto eritroplasias, com maior frequência, podem já ser caracterizadas histologicamente como CCE (AZEVEDO *et al.*, 2021).

Tratamento e prognóstico

O tratamento depende de uma série de fatores, que incluem aspecto clínico, características histológicas, em especial a gradação da displasia epitelial, localização, tamanho e condições gerais de saúde do paciente (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016). Há recomendação de acompanhamento clínico

para algumas lesões, em especial aquelas que não mostram displasia epitelial, que são extensas ou difusas e estão localizadas em áreas de baixo risco de transformação maligna, mas, em geral, a indicação básica é a remoção cirúrgica completa.

Outras terapias têm sido eventualmente indicadas, incluindo adjuvantes ao tratamento cirúrgico, como *laser* de CO₂, ou outras terapias locais e sistêmicas, como o uso de retinoides. Independente da proposta terapêutica, a cessação dos possíveis fatores etiológicos associados e o acompanhamento clínico periódico são fundamentais (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Quando a opção é o acompanhamento clínico, a periodicidade pode ser variável, com frequência mínima semestral nos primeiros três anos e anual a partir do quarto ano. Quaisquer alterações clínicas no aspecto, no contorno ou no tamanho das lesões, ou caso surjam lesões em outras áreas da mucosa, devem levar à realização de biópsias adicionais. Pacientes tratados cirurgicamente devem ser mantidos em seguimento clínico com intervalos trimestrais ou semestrais, para monitoração de possíveis recidivas locais ou surgimento de lesões em outras áreas da mucosa oral (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

O risco de transformação maligna dessas condições é variável e parece mostrar relação direta com alguns fatores clínicos e histológicos, tais como: idade mais avançada; gênero feminino, especialmente na leucoplasia verrucosa proliferativa; lesões com maiores dimensões e com tempo mais longo de evolução; lesões localizadas na borda da língua, no assoalho de boca, no palato mole e na área retromolar; lesões exclusivamente ou predominantemente vermelhas (eritroplasias ou eritroleucoplasias); e lesões mostrando graus elevados de displasia epitelial (SPEIGHT; KHURRAM; KUJAN, 2018; WARNAKULASURIYA; ARIYAWARDANA, 2016). No entanto, ainda não existem biomarcadores teciduais ou sistêmicos que possam predizer a evolução dessas lesões (VIKKSÁ *et al.*, 2021).

LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

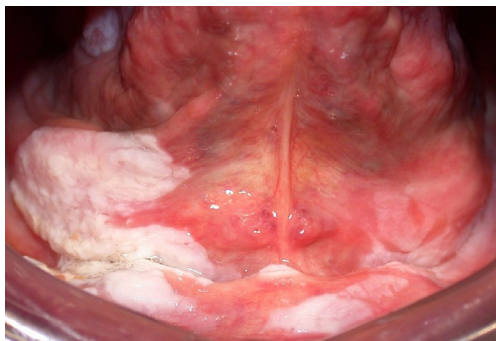
Etiopatogenia

A leucoplasia verrucosa proliferativa é uma condição caracterizada pela presença de múltiplas leucoplasias de caráter proliferativo e progressivo (BAGAN *et al.*, 2010; HANSEN; OLSON; SILVERMAN, 1985; VILLA *et al.*, 2018). Os exatos mecanismos genéticos e moleculares que modulam seu surgimento e progressão ainda não são compreendidos, mas o envolvimento de múltiplas áreas da mucosa sugere que um fenômeno de cancerização de campo possa estar envolvido. Nela, a relação com tabagismo e etilismo não está presente de forma marcante (NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

A leucoplasia verrucosa proliferativa acomete usualmente pacientes adultos e idosos, sendo mais frequente em mulheres (BAGAN *et al.*, 2010; NEVILLE *et al.*, 2016). O quadro clínico pode se iniciar com a presença de uma placa branca, semelhante às leucoplasias convencionais. A evolução, no entanto, embora lenta e indolente, mostra um quadro proliferativo e progressivo, com o surgimento de outras lesões leucoplásicas em outras áreas da mucosa oral, mais frequentemente na gengiva, na mucosa alveolar, na mucosa jugal e na língua (Figura 66) (BAGAN *et al.*, 2010; HANSEN; OLSON; SILVERMAN, 1985; TORREJON-MOYA; JANÉ-SALAS; LÓPEZ-LÓPEZ, 2020).

Figura 66 – Leucoplasia verrucosa proliferativa



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: múltiplas placas esbranquiçadas difusas na mucosa alveolar, no fundo de vestibulo inferior e no assoalho de boca. Observar a presença de uma lesão adicional na borda lateral da língua à direita.

O caráter assintomático da leucoplasia verrucosa proliferativa pode fazer com que a condição só seja diagnosticada em estágios mais avançados, nos quais já exista o envolvimento de extensas áreas da mucosa oral (NEVILLE *et al.*, 2016). As lesões podem se tornar extensas, difusas e irregulares, com espessura discreta, verdadeiras placas ou ainda superfície esboçando padrão verrucoso (BAGAN *et al.*, 2010; TORREJON-MOYA; JANÉ-SALAS; LÓPEZ-LÓPEZ, 2020). Com sua evolução, também podem surgir áreas eritroplásicas associadas. O surgimento de áreas ulceradas e vegetantes ou a rápida evolução de alguma lesão preexistente sugerem a presença de transformação maligna no local (BAGAN *et al.*, 2011).

O diagnóstico da leucoplasia verrucosa proliferativa baseia-se nas características clínicas de envolvimento progressivo e multifocal e, em virtude dessas características, só é usualmente estabelecido de forma retrospectiva (BAGAN *et al.*, 2010; NEVILLE *et al.*, 2016; TORREJON-MOYA; JANÉ-SALAS; LÓPEZ-LÓPEZ, 2020). Além disso, é essencial a correlação histológica, e, portanto, biópsias são mandatórias quando se suspeita da condição. Essas devem ser realizadas em múltiplas áreas, especialmente quando há aspectos clínicos distintos (THOMPSON *et al.*, 2021).

Características histopatológicas

Não existem achados histológicos que sejam específicos da leucoplasia verrucosa proliferativa, e todas as alterações encontradas nas leucoplasias convencionais podem ser vistas, incluindo acantose, hiperqueratose, graus variáveis de displasia epitelial, carcinoma *in situ*, carcinoma verrucoso e CCE (NEVILLE *et al.*, 2016; THOMPSON *et al.*, 2021; WOO *et al.*, 2017). As lesões que apresentam clinicamente padrão verrucoso mostram habitualmente extensa acantose e hiperqueratose, além de padrão irregular superficial. É importante ressaltar que, a despeito do envolvimento multicêntrico e extenso, os achados histológicos de algumas lesões podem ser relativamente inócuos, muitas vezes sem a presença de qualquer indício de displasia epitelial (NEVILLE *et al.*, 2016; THOMPSON *et al.*, 2021; WOO *et al.*, 2017).

Tratamento e prognóstico

O tratamento da leucoplasia verrucosa proliferativa é complexo e variado, baseando-se nas características clínicas e histológicas, em especial o grau de displasia epitelial, na localização e na extensão das lesões. Embora a remoção cirúrgica seja a terapêutica mais indicada, em virtude da evolução progressiva e multifocal da leucoplasia verrucosa proliferativa, procedimentos cirúrgicos múltiplos e extensos nem sempre são o tratamento de escolha, visto que novas lesões podem surgir ao longo do tempo, inclusive nas mesmas regiões previamente tratadas (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

As biópsias iniciais são essenciais para determinar as características histológicas de cada lesão. Biópsias adicionais podem ser necessárias caso surjam novas lesões ou haja mudança do aspecto clínico ou na evolução de lesões preexistentes, indícios que sinalizam piora do quadro ou transformação maligna (HANSEN; OLSON; SILVERMAN, 1985; MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; VILLA *et al.*, 2018).

O surgimento de CCE é um evento comum nos quadros de leucoplasia verrucosa proliferativa, e o sucesso de seu controle e do tratamento adequado depende da identificação precoce dessa transformação (BAGAN *et al.*, 2011). Dessa forma, o acompanhamento clínico periódico é essencial para monitorar a evolução da doença, promover abordagem terapêutica quando indicada e detectar precocemente os indícios de malignização das lesões.

LÍQUEN PLANO

Etiopatogenia

O líquen plano é uma doença mucocutânea crônica, imunologicamente mediada, comum, que afeta aproximadamente 1% da população adulta (CARROZZO *et al.*, 2019; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021). Pode estar restrita à pele, incluindo couro cabeludo, cabelo e unhas, às mucosas, incluindo especialmente as mucosas oral e genital, ou pode estar em ambas (NEVILLE *et al.*, 2016). Sua etiologia é desconhecida, mas achados característicos da doença sugerem a participação de mecanismos semelhantes aos de autoimunidade (CARROZZO *et al.*, 2019).

Características clínicas

As lesões são tipicamente crônicas, indolentes e podem estar associadas a queixas de ardência e desconforto local, embora boa parte dos pacientes apresente quadros assintomáticos, que são descobertos em exames odontológicos de rotina (CARROZZO *et al.*, 2019). É mais frequente em adultos e idosos, do sexo feminino, na quinta ou sexta décadas de vida (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Quando acomete a pele, a apresentação clínica mais comum é na forma de pápulas e placas levemente eritematosas ou violáceas, múltiplas, localizadas especialmente nas superfícies flexoras (tais como punhos e cotovelos). Pode haver envolvimento do couro cabeludo e das unhas, levando, nestas últimas, à formação de ranhuras e alterações morfológicas no seu longo eixo (MARCUCCI; MARCUCCI, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016).

Na cavidade oral, o líquen plano pode se manifestar em diversos padrões: na forma reticular, atrófico ou erosivo, ulcerado, em placa e bolhoso. Além disso, mais de um padrão pode estar presente simultaneamente no mesmo paciente e na mesma localização anatômica (AGUIRRE-URIZAR *et al.*, 2020; CARROZZO *et al.*, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016):

- O padrão reticular é o mais comum e caracteriza-se pela presença de estrias brancas que se dispõem em um padrão rendilhado e estriado, nas chamadas estrias de Wickham, quase sempre assintomáticas (AGUIRRE-URIZAR *et al.*, 2020; CARROZZO *et al.*, 2019).
- O padrão atrófico ou erosivo apresenta áreas avermelhadas caracterizadas pela presença de atrofia epitelial, as quais são usualmente sintomáticas (AGUIRRE-URIZAR *et al.*, 2020; CARROZZO *et al.*, 2019).
- Os padrões ulcerados, em placa e bolhoso são mais incomuns e caracterizados, respectivamente, pela presença de áreas ulceradas, placas esbranquiçadas não removíveis e bolhas que se rompem, deixando áreas atrófico-ulceradas.

As lesões podem se localizar em quaisquer áreas da mucosa oral, mas são mais comuns na mucosa jugal, na língua, especialmente bordas e dorso, e na gengiva ou mucosa alveolar, sendo comumente bilaterais e simétricas (Figuras 67 e 68) (AGUIRRE-URIZAR *et al.*, 2020; MARCUCCI; MARCUCCI, 2019).

Figura 67 – Líquen plano



Fonte: cedida por Fábio Ramôa Pires.

Nota: estrias esbranquiçadas permeadas por discretas áreas eritematosas na mucosa jugal.

Figura 68 – Líquen plano



Fonte: cedida por Juliana de Noronha Santos Netto.

Nota: estrias e placas esbranquiçadas no dorso lingual.

Embora a apresentação clínica do líquen plano oral seja muito sugestiva da doença, em especial no padrão reticular, seu diagnóstico é baseado na correlação com os achados histológicos, tornando a realização de uma biópsia indicada (CHENG *et al.*, 2016; NEVILLE *et al.*, 2016). Vale ressaltar que outras entidades mostram características clínicas e microscópicas semelhantes às do líquen plano oral, tais como a doença do enxerto contra o hospedeiro, as lesões ou reações liquenoides orais, especialmente associadas a materiais restauradores odontológicos e a medicamentos, e a estomatite crônica ulcerativa (CHENG *et al.*, 2016; CARROZZO *et al.*, 2019; NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Características histopatológicas

O líquen plano é caracterizado pela presença de um epitélio pavimentoso estratificado, mostrando espessura variável e presença de queratinização superficial e por um infiltrado inflamatório composto predominantemente por linfócitos de localização subepitelial, promovendo degeneração da camada de células basais do epitélio (AGUIRRE-URIZAR *et al.*, 2020; CHENG *et al.*, 2016; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Com a confirmação do diagnóstico, o tratamento do líquen plano é direcionado à amplitude da apresentação da doença – somente oral, oral e cutânea, ou oral, cutânea e outras mucosas – e à presença de sintomas.

As lesões orais usualmente respondem bem à terapia esteroide tópica com géis e cremes, mas casos refratários podem necessitar de terapia esteroide sistêmica (CARROZZO *et al.*, 2019; MARCUCCI; MARCUCCI, 2019). Episódios de remissão completa e de piora do quadro são comuns e, aliados à cronicidade da doença, reforçam a necessidade de manutenção dos pacientes em acompanhamento clínico (CARROZZO *et al.*, 2019).

Estudos têm mostrado um potencial de transformação maligna associado ao líquen plano oral, com taxas que variam de 1 a 4% dos casos (GUAN *et al.*, 2020; RAMOS-GARCÍA; GONZÁLEZ-MOLES; WARNAKULASURIYA, 2021). A OMS inclui o líquen plano oral no grupo das DPMO, como observado em sua última classificação em 2017 (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

A presença de lesões atrófico-erosivas, localizadas na língua, mostrando displasia epitelial e acometendo pacientes com histórico de consumo de tabaco e álcool, parece ser fator de maior risco para transformação maligna do líquen plano e das lesões liquenoides orais (GUAN *et al.*, 2020; RAMOS-GARCÍA; GONZÁLEZ-MOLES; WARNAKULASURIYA, 2021). Embora ainda haja discussão sobre o verdadeiro potencial de transformação maligna do líquen plano oral, ou se esse potencial está relacionado às lesões e reações liquenoides orais, e sobre a presença ou não de displasia epitelial nessas condições, esses são componentes adicionais que reforçam a necessidade de seguimento clínico com periodicidade mínima semestral dos pacientes afetados (GUAN *et al.*, 2020).

LÚPUS ERITEMATOSO

Etiopatogenia

O lúpus eritematoso representa uma condição imunomediada com diversas formas de apresentação clinicopatológicas, descritas no quadro a seguir.

Quadro 6 – Principais subtipos clinicopatológicos do lúpus eritematoso com as respectivas características

Subtipos	Principais características
Lúpus eritematoso sistêmico	Doença grave que envolve diversos órgãos e sistemas, principalmente rins e coração
Lúpus eritematoso cutâneo crônico discoide	Afeta principalmente a pele e a mucosa bucal
Lúpus eritematoso cutâneo subagudo	Está relacionada a lesões de fotossensibilidade em pele, artrite e problemas musculoesqueléticos

Fonte: adaptado de Regezi, Sciubba e Jordan, 2017 e Woo, 2017.

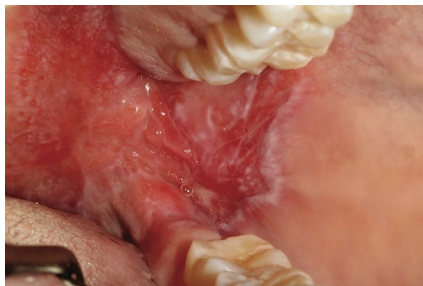
O lúpus eritematoso discoide, também conhecido como lúpus eritematoso cutâneo crônico, é considerado pela OMS uma DPMO, que aumenta o risco de desenvolvimento do CCE (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; NEVILLE *et al.*, 2016).

Características clínicas

O lúpus eritematoso é mais prevalente no sexo feminino, e as lesões orais raramente ocorrem na ausência das lesões cutâneas, que variam de acordo com o subtipo (WOO, 2017). No lúpus eritematoso sistêmico, é possível observar um exantema cutâneo característico em “borboleta” na região malar, geralmente

agravado pelo sol. No lúpus eritematoso discoide, as lesões apresentam aspecto discoide e iniciam-se como placas eritematosas descamativas em região de exposição solar, principalmente em cabeça e pescoço. A resolução das lesões provoca atrofia cutânea, cicatrizes e áreas hipo ou hiperpigmentadas. As lesões orais apresentam aspecto central eritematoso atrófico ou ulcerado, circundado por estrias brancas finas. Essas são dolorosas e sensíveis a alimentos ácidos e salgados. As lesões orais são clinicamente semelhantes às encontradas no líquen plano erosivo (Figura 69) (NEVILLE *et al.*, 2016; SCULLY, 2013). No lúpus subagudo, há características intermediárias entre os dois primeiros subtipos.

Figura 69 – Lúpus eritematoso



Fonte: Neville *et al.*, 2019.

Nota: áreas eritematosas associadas a estrias brancas na mucosa jugal.

O lúpus eritematoso é diagnosticado com base nas características clínicas e microscópicas e em diversos exames imunológicos. A imunofluorescência direta do tecido identifica depósitos de IgG e IgM na zona da membrana basal, no chamado teste de banda positivo para lúpus. A pesquisa de anticorpos antinucleares e de autoanticorpos (DNA de fita dupla) também auxilia no diagnóstico (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; SCULLY, 2013; WOO, 2017).

Características histopatológicas

As lesões bucais do lúpus eritematoso apresentam aspectos histopatológicos semelhantes ao líquen plano oral. Observam-se acantose e atrofia epitelial com degeneração das células da camada basal. No tecido conjuntivo subjacente, observa-se um infiltrado linfocitário em banda subepitelial. No lúpus eritematoso, diferentemente do líquen plano oral, o infiltrado linfocitário também se estende de forma mais difusa e profunda, frequentemente envolvendo os vasos sanguíneos. Há espessamento das membranas basais epiteliais e vasculares e deposição de mucina intersticial (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Tratamento e prognóstico

Os pacientes portadores de lúpus eritematoso devem evitar a exposição solar excessiva. O tratamento é realizado com o uso de anti-inflamatórios não esteroides, antimaláricos, corticoides sistêmicos e outros imunossuppressores, dependendo da gravidade da doença (CHOWDHARY, 2017; NEVILLE *et al.*, 2016). Corticoides tópicos e/ou sistêmicos são eficazes para tratar as lesões bucais (WOO, 2017). A imunossupressão crônica no lúpus eritematoso predispõe ao desenvolvimento de neoplasias malignas (CHOWDHARY, 2017; NEVILLE *et al.*, 2016).

QUEILITE ACTÍNICA

Etiopatogenia

A queilite actínica ou solar representa a degeneração acelerada do vermelhão do lábio inferior, como resultado da exposição crônica à luz ultravioleta (MARCUCCI, 2020; NEVILLE *et al.*, 2016). São considerados grupos de risco pacientes do sexo masculino, de meia-idade a idosos, de pele clara, que realizam atividades ocupacionais e de lazer ao ar livre, que vivem próximos à linha do equador, e os que possuem distúrbios genéticos, como xeroderma pigmentoso e albinismo (MOREIRA *et al.*, 2021; NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Tabagismo e imunossupressão podem potencializar o risco de transformação maligna da queilite actínica (NEVILLE *et al.*, 2019).

Características clínicas

Inicialmente, apresenta-se como uma área pálida, lisa e mal definida no vermelhão do lábio inferior (NEVILLE *et al.*, 2016, 2019). Fissuras e ressecamento podem ser evidentes, e a transição entre o vermelhão e a pele adjacente torna-se mal definida (Figuras 70 e 71) (NEVILLE *et al.*, 2019; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). É mais prevalente em homens acima dos 40 anos (MARCUCCI, 2020; NEVILLE *et al.*, 2019).

Figura 70 – Queilite actínica



Fonte: cedida por Adriana Terezinha Neves Novellino Alves.
Nota: envolvimento do vermelhão do lábio inferior.

Figura 71 – Queilite actínica



Fonte: cedida por Luisa Aguirre Buexm.
Nota: detalhe da perda de definição entre a pele e o vermelhão do lábio inferior.

Com a progressão, a queilite actínica pode evoluir para uma placa áspera, crostosa, branca e/ou vermelha, descamativa e erosada (NEVILLE *et al.*, 2016; REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Ulceração crônica, nodulação, endurecimento e sangramento podem indicar graus mais avançados ou até a transformação em CCE (ALMEIDA, 2016; NEVILLE *et al.*, 2019).

Diversos tipos de queilites (glandular, granulomatosa e esfoliativa), lúpus eritematoso discoide e líquen plano fazem diagnóstico diferencial da queilite actínica (MARCUCCI, 2020). Dependendo da aparência clínica, a biópsia incisional é importante para avaliação do grau de displasia epitelial (ALMEIDA, 2016). O diagnóstico final é obtido por avaliação das características clínicas e histopatológicas (ALMEIDA, 2016; MARCUCCI, 2020).

Características histopatológicas

O epitélio é tipicamente atrófico e hiperqueratótico, podendo exibir diferentes graus de displasia epitelial, carcinoma *in situ* e carcinoma microinvasor (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017). Alterações basofílicas induzidas pela luz ultravioleta, denominadas elastose solar, são observadas no tecido conjuntivo (ALMEIDA, 2016; NEVILLE *et al.*, 2016). Infiltrado inflamatório crônico e vasos sanguíneos também podem estar presentes (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tratamento e prognóstico

O principal tratamento é a cirurgia, no entanto outras modalidades, como agentes tópicos (5-fluorouracil), ablação a *laser*, eletrocirurgia, crioterapia, terapia fotodinâmica e até a vermelhectomia (em casos avançados), podem ser indicadas (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2017; MARCUCCI, 2020; NEVILLE *et al.*, 2016; NEVILLE *et al.*, 2019). Após o tratamento, o acompanhamento clínico de longo prazo, por um período de, no mínimo, cinco anos, é recomendado, visto que até 15% das queilites actínicas podem evoluir para CCE labial (ALMEIDA, 2016; NEVILLE *et al.*, 2016).

Deve-se realizar orientação do paciente sobre a importância da utilização de protetor solar labial, com fator de proteção solar acima de 30, e de barreiras físicas de proteção à luz, como boné e chapéu (ALMEIDA, 2016; MARCUCCI, 2020).

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE-URIZAR, J. M. *et al.* Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: a series of 384 cases. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 25, n. 4, p. e554-562, July 2020. DOI 10.4317/medoral.23576.
- ALMEIDA, O. P. de. **Patologia oral**. São Paulo: Artes Médicas, 2016. (Série ABENO Odontologia essencial - parte básica).
- ATKINSON, J. C. *et al.* Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 14, n. 5, p. 419-427, July 2008. DOI 10.1111/j.1601-0825.2007.01394.x.
- AYAS, M.; AHMED, S. O. Dyskeratosis congenita. In: ALJURI, M. D.; GLUCKMAN, E.; DUFOUR, C. (ed.). **Congenital and acquired bone marrow failure**. London: Elsevier, 2017. p. 225-233.
- AZEVEDO, A. B. de *et al.* Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, [s. l.], v. 50, n. 8, p. 829-840, Sep. 2021. DOI 10.1111/jop.13183.
- BAGAN, J. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 16, n. 4, p. 328-332, May 2010. DOI 10.1111/j.1601-0825.2009.01632.x.
- BAGAN, J. V. *et al.* Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. **Oral Oncology**, Amsterdam, v. 47, n. 8, p. 732-735, Aug. 2011. DOI 10.1016/j.oraloncology.2011.05.008.
- BAIRD, I. M. *et al.* The tongue and oesophagus in iron-deficiency anaemia and the effect of iron therapy. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 14, n. 6, p. 603-609, Nov. 1961. DOI 10.1136/jcp.14.6.603.
- CARROZZO, M. *et al.* Oral lichen planus: a disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. **Periodontology 2000**, Copenhagen, v. 80, n. 1, p. 105-125, June 2019. DOI 10.1111/prd.12260.
- CHENG, Y. L. *et al.* Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v. 122, n. 3, p. 332-354, Sep. 2016. DOI 10.1016/j.oooo.2016.05.004.
- CHIANG, C. P. *et al.* Atrophic glossitis: etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management. **Journal of the Formosan Medical Association**, Singapore, v. 119, n. 4, p. 774-780, Apr. 2020. DOI 10.1016/j.jfma.2019.04.015.
- CHOWDHARY, V. R. Broad concepts in management of systemic lupus erythematosus. **Mayo Clinic Proceedings**, Oxford, v. 92, n. 5, p. 744-761, May 2017. DOI 10.1016/j.mayocp.2017.02.007.
- EL-NAGGAR, A. K. *et al.* (ed.). **WHO classification of head and neck tumours**. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2017.
- FERREIRA, A. M. *et al.* Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 22, n. 6, p. 536-542, Sep. 2016. DOI 10.1111/odi.12488.
- GONZÁLEZ-MOLES, M. A. *et al.* Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 813-828, May 2021. DOI 10.1111/odi.13323.
- GUAN, G. *et al.* Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14-year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v. 130, n. 4, p. 411-418, Oct. 2020. DOI 10.1016/j.oooo.2020.07.002.
- HANDLEY, T. P. B.; MCCAUL, J. A.; OGDEN, G. R. Dyskeratosis congenita. **Oral Oncology**, Oxford, v. 42, n. 4, p. 331-336, Apr. 2006. DOI 10.1016/j.oraloncology.2005.06.007.
- HANSEN, L. S.; OLSON, J. A.; SILVERMAN JR, S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. **Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology**, [St. Louis], v. 60, n. 3, p. 285-298, Sep. 1985. DOI 10.1016/0030-4220(85)90313-5.
- KELMENSEN, D. A.; HANLEY, M. Dyskeratosis congenita. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 15, p. 1460, Apr. 2017. DOI 10.1056/NEJMicm1613081.
- KRAMER, I. R. *et al.* Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology**, [St. Louis], v. 46, n. 4, p. 518-539, Oct. 1978.
- MARCUCCI, G. **Fundamentos de odontologia: estomatologia**. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2020.

- MARCUCCI, G.; MARCUCCI, M. **Atlas de estomatologia**. São Paulo: Quintessence Editora, 2019.
- MELLO, F. W. *et al.* Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, UK, v. 47, n. 7, p. 633-640, Aug. 2018. DOI 10.1111/jop.12726.
- MOREIRA, P. *et al.* Social and behavioural associated factors of actinic cheilitis in rural workers. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 911-918, May 2021. DOI 10.1111/odi.13610.
- NACHMANI, D. *et al.* Germline NPM1 mutations lead to altered rRNA 2'-O-methylation and cause dyskeratosis congenita. **Nature Genetics**, New York, v. 51, n. 10, p. 1518-1529, Oct. 2019. DOI 10.1038/s41588-019-0502-z.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- NEVILLE, B. W. *et al.* **Color atlas of oral and maxillofacial diseases**. Philadelphia: Elsevier, 2019.
- NIEWISCH, M. R.; SAVAGE, S. A. An update on the biology and management of dyskeratosis congenita and related telomere biology disorders. **Expert Review of Hematology**, Abingdon, v. 12, n. 12, p. 1037-1052, Dec. 2019. DOI 10.1080/17474086.2019.1662720.
- PIRES, F. R. *et al.* Oral potentially malignant disorders: clinical-pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population. **Medicina Oral, Patología y Oral Cirugía Bucal**, Valencia, v. 25, n. 1, p. e84-88, Jan. 2020. DOI 10.4317/medoral.23197.
- PORTER, S. *et al.* Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 125, n. 6, p. 603-611, June 2018. DOI 10.1016/j.oooo.2018.03.008.
- RADOCHOVÁ, V.; SLEZÁK, R.; RADOCHA, J. Oral manifestations of nutritional deficiencies: single centre analysis. **Acta Medica (Hradec Kralove)**, v. 63, n. 3, p. 95-100, 2020. DOI 10.14712/18059694.2020.25.
- RAMOS-GARCÍA, P.; GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; WARNAKULASURIYA, S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions - 3.0 evidence level: a systematic review of systematic reviews. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 27, n. 8, Nov. 2021. DOI 10.1111/odi.13812.
- REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia oral: correlações clinicopatológicas**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- ROMANO, A. D. *et al.* Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 11, p. 3821, May 2020. DOI 10.3390/ijms21113821.
- SCULLY, C. **Oral and maxillofacial medicine: the basis of diagnosis and treatment**. 3rd. ed. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone, Elsevier, 2013.
- SHIH, Y. H. *et al.* Oral submucous fibrosis: a review on etiopathogenesis, diagnosis, and therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 12, p. 2940, June 2019. DOI 10.3390/ijma20122940.
- SPEIGHT, P. M.; KHURRAM, S. A.; KUJAN, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 125, n. 6, p. 612-627, June 2018. DOI 10.1016/j.oooo.2017.12.011.
- THOMPSON, L. D. R. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: an expert consensus guideline for standardized assessment and reporting. **Head and Neck Pathology**, Secaucus, NJ, v. 15, n. 2, p. 572-587, June 2021. DOI 10.1007/s12105-020-01262-9.
- TORREJON-MOYA, A.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 49, n. 5, p. 404-408, May 2020. DOI 10.1111/jop.12999.
- VIKKA, A. *et al.* World Workshop on Oral Medicine VII: prognostic biomarkers in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia; a systematic review of retrospective studies. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 848-880, May 2021. DOI 10.1111/ODI.13087.
- VILLA, A. *et al.* Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 24, n. 5, p. 749-760, July 2018. DOI 10.1111/odi.12830.
- WARNAKULASURIYA, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, New York, v. 125, n. 6, p. 582-590, June 2018. DOI 10.1016/j.oooo.2018.03.011.
- WARNAKULASURIYA, S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: a clinicopathologic approach to diagnosis. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 80, n. 1, p. 89-104, June 2019. DOI 10.1111/prd.12276.

WARNAKULASURIYA, S. *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 Diseases**, Copenhagen, v. 27, n. 8, p. 1862-1880, Nov 2021. DOI: 10.1111/odi.13704.

WARNAKULASURIYA, S.; ARIYAWARDANA, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. **Journal of Oral Pathology Medicine**, Copenhagen, v. 45, n. 3, p. 155-166, Mar. 2016. DOI 10.1111/jop.12339.

WOO, S. B. Oral epithelial dysplasia and premalignancy. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 13, n. 3, p. 423-439, Sep. 2019. DOI 10.1007/s12105-019-01020-6.

WOO, S. B. **Oral pathology**: a comprehensive atlas and text. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

CAPÍTULO 9 – CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CAVIDADE ORAL

O desenvolvimento do CCE da cavidade oral é atribuído a um processo carcinogênico complexo, que resulta da interação de fatores genéticos e ambientais (MELLO *et al.*, 2019a). O tabagismo e o etilismo são considerados os principais fatores de risco para o CCE da cavidade oral, a exposição à radiação ultravioleta é o principal fator de risco para o CCE de lábio, e a infecção por vírus HPV está relacionada a tumores malignos na orofaringe (FREITAS *et al.*, 2016; RIVERA, 2015).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O CCE, também denominado carcinoma espinocelular ou epidermoide, é o tipo mais frequente de câncer de boca, responsável por cerca de 90% de todos os tumores malignos da boca. O CCE é mais comum nos homens, como consequência de sua maior exposição aos fatores de risco, afetando usualmente indivíduos mais velhos com média de idade de aproximadamente 60 anos. No entanto, a doença tem sido cada vez mais observada em indivíduos mais jovens (BAGAN; SARRION; JIMENES, 2010; NEVILLE *et al.*, 2016; WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020).

O CCE tem origem no epitélio de revestimento da cavidade oral e pode acometer qualquer parte da boca, sendo mais frequentemente observado na borda lateral da língua, seguida do assoalho da boca (FREITAS *et al.*, 2016), na forma de uma úlcera de base endurecida e bordas elevadas (NEVILLE *et al.*, 2016). De maneira geral, as lesões de CCE da cavidade oral podem ser divididas em iniciais e avançadas, com base no tamanho e na extensão da doença, determinada pela presença ou não de metástases.

No estágio inicial, podem se apresentar como manchas ou placas esbranquiçadas ou avermelhadas, ou seja, lesões leuco e/ou eritroplásicas, as quais geralmente apresentam consistência mais firme que os tecidos normais, ocasionada pela perda parcial da elasticidade da mucosa. Áreas ulceradas também podem estar presentes nesse estágio, as quais são caracterizadas por margens irregulares e elevadas, bem como pela consistência endurecida da base, ocasionada pela invasão do tumor nos tecidos adjacentes. Na fase inicial, as lesões são comumente assintomáticas e a sua detecção clínica pode ser difícil (WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020). Com a progressão da doença e o aumento do tamanho da úlcera, pode ocorrer o aparecimento de dor. As lesões com essas características, que medem menos de 2 cm no maior diâmetro, são consideradas como CCE em estágio inicial (Figura 72).

Além das áreas eritroleucoplásicas e das úlceras, lesões iniciais também podem exibir áreas de crescimento exofítico. Todas essas características clínicas, ou seja, áreas brancas e vermelhas, úlceras e áreas exofíticas, podem coexistir na mesma lesão. A presença de bordas elevadas e consistência endurecida são as características mais significativas de malignidade (NEVILLE *et al.*, 2016; WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020).

Figura 72 – Carcinoma de células escamosas em estágio inicial



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: aparência clínica de placa branca com úlcera central, de consistência firme, medindo aproximadamente 1 cm, localizada em borda lateral de língua de paciente tabagista.

Com o tempo, as lesões tornam-se maiores e, em alguns meses, podem ultrapassar o tamanho-limite do que é considerado o estágio inicial do CCE da cavidade oral, ou seja, passam a ser consideradas tumores no estágio T2, caracterizados pelo tamanho maior que 2 cm e menor que 4 cm. Nesse ponto, e com tais dimensões, o paciente apresenta úlceras evidentes, acompanhadas por um componente exofítico maior, geralmente com dor associada, a qual pode irradiar para regiões mais distantes como o ouvido externo, especialmente no caso de tumores localizados na língua (WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020).

O CCE da cavidade oral em estágio avançado é definido pela presença de tumores medindo mais de 4 cm ou que infiltram estruturas vizinhas. As lesões podem apresentar áreas ulceradas extensas, com infiltração significativa (Figura 73), bem como crescimento exofítico exuberante, geralmente exibindo odor fétido.

Figura 73 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: aparência clínica de uma úlcera de bordas elevadas e base endurecida em borda lateral de língua de paciente tabagista.

As lesões avançadas estão geralmente associadas à dor constante, com a necessidade frequente de medicação analgésica (WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020). Além da dor, as lesões em estágio avançado podem estar associadas a aumento de mobilidade dos dentes, sangramento e parestesia, entre outras manifestações, como fratura patológica da mandíbula, perda de peso, dificuldade para falar, mastigar e deglutir (Figura 74).

Figura 74 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado



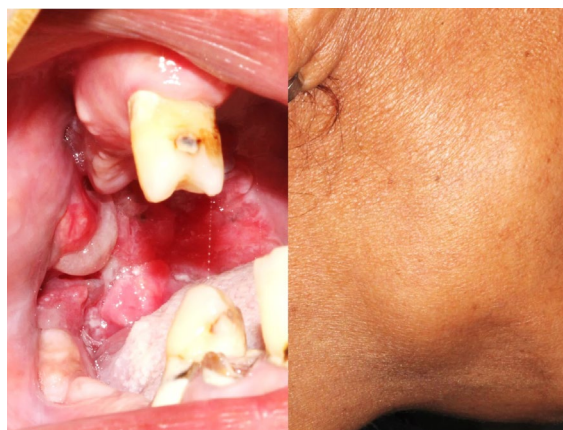
Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: paciente apresentando massa exofítica exuberante de superfície ulcerada, causando extensa destruição óssea, invasão cutânea e dor.

O prognóstico do CCE da cavidade oral está intimamente relacionado ao grau de evolução da doença no momento do diagnóstico. Quanto mais avançada, pior é o prognóstico e menores as taxas de sobrevivência dos indivíduos afetados. No Brasil, mais de dois terços dos casos são diagnosticados em estágio avançado, o que faz com que os índices de sobrevivência sejam baixos, de aproximadamente 50% em cinco anos (BEZERRA *et al.*, 2018; DRUMOND *et al.*, 2015; SANTOS; BATISTA; CANGUSSU, 2010).

A presença de metástases locais em linfonodos do pescoço é considerada o principal fator prognóstico. As lesões localizadas na língua e no assoalho de boca são caracterizadas por crescimento invasivo e comumente apresentam metástases nos linfonodos cervicais, além de índices consideráveis de recidiva (NEVILLE *et al.*, 2016). Um linfonodo cervical que contém carcinoma metastático geralmente é indolor, de consistência firme a pétreo, tamanho aumentado e encontra-se fixo às estruturas adjacentes (NEVILLE *et al.*, 2016).

Figura 75 – Carcinoma de células escamosas em estágio avançado



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: paciente com lesão ulcerada extensa em região retromolar, apresentando linfonodo metastático em região submandibular.

Pacientes diagnosticados com CCE da cavidade oral que continuam expostos aos fatores de risco mostraram um pior prognóstico, com maior tendência à recidiva e maior risco de desenvolvimento de um segundo tumor primário.

O CCE de lábio, o qual acomete principalmente o lábio inferior e tem como principal fator de risco a exposição solar prolongada sem proteção, apresenta melhor prognóstico do que as lesões intraorais, com maiores taxas de sobrevida. As lesões são geralmente caracterizadas por úlcera de bordas elevadas e base endurecida (Figura 76), podendo ser precedidas por lesões de queilite actínica (MELLO *et al.*, 2019b).

Figura 76 – Carcinoma de células escamosas localizado na semimucosa do lábio inferior



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: aparência clínica de úlcera de bordas elevadas e consistência endurecida.

O exame cuidadoso da cavidade oral é fundamental para o diagnóstico precoce do CCE da cavidade oral, especialmente nos pacientes tabagistas, possibilitando tratamento menos complexo, menor morbidade e aumento da sobrevida dos pacientes. O diagnóstico do CCE da cavidade oral é realizado por meio da avaliação microscópica de amostra representativa da lesão, adquirida previamente por biópsia incisional (NEVILLE *et al.*, 2016).

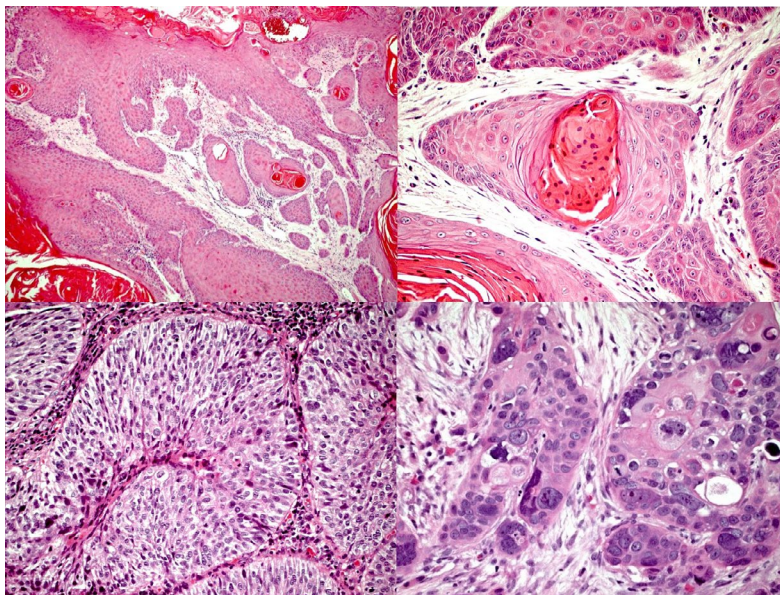
CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Na análise histopatológica, o CCE da cavidade oral caracteriza-se pela presença de cordões e ilhas de células epiteliais malignas que se desprendem do epitélio estratificado pavimentoso superficial da mucosa oral, invadindo o tecido conjuntivo subjacente e formando quantidades variáveis de pérolas de queratina (BARNES *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017). As células epiteliais neoplásicas apresentam abundante citoplasma eosinofílico, núcleos volumosos e diferentes graus de pleomorfismo celular e nuclear. Mitoses típicas e atípicas, além de pérolas de ceratina e células disqueratóticas, também são observadas. O estroma tumoral pode exibir resposta inflamatória, necrose, densa fibrose (desmoplasia) e neoformação vascular. As células neoplásicas podem também invadir profundamente os tecidos adiposo, muscular, ósseo, neural e vascular (BARNES *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

As classificações histopatológicas para o CCE surgiram na tentativa de explicar o comportamento biológico discrepante de tumores com características clínicas semelhantes (BARNES *et al.*, 2005). A classificação proposta pela OMS, em 2017, utiliza como critério o grau de diferenciação celular (EL-NAGGAR *et al.*, 2017):

- Os CCE bem diferenciados apresentam arquitetura tecidual que se assemelha a um padrão normal de epitélio escamoso.
- Os CCE moderadamente diferenciados apresentam certo grau de pleomorfismo nuclear, de atividade mitótica e pouca queratinização.
- Os CCE pouco diferenciados caracterizam-se pelo predomínio de células imaturas e numerosas mitoses típicas e atípicas, bem como pela mínima queratinização (Figura 77).

Figura 77 – Carcinoma de células escamosas bem diferenciado (superior) e pouco diferenciado (inferior)



Fonte: cedidas por Mário José Romañach.

Novos sistemas de gradação histopatológica para CCE da cavidade oral foram propostos, buscando aumentar seu valor prognóstico por meio da avaliação de parâmetros que indicam a relação tumor-hospedeiro, tais como: padrão de invasão, espessura do tumor, resposta linfocitária, invasão vascular e invasão neural. Entretanto, esses sistemas ainda não foram totalmente validados e indicados para aplicação na rotina diagnóstica (BARNES *et al.*, 2005; EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

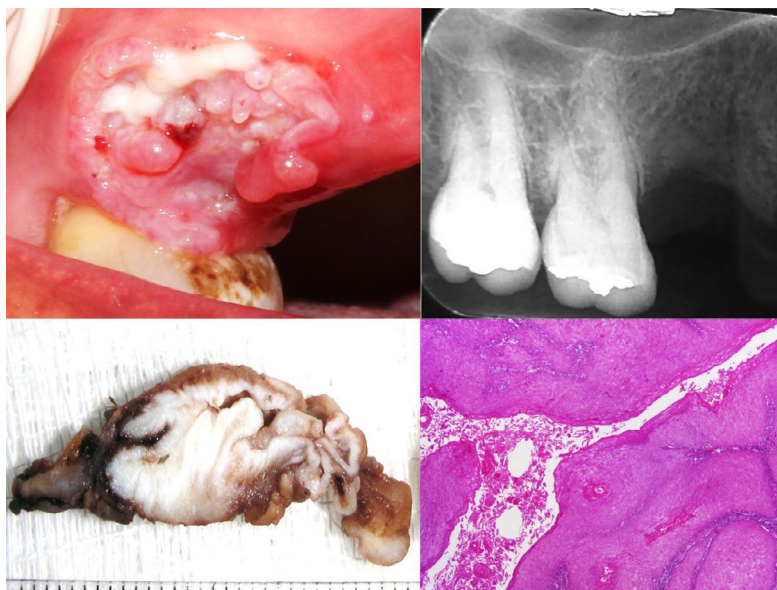
VARIANTES CLINICOPATOLÓGICAS

As características clínicas e microscópicas do CCE da cavidade oral podem variar, fazendo com que o diagnóstico final dependa da correlação clinicopatológica apropriada. Variantes do CCE podem mostrar desde uma aparência clínica exofítica polipóide, lembrando lesões reativas, até revestimento por superfície verrucosa de coloração esbranquiçada, uma característica marcante do subtipo denominado carcinoma verrucoso (WOO, 2017). Este é caracterizado pelo comportamento localmente invasivo com ausência de formação de metástases locorregionais.

Microscopicamente, o carcinoma verrucoso é caracterizado por hiperplasia epitelial verrucosa com projeções epiteliais amplas que empurram o tecido conjuntivo na ausência de displasia epitelial, as quais são observadas pelo patologista oral somente se a biópsia realizada pelo clínico for profunda o suficiente para adquirir uma amostra representativa que permita a visualização de toda a espessura do epitélio de revestimento e sua relação com o tecido conjuntivo subjacente (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; WARNAKULASURIYA; GREENSPAN, 2020).

Outra variante do CCE da cavidade oral que mostra comportamento localmente invasivo com mínimas chances de formação de metástases é o carcinoma *cuniculatum*, assim chamado em razão dos canais revestidos internamente por epitélio escamoso oral acometido por CCE bem diferenciado, que infiltram o tecido conjuntivo de maneira semelhante a tocas de coelhos. As aberturas desses canais preenchidos por queratina usualmente são observadas como pontos esbranquiçados na superfície de uma úlcera assintomática de crescimento lento, localizada em gengiva ou rebordo alveolar de mulheres mais velhas (Figura 78), o que faz com que o clínico possa confundir com processos inflamatórios de origem endoperiodontal (WOO, 2017).

Figura 78 – Carcinoma de células escamosas variante *cuniculatum*



Fonte: cedidas por Michelle Agostini.

Nota: aparência clínica de uma úlcera em rebordo alveolar apresentando drenagem de secreção esbranquiçada e localizada e reabsorção óssea superficial. Invaginações profundas de canais preenchidos por queratina podem ser observadas na peça cirúrgica, as quais são revestidas internamente por CCE bem diferenciado.

De maneira similar ao carcinoma verrucoso, o carcinoma *cuniculatum* é considerado uma variante de comportamento clínico menos agressivo quando comparado ao CCE convencional, e o seu diagnóstico depende da associação das características clínicas e do resultado de uma biópsia profunda que permita ao patologista oral visualizar os canais que infiltram o tecido conjuntivo profundo (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Algumas variantes do CCE mostram comportamento clínico mais agressivo, como as variantes basaloide e de células fusiformes. A primeira apresenta ninhos infiltrativos contendo necrose e formados por células com morfologia semelhante à de células basais. Geralmente, afeta as regiões posteriores da cavidade oral de mulheres mais velhas, também com eventual aparência clínica exofítica. Já a variante de células fusiformes é caracterizada pelo predomínio de células fusiformes semelhantes às encontradas em sarcomas (WOO, 2017). Pode acometer qualquer sítio da cavidade oral, usualmente como um nódulo eritematoso polipoide que pode simular uma lesão reativa, por exemplo, o granuloma piogênico.

Ambas as variantes mostram, microscopicamente, a transição direta desses tipos celulares com o epitélio estratificado pavimentoso superficial da mucosa oral com displasia intensa, o que é utilizado como critério diagnóstico. Em casos de difícil interpretação, marcadores imuno-histoquímicos que comprovam a origem epitelial das células fusiformes podem ser utilizados, como: citoqueratina AE1/AE3, citoqueratina 6, antígeno epitelial de membrana e p63 (WOO, 2017).

ESTADIAMENTO CLÍNICO E PATOLÓGICO

Há muitos anos, o sistema de estadiamento clínico tem sido o padrão de classificação adotado para caracterizar os tumores e propor a terapia mais adequada.

O estadiamento utiliza três características clínicas básicas: T, que indica o tamanho do tumor primário; N, indicando o envolvimento dos linfonodos locais; e M, para metástase a distância. As informações obtidas por meio dos exames clínico e de imagem são utilizadas para estabelecer o estágio clínico (TNM). Caso o paciente seja submetido à ressecção cirúrgica, determina-se também o estágio patológico (pTNM), por meio do exame histopatológico do tumor e/ou dos linfonodos regionais, o que auxilia na seleção da terapia adjuvante pós-operatória e na estimativa do prognóstico (EL-NAGGAR *et al.*, 2017; NEVILLE *et al.*, 2016).

O prognóstico e a evolução clínica dos pacientes diagnosticados com câncer de lábio e da cavidade oral dependem principalmente do estágio da doença, dado pelo sistema de estadiamento TNM, atualizado em 2017 (BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2017). Quanto maior for o estágio, pior o prognóstico. O fator prognóstico mais importante e indicativo da agressividade biológica continua sendo a presença de metástases cervicais. Se a doença metastática locorregional está presente na avaliação inicial, ou se ocorre subsequente à terapia primária, a taxa de sobrevivência de cinco anos pode diminuir para menos de 20% (EI-NAGGAR *et al.*, 2017; NEVILLE *et al.*, 2016).

A incorporação da variável histopatológica profundidade de invasão ao pTNM mostrou claramente como a avaliação histopatológica pode ser útil na previsão da evolução clínica e na seleção da modalidade terapêutica. Duas outras variáveis histopatológicas, a disseminação extracapsular e a presença de doença nas margens cirúrgicas, também foram consideradas essenciais para o prognóstico (BRIERLEY; GOSPODAROWICZ; WITTEKIND, 2017).

A seguir, são apresentadas as tabelas com os sistemas de estadiamentos clínico e patológico e o agrupamento por estágios do CCE da cavidade oral (Quadros 7, 8 e 9).

Quadro 7 – Descrição da classificação TNM

TNM – Classificação clínica	
T – Tumor primário	
TX	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor com tamanho menor ou igual a 2 cm e profundidade de invasão menor ou igual a 5 mm
T2	Tumor com tamanho menor ou igual a 2 cm e profundidade de invasão entre 5 mm e 10 mm; ou tumor com tamanho entre 2 cm e 4 cm e profundidade de invasão menor que 10 mm
T3	Tumor maior que 4 cm ou profundidade de invasão maior que 10 mm
T4a	Lábio – tumor que invade estruturas adjacentes (cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho de boca, ou pele de face) Cavidade oral – tumor que invade estruturas adjacentes (cortical óssea, músculos profundo ou extrínsecos da língua, seios maxilares ou pele da face)
T4b	Lábio e cavidade oral – tumor que invade o espaço mastigador, lâminas pterigoides, base do crânio ou artéria carótida interna
N – Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo homolateral, com tamanho menor ou igual a 3 cm, sem extensão extranodal
N2	N2a – metástase em um único linfonodo homolateral, com tamanho entre 3 cm e 6 cm, sem extensão extranodal N2b – metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal N2c – metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em linfonodo com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal
N3b	Metástase em linfonodo com tamanho maior que 6 cm, com extensão clínica extranodal
M – Metástases a distância	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Fonte: adaptado de Brierley, Gospodarowicz e Wittekind, 2017.

Quadro 8 – Descrição da classificação pTNM

pTNM – Classificação patológica	
pT – Tumor primário	Corresponde ao tumor primário clínico descrito previamente
pN – Linfonodos regionais	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo homolateral, com tamanho menor ou igual a 3 cm, sem extensão extranodal
N2	N2a – metástase em um único linfonodo homolateral, com tamanho entre 3 cm e 6 cm, com ou sem extensão extranodal N2b – metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal N2c – metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal
N3a	Metástase em linfonodo com tamanho maior que 6 cm, sem extensão extranodal
N3b	Metástase em um único linfonodo homolateral, com tamanho maior que 3 cm, com extensão extranodal; ou múltiplos linfonodos homolaterais, contralaterais ou bilaterais, com extensão extranodal, ou único linfonodo contralateral de qualquer tamanho, com extensão extranodal
M – Metástases a distância	
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Metástase a distância

Fonte: adaptado de Brierley, Gospodarowicz e Wittekind, 2017.

Quadro 9 – Descrição do grupamento por estádios

pTNM – Classificação patológica – pT, pN e pM			
Grupamento por estádios			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Brierley, Gospodarowicz e Wittekind, 2017.

REFERÊNCIAS

- BAGAN, J.; SARRION, G.; JIMENEZ, Y. Oral cancer: clinical features. **Oral Oncology**, Oxford, v. 46, n. 6, p. 414-417, June 2010. DOI 10.1016/j.oraloncology.2010.03.009.
- BARNES, L. (ed.). *et al.* **World health organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours**. Lyon: IARC Press, 2005. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/doc/BB9.pdf>. Acesso em: 18 fev. 2022.
- BEZERRA, N. V. F. *et al.* Impact of the anatomical location, alcoholism and smoking on the prevalence of advanced oral cancer in Brazil. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 23, n. 3, p. e295-e301, May 2018. DOI 10.4317/medoral.22318.
- BRIERLEY, J. D.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. (ed.). **TNM classification of malignant tumours**. 8th ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2017.
- DRUMOND, J. P. N.; ARMOND, J. E. Incidência do câncer oral na cidade de São Paulo: estudo retrospectivo de 6 anos. **Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço**, [São Paulo], v. 44, n. 1, p. 1-6, jan. 2015.
- EL-NAGGAR, A. K. (ed.). *et al.* **WHO classification of head and neck tumors**. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017. v. 9.
- FREITAS, R. M. de *et al.* Fatores de risco e principais alterações citopatológicas do câncer bucal: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 1, p. 13-18, 2016.
- MELLO, F. W. *et al.* Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [Spain], v. 11, n.1, p. e62-e69, Jan. 2019a. DOI 10.4317/jced.55133.
- MELLO, F. W. *et al.* The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 23, n. 7, p. 2849-2859, July 2019b. DOI 10.1007/s00784-019-02958-1.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- RIVERA, C. Essentials of oral cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, Madison, v. 8, n. 9, p. 11884-11894, Sep. 2015.
- SANTOS, L. C. O. dos; BATISTA, O. de M.; CANGUSSU, M. C. T. Characterization of oral cancer diagnostic delay in the state of Alagoas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, São Paulo, v. 76, n. 4, p. 416-422, July/Aug. 2010.
- WARNAKULASURIYA, S.; GREENSPAN, J. S. (ed.). **Textbook of oral cancer: prevention, diagnosis and management**. Cham, Switzerland: Springer, 2020.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

CAPÍTULO 10 – OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DA CAVIDADE ORAL

O câncer de boca pode ser causado pela proliferação neoplásica maligna de células epiteliais de glândulas salivares (adenocarcinomas), células mesenquimais (sarcomas), células linfoides (linfomas e leucemia), plasmócitos (mieloma múltiplo), melanócitos (melanoma) e de células de órgãos distantes (metástases).

TUMORES DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Adenocarcinomas de glândulas salivares representam um grupo importante de neoplasias que ocasionalmente acometem a cavidade oral (EL-NAGGAR *et al.*, 2017).

Clinicamente, as neoplasias malignas das glândulas salivares intraorais manifestam-se de modo usual como nódulos assintomáticos de crescimento lento, base séssil e consistência firme, normocrômicos a azulados. São observados de forma frequente no palato duro ou na transição do palato duro para o mole e em mulheres de meia-idade. A superfície do tumor em geral é lisa, embora áreas ulceradas, vascularizadas ou papilares possam estar presentes, seja pela natureza da lesão, seja em decorrência de trauma (MARIZ *et al.*, 2019).

Admite-se que glândulas salivares menores estejam presentes em qualquer local da cavidade oral, exceto na região anterior do palato duro, de modo que outras localizações intraorais para tumores malignos de glândulas salivares incluem região retromolar, assoalho da boca, mucosa jugal, lábios e língua. Esse perfil clínico é similar ao esperado para adenomas pleomórficos, tumor benigno de glândulas salivares mais comum, de modo que a definição se um tumor em palato é benigno ou maligno depende da avaliação microscópica após biópsia incisional (MARIZ *et al.*, 2019).

Após estabelecer o diagnóstico final, os pacientes com tumores malignos de glândulas salivares intraorais devem ser tratados por ressecção cirúrgica por equipe médica com especialistas em cirurgia de cabeça e pescoço. A taxa de recorrência dessas neoplasias é baixa, e a taxa de sobrevida em cinco anos é considerada de moderada a alta. Metástases e recorrências podem ser observadas muitos anos após o diagnóstico primário, exigindo um acompanhamento clínico pós-operatório de longo prazo (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Os tumores malignos de glândulas salivares intraorais mais comuns são o carcinoma mucoepidermoide, o carcinoma adenoide cístico e o adenocarcinoma polimorfo.

Carcinoma mucoepidermoide

É o tumor maligno de glândulas salivares menores mais comum, acometendo pacientes em ampla faixa etária (segunda a sétima décadas de vida), sendo raro em crianças. Sua patogênese é desconhecida, embora exposição à radiação e quimioterapia durante a infância sejam fatores de risco. A localização mais comum é o palato, manifestando-se como aumento de volume assintomático e firme, às vezes de consistência flutuante, com coloração variando de vermelha a azulada (MARIZ *et al.*, 2019). Outros sítios acometidos são lábio inferior, assoalho de boca, língua, região retromolar (Figura 79) e também, mais raramente, em localização intraóssea.

Figura 79 – Carcinoma mucoepidermoide em região retromolar



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: aumento de volume de consistência firme.

O diagnóstico é estabelecido a partir de biópsia incisional e exame histopatológico, o qual revela células epidermoides com discreta atipia com graus variáveis de formação cística contendo células mucosas, positivas para a coloração especial mucicarmin.

O tratamento é definido de acordo com a localização, o grau histopatológico e o estágio clínico do tumor. Em geral, consiste na excisão com margens livres. A radioterapia e o esvaziamento cervical podem ser indicados em casos específicos. A gradação histopatológica e o estadiamento direcionam o prognóstico, 3% das neoplasias de baixo grau e 80% de alto grau metastizam ou podem levar o paciente a óbito. A sobrevida em dez anos para tumores de baixo, intermediário e alto grau é de 90, 70 e 25%, respectivamente. O perfil das alterações genéticas vem sendo associado ao comportamento biológico do tumor (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Carcinoma adenoide cístico

Tumor que se localiza principalmente no palato de mulheres de meia-idade, sendo raro em indivíduos abaixo de 20 anos. Clinicamente, observa-se aumento de volume de crescimento lento, mostrando superfície lisa ou ulcerada, e presença de dor, a qual representa um sintoma comum e importante (Figura 80) (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Figura 80 – Carcinoma adenoide cístico em palato duro



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: úlcera profunda com vasos sanguíneos telangiectásicos periféricos.

Quando localizado no palato e no seio maxilar, pode ser observada destruição óssea no exame de imagem. A biópsia incisional da lesão e a análise histopatológica permitem o diagnóstico final, em geral na detecção de células epiteliais com núcleos hiper cromáticos e angulados que formam ninhos ou lençóis

contendo estruturas cribriiformes descritas como semelhantes a queijo suíço. Invasão perineural é uma característica microscópica marcante (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

O tratamento indicado é a excisão ampla com margens livres, ocasionalmente com radioterapia adjuvante. Recidiva local e metástase a distância podem ocorrer. A sobrevida em cinco anos é de 60 a 80% e, em 15 anos, de 25 a 40%. Metástases tardias são observadas em pulmões, linfonodos, cérebro e ossos (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Adenocarcinoma polimorfo

Tumor que se manifesta com mais frequência nas glândulas salivares menores, representando de 20 a 25% dos tumores malignos nesse grupo de glândulas. Os palatos duro e mole são os sítios mais acometidos, seguidos por lábio superior, região retromolar, mucosa jugal e base de língua. Mulheres idosas entre a sexta e a oitava décadas de vida são mais afetadas. Clinicamente, observa-se aumento de volume indolor de crescimento lento e longa duração, por vezes revestido por superfície papilar. Sangramento, ulceração e desconforto local com infiltração no osso subjacente podem estar presentes (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

O diagnóstico é realizado a partir da biópsia incisional e do exame histopatológico, o qual revela células epiteliais com núcleos abertos que podem formar estruturas cribriiformes e ductais, na presença de invasão perineural. A excisão cirúrgica ampla é o tratamento indicado, às vezes com ressecção do osso subjacente. Em casos específicos, a radioterapia adjuvante pode ser indicada. O prognóstico, em geral, é bom. As recorrências variam de 9 a 30% dos casos após cinco anos do diagnóstico inicial, e metástases são observadas em 9% dos casos, sendo raro óbito em decorrência desse tumor (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

SARCOMAS

Sarcomas representam um grupo heterogêneo de mais de 50 subtipos histológicos de tumores sólidos raros, derivados de células progenitoras mesenquimais, que correspondem a menos de 1% de todos os tipos de câncer que acometem a cavidade oral. Sarcomas podem acometer qualquer órgão e estar próximos de estruturas vitais de pacientes de todas as idades; são um pouco mais prevalentes em homens do que em mulheres.

Apresentam prognóstico ruim, com alto risco de morbidade e mortalidade, em virtude da dificuldade de tratamento cirúrgico adequado, que consiste na ressecção ampla do tumor, incluindo margens livres de doença (ARRUDA *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

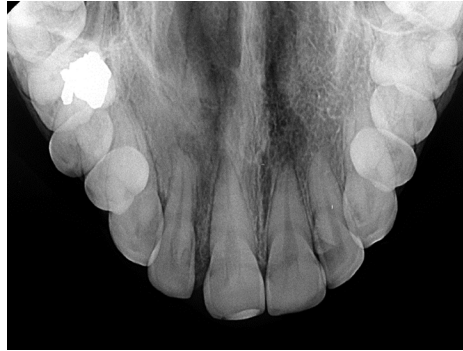
Clinicamente, os sarcomas orais têm aparência de aumentos de volume dolorosos que causam sangramento e parestesia, com média de tempo de evolução de cinco meses e tamanho médio de 3,5 cm, podendo chegar até 15 cm. As localizações principais, em ordem decrescente, são mandíbula, palato, maxila e gengiva. Radiograficamente, os sarcomas orais mostram-se como lesões radiolúcidas, com limites mal definidos, que promovem destruição de corticais ósseas (ARAÚJO *et al.*, 2021; CARVALHO *et al.*, 2020). Os sarcomas mais comumente diagnosticados na cavidade oral são o osteossarcoma, o sarcoma de Kaposi, o condrossarcoma e o leiomiossarcoma.

Osteossarcomas

Sarcomas formadores de osso e cartilagem representam cerca da metade dos casos de sarcomas orais. Em geral, acometem as regiões posteriores da mandíbula ou a região de crista óssea alveolar de pacientes adultos jovens, com aumentos de volume de crescimento rápido, superfície e formato irregulares, e presença de dor ou parestesia (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Osteossarcomas em estágios iniciais podem ter aparência radiográfica de aumento do espaço correspondente ao ligamento periodontal (Figura 81) e, em estágios tardios, podem mostrar uma reação periosteal com aspecto descrito como semelhante a raios de sol (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Figura 81 – Osteossarcoma em região anterior da maxila



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: observa-se aumento do espaço correspondente ao ligamento periodontal nos dentes 12 e 11 e aumento da densidade óssea.

O diagnóstico final de osteossarcoma depende da identificação microscópica de células malignas pleomórficas que produzem material osteoide, com ocasional diferenciação condroblástica (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Leiomiossarcoma e rabiomiossarcoma

Sarcomas de tecidos moles representam cerca de 20% dos sarcomas orais. Localizam-se principalmente na maxila, mandíbula e mucosa jugal e as características clínicas são semelhantes às descritas para todos os sarcomas orais (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

A avaliação microscópica, incluindo análise imuno-histoquímica, é fundamental para a determinação do diagnóstico desses tipos de sarcomas. Microscopicamente, leiomiossarcomas mostram feixes de células fusiformes com núcleos com morfologia descrita como semelhante a charuto, usualmente positivas para actina de músculo liso, HHF-35 e h-caldesmon, indicando origem muscular lisa. Necrose e figuras de mitose são comuns.

Rabiomiossarcomas são tumores extremamente agressivos com diferenciação muscular esquelética, que acometem principalmente a região de cabeça e pescoço de crianças e adolescentes com média de idade de 16 anos. As órbitas, a mandíbula, a mucosa jugal e o fundo de vestibulo são localizações comumente acometidas pelo rabiomiossarcoma.

As células tumorais variam morfológicamente desde células redondas azuis e pequenas até células rabdoides e fusiformes, com quantidade variável de estroma esclerosante, sendo classificados como diferentes subtipos – alveolar, embrionário, botrioide, indiferenciado, pleomórfico e de células fusiformes ou esclerosantes. O diagnóstico de rabiomiossarcoma depende da positividade das células tumorais para os marcadores imuno-histoquímicos desmina, miogenina e MyoD-1 (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Investigação clínica é recomendada para definição se tais sarcomas são primários ou metastáticos para a cavidade oral (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

O tratamento pode envolver múltiplas modalidades, incluindo quimioterapia, radioterapia e ressecção cirúrgica (CARVALHO *et al.*, 2020).

Sarcomas de Kaposi e angiossarcoma

Sarcomas vasculares correspondem a cerca de 27% de todos os sarcomas orais, sendo os mais comuns os de Kaposi seguidos do angiossarcoma (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Localizam-se principalmente no palato, na gengiva e na mandíbula de homens em torno dos 40 anos e possuem aparência clínica nodular e ulcerada, de coloração arroxeada e formato e superfície irregulares, com

sangramento associado. O sarcoma de Kaposi é comum em pacientes imunossuprimidos, principalmente os que convivem com o HIV sem tratamento adequado (Figura 82) (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Figura 82 – Sarcoma de Kaposi na maxila de paciente com HIV



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: massa avermelhada e sangrante, com extensa área necrótica no palato duro.

Suas células tumorais são fusiformes, pleomórficas e positivas para o marcador de imuno-histoquímica herpes-vírus humano 8, que é o agente etiológico do sarcoma de Kaposi.

Os angiossarcomas mostram células endoteliais de epitelioides a fusiformes intimamente relacionadas a vasos sanguíneos e positivas para os marcadores imuno-histoquímicos CD31 (padrão membrana), ERG (padrão nuclear) e CD34 (positividade variável), que indicam diferenciação endotelial. Mitoses atípicas e necrose podem ser observadas (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

O tratamento do sarcoma de Kaposi inclui a combinação de terapia antirretroviral de alta potência e quimioterapia, enquanto o angiossarcoma é usualmente tratado por ressecção cirúrgica, seguida ou precedida por quimioterapia ou radioterapia (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Sarcoma de Ewing

Sarcomas neuroectodérmicos representam 3% de todos os sarcomas orais. A maioria dos pacientes acometidos são diagnosticados com sarcoma de Ewing e tumor maligno da bainha do nervo periférico, também chamado neurossarcoma (AMARAL *et al.*, 2016).

O sarcoma de Ewing é o segundo tumor maligno intraósseo mais frequente em crianças e adultos jovens, após o osteossarcoma. A aparência radiográfica consiste em lesões osteolíticas destrutivas que podem mostrar reação periosteal classicamente descrita como semelhante à casca de cebola. O sarcoma de Ewing está associado a rearranjos estruturais que geram genes de fusão FET-ETS, principalmente t(11;22), que resulta no gene de fusão EWSR1-FLI1 (85% dos casos), e t(21;22), que resulta no gene de fusão EWSR1-ERG (10% dos casos). Microscopicamente, observa-se proliferação de células tumorais redondas, azuis e pequenas, usualmente positivas para os marcadores imuno-histoquímicos CD99 (padrão membrana), FLI-1 e ERG (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

O prognóstico do sarcoma de Ewing tem aumentado consideravelmente com as atuais terapias multimodais, incluindo quimioterapia neoadjuvante, com taxas de cura de 70%. A presença de metástases parece ser o principal fator prognóstico, que, quando presente, diminui as chances de sobrevivência para menos de 30% (CARVALHO *et al.*, 2020; ROMANACH *et al.*, 2012).

Fibrossarcoma ameloblástico

Sarcomas odontogênicos são raros (2% dos sarcomas orais), representados quase que exclusivamente pelo fibrossarcoma ameloblástico, um tumor que acomete principalmente a região posterior da mandíbula de pacientes pediátricos, como uma lesão radiolúcida multilocular expansiva, com média de evolução de seis meses (CARVALHO *et al.*, 2020). Microscopicamente, observa-se componente mesenquimal odontogênico maligno, hipercelular e com células fusiformes atípicas, suportando pequena quantidade de ilhas epiteliais tumorais com diferenciação ameloblástica (CARVALHO *et al.*, 2020).

O tratamento consiste em ressecção cirúrgica marginal ou parcial e acompanhamento durante um longo período para excluir a possibilidade de recorrência (CARVALHO *et al.*, 2020).

LINFOMAS

Linfomas são proliferações malignas de linfócitos em diferentes estágios de maturação que constituem o terceiro grupo mais comum de tumores malignos na cavidade oral, atrás somente do CCE e dos tumores de glândulas salivares (ARRUDA *et al.*, 2021b). Diversos fatores contribuem para a origem dos linfomas, desde agentes infecciosos, por exemplo, EBV, HIV, infecção por *Helicobacter pylori* e vírus da hepatite C, até fatores de suscetibilidade do hospedeiro.

Tradicionalmente, os linfomas são divididos em dois grandes subtipos: linfoma de Hodgkin e linfoma não Hodgkin. Esses apresentam diferenças em relação às características clínicas e histológicas e ao prognóstico (ARRUDA *et al.*, 2021b):

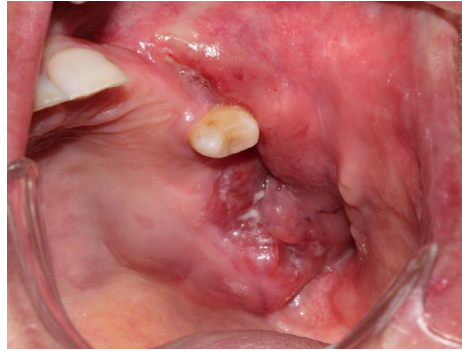
- Linfoma de Hodgkin: manifesta-se como doença nos linfonodos, mais frequentemente na região de pescoço e mediastino.
- Linfoma não Hodgkin: doença disseminada no momento do diagnóstico, o que faz com que seu prognóstico seja pior quando comparado ao linfoma de Hodgkin (ARRUDA *et al.*, 2021b; RODRIGUES-FERNANDES *et al.*, 2021).

As taxas de sobrevivência em cinco anos são de 73% para linfomas de Hodgkin e 65% para linfomas não Hodgkin extranodais da região de cabeça e pescoço. Cerca de 48% dos linfomas não Hodgkin afetam sítios extranodais, principalmente o trato gastrointestinal, seguido da região de cabeça e pescoço. Nesta última, a região do anel de tecido linfoide, formado por nasofaringe, tonsilas palatinas, base da língua e orofaringe (anel de Waldeyer), abriga metade dos casos de linfomas não Hodgkin extranodais da região de cabeça e pescoço. Menos de 5% de todos os linfomas extranodais estão localizados na cavidade oral (ARRUDA *et al.*, 2021b; RODRIGUES-FERNANDES *et al.*, 2021).

Linfomas orais apresentam-se comumente como um aumento submucoso de crescimento rápido localizado em palato, mandíbula, maxila, gengiva e língua de pacientes em torno dos 60 anos. Os subtipos mais comuns de linfomas não Hodgkin da cavidade oral são os linfomas de células B, principalmente o linfoma difuso de grandes células B (Figura 83), que é positivo para CD20 e responde ao tratamento quimioterápico com rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20 (ARRUDA *et al.*, 2021b; RODRIGUES-FERNANDES *et al.*, 2021).

Aproximadamente 80% dos linfomas localizados no anel de Waldeyer, nos tecidos moles da cavidade oral e nos ossos gnáticos são diagnosticados como linfoma difuso de grandes células B (RODRIGUES-FERNANDES *et al.*, 2021).

Figura 83 – Linfoma difuso de grandes células B na região posterior da maxila



Fonte: cedida por Michelle Agostini.

Nota: aumento de volume difuso e ulcerado, de consistência firme.

Outros linfomas importantes da cavidade oral estão descritos no Quadro 10.

Quadro 10 – Linfomas da cavidade oral

Tipo de linfoma	Características
Linfoma folicular	Positivos para marcadores de centro folicular CD10, Bcl-2, Bcl-6
Linfoma da zona marginal do tecido linfoide associado à mucosa	Geralmente associado à síndrome de Sjögren
Linfoma de células do manto	Positivos para ciclina-D1
Linfoma de Burkitt	Comum em pacientes pediátricos, com comportamento agressivo, aspecto microscópico clássico semelhante a céu estrelado e alto índice de proliferação de células para Ki-67
Linfoma linfoblástico	Positivos para TdT
Linfoma plasmoblástico	Comum em pacientes positivos para HIV, mostra imunoblastos e plasmablastos positivos para CD138 e MUM1

Fonte: adaptado de Arboleda, 2021 e Carlor Bregni *et al.*, 2012.

Os linfomas de células T são raros na cavidade oral e geralmente representam extensão para a boca de tumores localizados em linfonodos ou fossa nasal, como o linfoma anaplásico de grandes células T, que é positivo para CD3, CD30 e ALK, e o linfoma de células T/NK tipo nasal, usualmente mostrando células linfoides causando angiodestruição e positivas para CD56 e para o EBV na pesquisa por hibridização *in situ* (ANDRADE, 2020; ARRUDA, 2021a).

Linfomas podem estar associados a quadros leucêmicos caracterizados por disseminação de células linfoides na medula óssea, gerando alterações sanguíneas significativas, muitas vezes manifestadas clinicamente como sangramentos gengivais espontâneos, em virtude da trombocitopenia, em pacientes com mucosa oral de coloração pálida por conta da anemia. Úlcera de superfície necrotizante e coloração esverdeada pode consistir na aparência clínica de um sarcoma granulocítico, o qual pode preceder o diagnóstico, ou aparecer durante ou após o tratamento de leucemia mieloide aguda (ANDRADE, 2017).

MIELOMA MÚLTIPLO

Mieloma múltiplo é caracterizado pela proliferação de um único clone de plasmócitos com produção de imunoglobulina, manifestando-se com lesão única – plasmocitoma – ou com múltiplas lesões – mieloma múltiplo (SOUZA *et al.*, 2021). O mieloma múltiplo manifesta-se principalmente em idosos, idade média de 60 anos, de ambos os sexos. Clinicamente, observam-se relatos de dor e parestesia (SOUZA *et al.*, 2021).

O acometimento dos ossos gnáticos pode representar o primeiro sinal ou sintoma da doença. As lesões intraósseas são caracterizadas radiograficamente pela localização bilateral em regiões posteriores da mandíbula, com aparência unilocular ou multilocular, por vezes com o aspecto descrito como em padrão de saca-bocado. Cerca da metade dos pacientes com mieloma múltiplo nos ossos gnáticos mostra lesões osteolíticas bem delimitadas em outros ossos, incluindo a calota craniana (SOUZA *et al.*, 2021).

Microscopicamente, observa-se uma proliferação difusa de plasmócitos malignos com núcleos deslocados e citoplasma abundante eosinofílico, positivos para marcadores como CD138, vs38c, CD79a, e antígeno epitelial de membrana, negativos para CD20 e CD3, e com predomínio de monoclonalidade, principalmente para cadeia leve *kappa*. Após a determinação do diagnóstico de plasmocitoma em ossos gnáticos, o paciente deve ser encaminhado para hematologista para confirmação do envolvimento sistêmico na forma de mieloma múltiplo (SOUZA *et al.*, 2021).

Em geral, a medula óssea mostra comprometimento pelos plasmócitos neoplásicos, na evidência clínica de hipercalcemia, anemia, lesões osteolíticas e insuficiência renal em razão do dano tubular resultante da proteinúria de cadeias leves monoclonais. Outros achados clínicos incluem sangramento, infecções e manifestações neurológicas. Cerca de 10% dos pacientes mostram massa tumoral ou aumento de órgãos em função de plasmocitomas extramedulares ou amiloidose (SOUZA *et al.*, 2021).

O mieloma múltiplo é uma doença progressiva incurável, com prognóstico ruim. Entretanto, novas abordagens terapêuticas têm aumentado significativamente a qualidade de vida. A sobrevida dos pacientes após cinco anos é de aproximadamente 27% (SOUZA *et al.*, 2021).

METÁSTASES

Tumores metastáticos são considerados incomuns na cavidade oral e representam a migração de células malignas oriundas de um tumor primário de qualquer órgão distante, seguida de sua implantação na cavidade oral, principalmente nas gengivas ou na região posterior da mandíbula de pacientes idosos (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017). A princípio, qualquer tumor maligno pode metastatizar para a cavidade oral. Em mulheres, as metástases orais são oriundas de tumores primários localizados principalmente na mama (Figura 84), na glândula adrenal e nos órgãos genitais femininos, enquanto, nos homens, são localizadas nos pulmões, na próstata e nos rins (FREIRE *et al.*, 2019).

Figura 84 – Metástase de adenocarcinoma de mama em rebordo alveolar na região posterior da maxila



Fonte: cedida por Mário José Romãnach.

Aproximadamente metade dos casos de metástases orais é localizada na gengiva, mostrando aparência clínica indistinguível de uma lesão reativa como granuloma piogênico (Figura 85), e a outra metade mostra localização intraóssea, como uma lesão radiolúcida mal definida. Metástases de mama e próstata podem mostrar áreas radiopacas em razão da formação óssea ou reação periosteal semelhante a raios de sol. Os pacientes geralmente são idosos e podem relatar dor, parestesia ou história de extração prévia mal resolvida (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

Figura 85 – Metástase de adenocarcinoma intestinal em gengiva posterior inferior



Fonte: cedida por Mário José Romañach.
Nota: massa pediculada de superfície ulcerada.

O diagnóstico de tumor metastático na cavidade oral requer a detecção microscópica de células do tumor primário, as quais, na maioria das vezes, podem ter sua origem comprovada por meio do uso de marcadores imuno-histoquímicos específicos.

A metástase oral pode representar a primeira manifestação do câncer e, portanto, o seu diagnóstico pode representar o descobrimento do câncer por parte do paciente, o qual deve ser prontamente encaminhado para tratamento em um serviço de oncologia. Por vezes, durante a anamnese, o paciente pode relatar história de tratamento prévio ou estar sob tratamento de um tipo específico de câncer, o qual pode ser o tumor primário que metastatizou para a cavidade oral. Nesses casos, a equipe de oncologia deve ser comunicada que a cavidade oral passou a representar um local de metástase a distância, informação que pode contribuir para o tratamento.

Pacientes com metástase na boca geralmente têm um prognóstico ruim, já que eles podem ter focos metastáticos também em outros órgãos. A remoção cirúrgica conservadora de massas metastáticas pode facilitar a mastigação, estando indicada como um dos cuidados paliativos para pacientes fora de possibilidade terapêutica de cura (NEVILLE *et al.*, 2016; WOO, 2017).

MELANOMA

Melanomas são tumores malignos extremamente agressivos que podem acometer a cavidade oral como tumores primários ou como metástases orais de melanomas localizados em outros órgãos. Clinicamente, melanoma oral em estágio inicial é caracterizado por uma mácula pigmentada semelhante a outras lesões pigmentadas, localizada principalmente em palato e gengiva de pacientes mais velhos, que progressivamente cresce em tamanho até ter a aparência típica de um tumor ulcerado de coloração preta (Figura 86) (RODRIGUES *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2021).

Figura 86 – Melanoma em rebordo alveolar superior anterior



Fonte: cedida por Michelle Agostini.
Nota: lesão pigmentada de limites irregulares e área central ulcerada.

Melanoma oral em estágio avançado pode produzir tumores satélites ao longo da mucosa oral como consequência da disseminação hematogênica do tumor primário, na presença de dor intensa. De maneira análoga, o melanoma cutâneo mostra uma primeira fase de crescimento radial, seguida por crescimento vertical infiltrante no tecido conjuntivo profundo (RODRIGUES *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2021).

Biópsia incisional deve ser realizada durante a investigação diagnóstica de lesões pigmentadas da cavidade oral, especialmente quando melanoma oral for considerado na lista de diagnósticos diferenciais. O exame macroscópico da amostra revela um fragmento de tecido mole com intensa coloração preta (RODRIGUES *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2021).

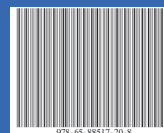
A avaliação microscópica é essencial para a confirmação diagnóstica do melanoma oral, a qual revela melanócitos malignos que invadem o tecido conjuntivo, formando ninhos ou lençóis de células eosinofílicas proliferantes, de formato arredondado a fusiforme, com pelomorfismo nuclear e nucléolos centrais anfófilos. Pigmentos de melanina podem ser observados em toda a extensão do tumor em quantidade variável, e, na ausência de tais pigmentos, o termo melanoma amelanótico pode ser utilizado. Figuras de mitose, necrose e invasão perineural e intravascular podem estar presentes. As células tumorais são positivas para os marcadores imuno-histoquímicos S-100, HMB-45 e Melan-A, os quais confirmam sua origem melanocítica. Alto índice de proliferação celular para Ki-67 é esperado.

De um modo geral, o prognóstico do melanoma da cavidade oral é ruim; portanto, o diagnóstico precoce é essencial. O tratamento recomendado usualmente consiste em ampla ressecção cirúrgica acompanhada por quimioterapia adjuvante (RODRIGUES *et al.*, 2021; SOARES *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS

- AMARAL, T. L. do *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumor of the lower labial mucosa: case report and literature review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 122, n.2, p. e64-e68, Aug. 2016. DOI 10.1016/j.oooo.2015.11.009.
- ANDRADE, B. A. B. de *et al.* Anaplastic large cell lymphoma with oral manifestation: a series of four cases and literature review. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 14, n.4, p. 991-1000, Dec. 2020. DOI 10.1007/s12105-020-01176-6.
- ANDRADE, B. A. B. de *et al.* Myeloid sarcoma of the oral cavity: a case report and review of 89 cases from the literature. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [Spain], v. 9, n. 9, p. e1167-e1171, Sep. 2017. DOI 10.4317/jced.53935.
- ARAÚJO, G. R. de *et al.* Leiomyoma and leiomyosarcoma (primary and metastatic) of the oral and maxillofacial region: a clinicopathological and immunohistochemical study of 27 cases. **Head and Neck Pathology**, New York, June 2021. DOI 10.1007/s12105-021-01336-2.
- ARBOLEDA, L. P. A. *et al.* Burkitt lymphoma of the head and neck: An international collaborative study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 50, n. 6, p. 572-586, June 2021. DOI 10.1111/jop.13209.
- ARRUDA, J. A. A. de *et al.* Inflammatory variant of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma of the buccal mucosa: an overview and case report with a 10-year follow-up. **Head and Neck Pathology**, New York, v. 15, n. 3, Sep. 2020. DOI 10.1007/s12105-20-01242-z.
- ARRUDA, J. A. A. de *et al.* Mature t/nk-cell lymphomas of the oral and maxillofacial region: a multi-institutional collaborative study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 50, n. 6, p. 548-557, July 2021a. DOI 10.1111/jop.13205.
- ARRUDA, J. A. A. de *et al.* Oral and oropharyngeal lymphomas: a multi-institutional collaborative study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 50, n. 6, p. 603-612, July 2021b. DOI 10.1111/jop.13211.
- CARLOS BREGNI, R. *et al.* Marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with prominent plasma cell differentiation affecting the palatine tonsil: histopathological and immunohistochemical analysis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 113, n. 4, p. 526-532, Apr. 2012. DOI 10.1016/j.oooo.2011.11.002.
- CARVALHO, W. R. S. de *et al.* A multicenter study of oral sarcomas in Brazil. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 26, n. 1, p. 43-52, Jan. 2020. DOI 10.1111/odi.13211.
- EL-NAGGAR, A. K. (ed.) *et al.* **WHO classification of head and neck tumors**. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2017. v. 9.
- FREIRE, N. de A. *et al.* Oral and maxillofacial metastasis of male breast cancer: report of a rare case and literature review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 127, n. 1, p. e18-e22, Jan. 2019. DOI 10.1016/j.oooo.2018.05.006.
- MARIZ, B. A. L. A. *et al.* Clinical predictors of malignancy in palatal salivary gland tumors. **Oral Diseases**, Copenhagen, v. 25, n. 8, p. 1919-1924, Nov. 2019. DOI 10.1111/odi.13181.
- NEVILLE, B. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- RODRIGUES, B. T. G. *et al.* Primary melanoma of the oral cavity: A multi-institutional retrospective analysis in Brazil. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 26, n. 3, p. e379-e386, May 2021. DOI 10.4317/medoral.24240.
- RODRIGUES-FERNANDES, C. I. *et al.* Oral and oropharyngeal diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma: a clinicopathologic and prognostic study of 69 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, New York, v. 131, n. 4, p. 452-462.e4, Apr. 2021. DOI 10.1016/j.oooo.2020.11.005.
- ROMAÑACH, M. J. *et al.* Soft tissue sarcomas of the head and neck. **SADJ: Journal of the South African Dental Association**, [Houghton], v. 67, n. 10, p. 582-584, Nov. 2012.
- SOARES, C. D. *et al.* Oral amelanotic melanomas: clinicopathologic features of 8 cases and review of the literature. **International Journal of Surgical Pathology**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 263-272, May 2021. DOI 10.1177/1066896920946435.
- SOUZA, L. L. de *et al.* Plasmacytoma and plasma cell myeloma affecting the jaws: a multi-institutional collaborative study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Oxford, v. 50, n. 6, p. 613-621, July 2021. DOI 10.1111/jop.13213.
- WOO, S. B. **Oral pathology: a comprehensive atlas and text**. 2nd. ed. Philadelphia: Elsevier, 2017.

Fonte: Minion, corpo 11
Rio de Janeiro, 2022.



DISQUE
SAÚDE **136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

