

Leucoplasia: Condutas de diagnóstico e controle clínico*

Leucoplakia: Diagnostic Procedures and clinical control

Data Recebimento

09/03/2001

27/04/2001

Luhana Gedoz*

Tatiana Andréia Soares Pinto**

Onofre Francisco de Quadros***

Pantelis Varvaki Rados***

RESUMO

Leucoplasia é um termo clínico que se refere a uma alteração localizada nas mucosas, com aspecto de mancha ou placa branca firmemente aderida, não removida por raspagem. Essa lesão pode apresentar áreas eritroplásicas e é considerada cancerizável devido ao risco de transformação maligna. Assim sendo, é necessário o estabelecimento do diagnóstico correto e precoce, além do tratamento adequado para prevenção do câncer bucal. A citopatologia é um exame baseado na observação microscópica de células obtidas por raspagem da mucosa. O controle periódico dos pacientes que apresentam leucoplasias é extremamente importante, e pode ser realizado através da citopatologia. O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre o tema leucoplasia e apresentar um caso clínico em que foi realizado o estudo citopatológico pré-biópsia e o seu acompanhamento nos primeiros 3 meses pós-operatórios.

PALAVRAS-CHAVE

Leucoplasia, lesão cancerizável, citopatologia

INTRODUÇÃO

A leucoplasia é um termo clínico que se refere a uma alteração localizada nas mucosas com aspecto de uma placa ou mancha branca firmemente aderida, não removida por raspagem e não pode ser relacionada a qualquer outro tipo de doença. Essas placas esbranquiçadas representam um conjunto de alterações epiteliais que vão desde a presença de hiperplasia até alterações displásicas ou mais invasivas, como o carcinoma (REGEZI, 1991).

As leucoplasias são consideradas lesões cancerizáveis devido ao risco de transformação maligna. Segundo REGEZZI, 1991, cerca de 4 a 6% dessas lesões evoluem para o carcinoma. Podem estar presentes, ainda, áreas avermelhadas, ou eritroplásicas, que apresentam um potencial maior de transformação maligna.

A conduta clínica frente a um diagnóstico de leucoplasia é a remoção cirúrgica e o exame histopatológico (BORAKS, 1996; NEVILLE, DAMM, ALLEN, 1995). De acordo com EPSTEIN e SCULLY (1997), o tratamento cirúrgico não descarta a ocorrência de recidivas, havendo a necessidade do acompanhamento clínico desses pacientes e, inclusive, com a realização de novas intervenções cirúrgi-

cas.

Através do exame anátomo-patológico, pode-se observar o padrão de alteração celular presente na leucoplasia e, com isso, determinar a frequência das consultas para controle do paciente. O controle periódico dos pacientes que apresentam esse tipo de lesão é fundamental, bem como a remoção dos agentes etiológicos (álcool, fumo e irritações locais).

O acompanhamento clínico dos pacientes é um procedimento preconizado por vários autores (TOMMASI, 1989; NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995) e a avaliação citopatológica dos sítios poderia ser mais um recurso neste programa de acompanhamento.

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre o tema leucoplasia e apresentar um caso clínico em que foi realizado o estudo citopatológico pré-biópsia e o seu acompanhamento nos primeiros 3 meses pós-operatórios.

REVISÃO DE LITERATURA ETIOLOGIA

Na etiologia da leucoplasia, os agressores mais importantes têm sido o consumo de tabaco e álcool, a má higiene bucal, a irritação local, a sífilis, deficiência vitamínica, os distúrbios

endócrinos e, no caso da leucoplasia de lábio, a radiação solar (AXELL, HOLMSTRUP, KRAMER et al, 1983; NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995).

Dentre os fatores etiológicos exógenos, o tabagismo, em todas as suas formas ocupa lugar de destaque. Muitos dos constituintes químicos do tabaco e muitos dos produtos finais de sua combustão, como alcatrão e as resinas do tabaco, são substâncias irritantes capazes de produzir alterações leucoplásicas na mucosa bucal. As fontes importantes de irritação da mucosa não são apenas os produtos da combustão, resultantes da queima do tabaco e o calor, mas também as substâncias liberadas pelo tabaco quando este é mascado ou que permanecem em contato com a mucosa úmida (SHAFER, HINE e LEVY, 1985).

Os dados relativos ao uso do fumo na forma de cigarros, charutos ou cachimbo, parecem muito mais difíceis de serem relacionados com a etiologia da leucoplasia do que o uso do tabaco sob outras formas. Isso deve-se ao fato de a fumaça espalhar-se por toda boca, embora a leucoplasia apareça em apenas um ou alguns pontos. O uso do rapé ou o hábito de mascar fumo irrita áreas locais da mucosa (SHAFER, HINE e LEVY, 1985).

GUPTA, MURTI, BHONSTE et al

* Acadêmica do 7º semestre FO-UFRGS

**Mestre em Patologia Bucal

***Professor de Patologia Geral e Bucal da FO-UFRGS

(1995) estudaram os efeitos da suspensão do uso do tabaco sobre a incidência de leucoplasia e outras lesões bucais através do acompanhamento de 12.212 usuários de tabaco durante 10 anos, na população de Ernakulam, Índia. Os autores verificaram uma redução considerável de incidência das leucoplasias e outras lesões bucais, com exceção do líquen plano, após a suspensão do uso do tabaco.

O álcool pode ser uma substância irritante para a mucosa. Entretanto, as pessoas que consomem quantidades consideráveis de álcool habitualmente, também são, em geral, fumantes, de modo que fica difícil determinar os efeitos exclusivos do álcool como fator etiológico das leucoplasias (SHAFER, HINE e LEVY, 1985).

O álcool é um fator importante na etiologia das leucoplasias, mas parece mais agressivo quando em combinação com o tabaco (WALLS, 1986).

O efeito do álcool na proliferação celular teria efeito sistêmico, e o seu papel promotor na carcinogênese é atribuído a essa ação sistêmica (MAITO, 2001). De acordo com o autor, a ação local do álcool não altera a proliferação celular.

As irritações mecânicas locais provocadas por próteses mal adaptadas, falhas dentárias, hábito de morder a mucosa, dentes destruídos por cárie são outros fatores relacionados com o aparecimento das leucoplasias. (WALLS, 1986; BORK, HOEDE, KORTING, 1988; REGEZI e SCIUBA, 1991).

O papel desempenhado pelos fatores sistêmicos na etiologia das leucoplasias é difícil de ser estabelecido. Alguns autores relacionam o aparecimento das leucoplasias com avitaminoses, principalmente do tipo A e B, carências alimentares, anemias, distúrbios endócrinos e deficiência do sistema imune (GORLIN e GOLDMAN, 1970; TOMMASI, 1982).

A deficiência de vitamina A induz metaplasia e ceratinização de certas estruturas epiteliais. Assim, sugere-se que a deficiência desta vitamina está relacionada com o aparecimento das leucoplasias (SHAFER, HINE e LEVY, 1985).

A candidíase também é apontada como fator etiológico em leucoplasia, com ou sem displasia e carcinoma de células escamosas. Em pesquisa experimental com 64 hamsters, machos, adultos, MC MILLAN e COWELL (1992) inocularam *Candida albicans* em mucosa jugal, e encontraram a ocorrência de hiperplasia epitelial, hiperparaceratose, acantose, hiperplasia de células basais, aumento de mitoses na camada suprabasal, relação núcleo-citoplasma aumentada, porém,

não observaram atipia celular.

ASPECTOS CLÍNICOS

As leucoplasias bucais apresentam variação considerável de tamanho, de localização e de aspecto clínico (ROITT e LEHNER, 1983).

Ao exame clínico, as leucoplasias podem variar de uma área branca, lisa e uniforme ao nível da mucosa, a lesões espessas fissuradas, papilomatosas e endurecidas. A superfície da lesão pode apresentar um aspecto pregueado ou rugoso, revelando-se áspera à palpação. A extensão do envolvimento pode variar de placas pequenas, irregulares, bem localizadas, a lesões difusas, cobrindo grande parte da mucosa bucal (VAN DER WALLS, 1995).

Do ponto de vista clínico, as leucoplasias são classificadas em leucoplasia do tipo homogêneo ou não-homogêneo. A leucoplasia do tipo homogêneo inclui a leucoplasia simples, enquanto que a do tipo não-homogêneo é subdividida em eritroleucoplasia, leucoplasia erosiva, leucoplasia nodular e leucoplasia verrucosa (SCHEPMAN, MEIJ e SMEELE, 1998). As leucoplasias do tipo não-homogêneo são as que apresentam um maior potencial de transformação maligna (SHAFER, 1975; SCHEPMAN, MEIJ e SMEELE, 1998).

RODRIGUES, COSTA e SAMPAIO (2000), em estudo com 28 pacientes com objetivo de avaliar clinicamente as leucoplasias, mostraram uma maior ocorrência de leucoplasia homogênea (78,6%) em relação à não-homogênea (21,4%).

Dependendo da aparência clínica da leucoplasia, ela apresenta diferentes potenciais de transformação maligna. Na forma homogênea, o potencial de transformação maligna seria entre 1 e 7% dos casos e nas leucoplasias com superfície granular ou verruciforme, o potencial de transformação se eleva para 4 a 15%, sendo que na eritroplasia o potencial de transformação é de 28% (NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995).

SILVERMAN, GORSKY (1997), em estudo de 54 pacientes com leucoplasia verrucosa proliferativa, observaram que em 7,7 anos, 70,3% dos pacientes desenvolveram carcinoma espinocelular, considerando esta uma lesão de alto risco de transformação maligna.

O aparecimento da leucoplasia mostra predileção pelo sexo masculino (70%), exceto em algumas regiões da Índia, onde as mulheres utilizam produtos do tabaco mais do que os homens, havendo uma tendência atual de aumento da incidência no sexo feminino (REGEZI e SCIUBA,

1991; NEVILLE, DAMM e ALLEN et al, 1995). A maioria dos casos de leucoplasia ocorre em adultos com mais de 40 anos de idade (REGEZI e SCIUBA, 1991; VAN DER WALLS, 1995; NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995; CAWSON, BINNIE e EVESON, 1995). Ocorre um rápido aumento da prevalência com a idade, especialmente em homens, sendo que aos 70 anos, 8% da população é afetada (NEVILLE, DAMM e ALLEN et al, 1995).

Pesquisas indicam que as leucoplasias localizadas em língua, lábio e soalho de boca correspondem àquelas de maior risco de transformação maligna, ocorrendo a maior parte dos achados de displasias e carcinomas (SHAFER, 1975; KRAMER, EL-LABBAN e LEE, 1978; BOUQUOT e WHITAKER, 1994; NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995; VAN DER WALLS, 1995).

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

SHAFER, HINE e LEVY (1985) relatam a ocorrência de hiperortoceratose, hiperparaceratose, acantose, displasia e carcinoma "in situ" ou carcinoma intraepitelial em leucoplasia. Nem sempre há uma distinção nítida entre aquilo que representa uma displasia leve, que consiste apenas em uma atipia focal, uma displasia moderada e uma acentuada, que pode representar uma carcinoma "in situ".

Uma placa clinicamente branca de aparência inócua pode conter áreas displásicas a caminho da cancerização, portanto deve ser submetida a exame histopatológico (BORAKS, 1996).

Conforme o grau de alteração, a displasia é classificada como leve, moderada, severa e carcinoma "in situ" (SMITH e PINDBORG, 1974; NEVILLE, DAMM e ALLEN 1995).

Os critérios histopatológicos descritos pela OMS (1978) para o diagnóstico de displasia epitelial incluem: (1) mitoses aumentadas e anormais; (2) ceratinização de células isoladas; (3) pérolas epiteliais na camada espinhosa; (4) alterações na relação núcleo-citoplasma; (5) perda da polaridade e desorientação das células; (6) hiperchromatismo das células; (7) núcleolos grandes, proeminentes; (8) discariose ou atipia nuclear, núcleos grandes; (9) pecilocariose ou divisão dos núcleos sem divisão do citoplasma; (10) atipia basilar.

A presença de displasia epitelial em muitas lesões não-invasivas da mucosa bucal é um indicador de possível transformação maligna. Por outro lado, lesões hipercheratóticas, com pequena ou nenhuma evidência de displasia, em um longo período, também podem sofrer transfor-

mação maligna (KRAMER, EL-LABBAN e LEE, 1978).

Pode-se considerar carcinoma "in situ" quando há um grau de displasia extremamente acentuado, ou quando ocorrem alterações "de cima a baixo" do epitélio, particularmente quanto à hiperplasia da camada basal, porém sem invasão do tecido conjuntivo (SHAFFER, 1975).

ROSOLEN (1997), estudando alterações microscópicas na leucoplasia bucal, por meio de cortes histológicos semi-seriados, concluiu que existe um percentual de variação no padrão microscópico em uma mesma leucoplasia, devendo-se avaliar a lesão em diferentes planos de corte da peça biopsiada.

WOOD, MEDINA, THOMPSON et al. (1994) demonstraram que o acúmulo de proteína P53 em leucoplasias de usuários de tabaco é significativamente maior em relação ao visto em mucosa de aparência normal de usuários de tabaco e não-usuários. Os autores verificaram, ainda, que o acúmulo da proteína P53 em leucoplasias correlaciona-se com o grau de displasia epitelial do espécime. Consequentemente, a proteína P53 pode ser um marcador útil na prevenção de câncer bucal em pessoas com leucoplasia.

As leucoplasias são lesões com potencialidade de malignização, pois em algumas situações podem representar estágios iniciais do processo de carcinogênese (NEUTZLING, 1999). Em um estudo avaliando as leucoplasias através da técnica imuno-histoquímica para citoqueratinas, P53 e PCNA, este autor buscava correlação entre os diferentes graus de atipia epitelial presentes e os marcadores utilizados. Nenhuma correlação foi encontrada entre a expressão das citoqueratinas e da P53 com o grau de atipia epitelial. O PCNA apresentou uma expressão mais ampla nos casos de maior atipia, possivelmente sinalizando a atividade proliferativa desordenada.

Analisando a superfície arquitetural da mucosa bucal normal, pré-maligna e maligna através da microscopia eletrônica de varredura após o diagnóstico clínico e histopatológico, PILLAI, KANNAN, KOSHY et al. (1994) avaliaram o papel deste método no diagnóstico precoce do potencial de malignidade das leucoplasias. A leucoplasia homogênea demonstrou junções intercelulares bem definidas, apresentando micro irregularidades na porção superficial. Na leucoplasia verrucosa, a camada superficial é constituída de células hiperqueratizadas descamadas, caracteristicamente encolhidas. A leucoplasia erosiva tem uma camada superficial descontínua, com perda de jun-

ções intercelulares. Nas leucoplasias com displasia, há uma superfície irregular com filamentos, semelhante a fungos invadindo o epitélio. No carcinoma bucal, aparecem marcadas alterações ultra-estruturais e uma parte semelhante à lesão displásica. As alterações semelhantes existentes em displasias e carcinomas podem representar clinicamente leucoplasias com potencial maligno.

TRATAMENTO

A decisão quanto ao tratamento das leucoplasias depende do exame histopatológico, da etiologia e das características clínicas da lesão (PINDBORG, 1981).

Em lesões de pequenas dimensões, a biópsia poderá ser excisional com margem de segurança, e quando existem áreas brancas e avermelhadas, representando eritroplasias, essas deverão ser obrigatoriamente biopsiadas, pois podem representar carcinomas "in situ" (TOMMASI, 1989).

A completa remoção da lesão pode ser realizada com efetividade por excisão cirúrgica, eletrocautério, criocirurgia e cirurgia a laser. É importante o acompanhamento do paciente devido a freqüentes recidivas da leucoplasia. Na ausência de sinais microscópicos de displasias, recomenda-se a avaliação clínica a cada 6 meses, devido à possível progressão maligna ao longo do tempo (NEVILLE, DAMM e ALLEN, 1995).

BORAKS (1996) propõe o tratamento cirúrgico das leucoplasias com realização de exame histopatológico. O paciente deve, ainda, evitar os agentes irritantes relacionados com o aparecimento das leucoplasias, além de manter a integridade dos dentes, periodonto e próteses.

Em estudo realizado por DUNSHE e HARLE (2000), foram avaliadas 168 leucoplasias, completamente removidas com laser de CO₂ e submetidas a exame histopatológico, observou-se que em 3% dos casos de leucoplasia havia presença de carcinoma. Os autores sugerem a remoção de toda lesão que não desaparecer após a eliminação dos fatores etiológicos.

O laser de CO₂ causa menos dor, menor sangramento, mínimo edema pós-operatório; risco reduzido de infecções; menores taxas de recorrência quando comparado aos demais métodos de tratamento (PINHEIRO, FRAME, 1996).

LEMONS JR (1999), em estudo realizando tratamento de diversas lesões benignas com criocirurgia, sugere que a leucoplasia pode ser tratada com essa técnica, mas a chance de recidiva é alta e os resultados são imprevisíveis.

CITOPATOLOGIA

A citopatologia é um exame complementar de diagnóstico baseado na observação de células que descamam do epitélio em consequência do processo de maturação desse tecido. A obtenção das amostras para análise é feita através de raspagem das superfícies a serem examinadas (NOVELLI, 1981; BRANLEY, SMITH, 1990).

O exame citopatológico fundamenta-se na constante renovação das células epiteliais e sua consequente descamação pode revelar atipia celular antes que haja manifestação clínica perceptível (CHAUNDRY, SCHUMUTZ, HANKS, 1996).

Datam da década de 50, os primeiros estudos da características citológicas das diferentes zonas da cavidade bucal, utilizando os métodos de coloração e preparação preconizados por Papanicolaou (SILVERMAN, BECKS e FARBER, 1958; CAMILLERI, LANGE, 1966).

A citopatologia é um exame fácil, rápido, pouco oneroso e inócuo sob o ponto de vista de injúria aos tecidos que estão sendo examinados. A finalidade primordial é a detecção de células atípicas. A fidelidade diagnóstica alcança 95%. É indicada em úlceras que não mostram tendência a cicatrizar em cinco dias e, principalmente, em placas brancas (BORAKS, 1996).

Os critérios que fundamentam a presença de atipia celular citopatológica são o aumento de tamanho e forma do núcleo; bordas nucleares irregulares e proeminentes; perda da relação núcleo-citoplasma, hipercromatismo, padrões anormais da distribuição da cromatina; nucléolos proeminentes e múltiplos; presença de formas bizarras e inclusões citoplasmáticas (SELBACH E VON HAAM, 1963; BANÓCZI e RIGÓ, 1976; TOMMASI, 1989; CARVALHO, 1993).

A classificação dos esfregaços citopatológicos procede-se: classe 0 – material insuficiente para análise; classe I – esfregaço normal; classe II – esfregaço normal com alterações inflamatórias; classe III – presença de alterações celulares suspeitas de malignidade em, no mínimo, 2 campos por esfregaço; classe IV – carcinoma in situ; classe V – carcinoma invasor, esfregaço maligno (KAPCZINSKI e RADOS, 1997).

A presença de alterações celulares relativas à área nuclear e citoplasmática, evidenciadas através da coloração de Papanicolaou, pode ser considerada parâmetro da ocorrência de lesão cancerizável (OGDEN, CHISHOLM e LANE, 1996; SIVEIRA e CASTRO, 2000).

A proporção de transformações malignas em leucoplasias bucais, em acompanhamentos por longos períodos de tempo, tem sido maior que 8% em relação às investigações em uma só tomada. Esse fato ressalta a importância do fator tempo na gênese da malignidade, sendo indispensável a realização da citopatologia periodicamente no controle das leucoplasias (BANÖCZY, 1969).

A citopatologia bucal não é substitutiva à biópsia, mas tem potencial para a detecção precoce de lesões malignas e pode ser utilizada em repetidos exames de acompanhamento (FOLSOM, WHITE e BROMER, 1972).

O exame citopatológico é indicado como recurso auxiliar no acompanhamento de leucoplasias, podendo ser realizado periodicamente para controle dessas lesões (TOMMASI, 1989; CECCOTTI, 1991; COLEMAN e NELSON, 1996; PESCHKE, 1999).

CASO CLÍNICO

O paciente R. F., 45 anos, do sexo masculino, branco, vendedor, residente na cidade de Canoas, procurou o Laboratório de Patologia da FO-UFRGS encaminhado por um Cirurgião-Dentista devido a uma lesão localizada no lábio inferior, lado esquerdo.

O paciente relatou ser fumante há mais de 20 anos (20 cigarros ao dia). A lesão apareceu há cerca de 1 ano e, segundo o paciente, está aumentando de tamanho e apresenta-se indolor.

A lesão apresentava, clinicamente, aspecto esbranquiçado, estendendo-se da linha média até próximo à comissura labial do lado esquerdo, com áreas avermelhadas.

Foi realizado exame citopatológico prévio à biópsia e, após a biópsia, o paciente foi encaminhado para controle (PESCHKE, 1999). O esfregaço apresentou diagnóstico Classe III de Papanicolaou, com ausência de infiltrado inflamatório e presença de células intermediárias Classe III (suspeito de malignidade).

Após este procedimento, o paciente foi encaminhado para o serviço de Cirurgia da mesma faculdade, onde foi realizada biópsia parcial da lesão, com o cuidado de incluir as áreas eritroplásticas.

Após a biópsia, a peça operatória foi fixada em formol à 10% e remetida ao Laboratório de Patologia da FO-UFRGS para exame histopatológico.

Aspecto macroscópico:

O material representava um fragmento de tecido mole, de coloração



FIG.1: Aspecto clínico da leucoplasia mostrando padrão leuco-eritroplástico no lábio inferior lado esquerdo.

FIG.2: Aspecto citopatológicos observados no exame inicial. (A) Escama anucleada (B) Célula superficial com núcleos. (C) Célula intermediária classe III - suspeita de malignidade com grânulos de ceretohialiana no citoplasma 9 coloração de Papanicolaou Modificado (400x)

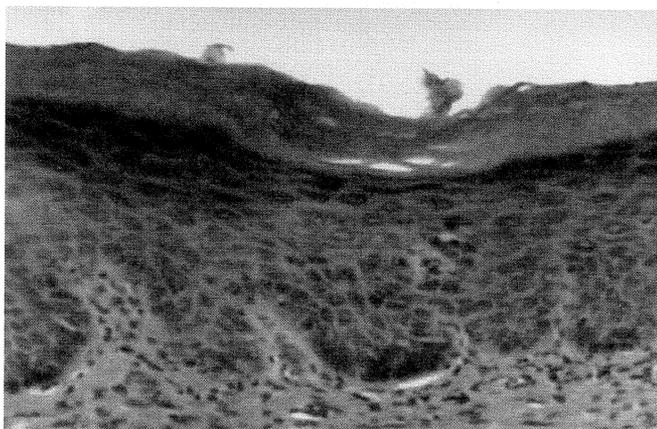
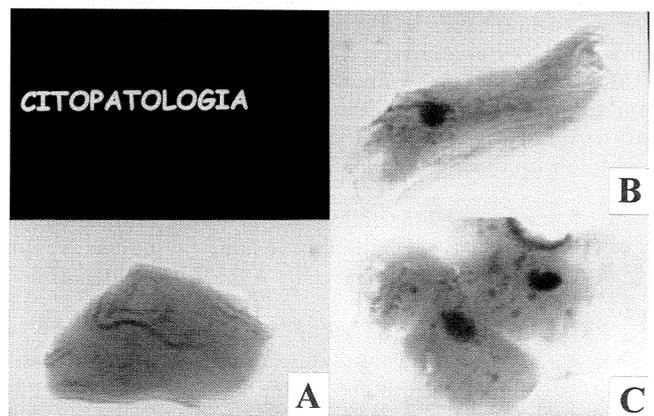


FIG.3: Aspecto histopatológico da biópsia mostrando hiperqueratose com hiperplasia do tecido epitelial. No tecido conjuntivo, observa-se infiltrado inflamatório mononuclear (HE 400x)

esbranquiçada, de superfície e forma irregular, consistência firme, medindo 10x14x20 mm, segmentado em 3 fragmentos, de acordo com ROSOLEN (1997), avaliação do material em diferentes planos de corte.

Aspecto microscópico

Os cortes examinados mostraram tecido epitelial hiperplásico e hiperqueratinizado, com áreas de acantose. O tecido conjuntivo subjacente apresentou discreto componente inflama-

tório.

Diagnóstico histopatológico: hiperqueratose e acantose.

Foi realizado controle clínico pós-operatório de 2 semanas e 3 meses pós-operatórios, onde notou-se a área de cicatrização com aspecto normal.

O paciente será submetido a controle semestral e avaliação citopatológica, com o objetivo de acompanhar a evolução da lesão.

ABSTRACT

Leucoplakia is a clinical term that refers to an alteration on the oral mucosa with the appearance of white patches that are firmly adhered and can not be classified as any other diagnosable disease. Leucoplakia may have eritroplastic regions and it is considered premalignant due to the increase in the risk of malignant transformation. Then, it is necessary to establish a correct and early diagnose and also a precise treatment to prevent the oral cancer. The cytopathology is an exam performed by microscopic observation of cells obtained through scraping of oral mucosa. The periodical control of leucoplakia-suffering patients is extremely important, and it can be done through the cytopathology. The aim of this study is to do a review about leucoplakia and to present a clinical case was done. A pre-biopsies cytopathological study and the follow up during the next 3 months.

KEYWORDS

Leucoplakia, premalignant lesion, cytopathology

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁXELL, T. et al. International seminar on oral leucoplakia and associated lesions related to tobacco habits. **Community. Dent. Oral Epidemiol.**, v. 12, n. 3, 145-154, June 1984.

BANÓCZY, J. La citología exfoliativa en las lesiones orales precancerosas. **Rev. Odontol. Arg.**, Buenos Aires, v. 57, n. 5, p. 38-41, mayo, 1969.

BANÓCZY, J.; RIGÓ, O. Comparative cytologic and histologic studies in oral leucoplakia. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 20, n. 4, p. 308-312, July/Aug., 1976.

BORAKS, S. Porque e como solicitar os exames complementares. In: BORAKS, S. **Diagnóstico bucal**. São Paulo: Artes Médicas, 1996. cap. 4, p. 35-61.

BORK, K.; HOEDE, N.; KORTING, G. W. Leucoplasma. In: _____. **Doenças e sintomas da cavidade bucal e região perioral** - atlas colorido. São Paulo: Manoel, 1988. 346p. cap.3. p. 281-285

BOUQUOT, J. E.; WHITAKER, S. B. Oral leucoplakia – rationale for diagnosis and prognosis og its clinical subtypes or “phases”. **Quintessence Int.**, Berlin, v. 25, n. 2, p. 133-140, Feb. 1994.

CAMILLERI, G. E.; LANGE, D.

Exfoliative cytology: a review of its application to non-neoplastic conditions. **Int. Dent. J.**, London. v. 16, n. 3, p. 311-327, Sept. 1966.

CARVALHO, G. **Citologia oncológica**. São Paulo: Atheneu, 1993. 290 p.

CAWSON, R. A.; BINNEIE, W. H.; EVESON, J. W. Lesões brancas e pré-malignas. In: _____. Atlas colorido de enfermidades da boca: correlações clínicas e patológicas. 2. Ed. São Paulo: Artes Médicas, 1995. cap. 12, p.12.2-12.24.

CECOTTI, E. L. Aplicacion de la citologia exfoliativa bucal al estudio de la leucoplasia. **Rev. Assoc. Odontol. Arg.**, Buenos Aires, v. 79, n. 1, p. 41-42. ene./mar. 1991.

CHAUNDRY A P.; SCHUMUTZ J. A.; HANKS, C. T. Comparison of citologic and histologic findings in induced carcinomas. **J. Dent. Res.**, Washington, v. 46, n. 1, p. 253-256, Jan/ Feb. 1967.

COLEMAN, G. C.; NELSON, J. F. **Princípios de diagnóstico bucal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. 329 p.

DUNCHE, A.; HARLE, F. Precancer stages of the oral mucosa: a review. **Laryngorhinootologie**, Germany, v. 79, n. 7, p. 423-427, July, 2000.

FOLSOM, T. C. et al. Oral exfoliative study. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 33, n. 1, p. 60-74, Jan. 1972.

GORLIN, R.; GOLDMAN, H. Oral epithelial tumors. In _____. **Oral pathology**. St. Louis: c.v. Mosby, 1970. v.2 cap. 19, p. 810-816.

GUPTA, P. C. et al. Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosa lesions in a 10-yr follow-up study of 12.212 users. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 1, n. 1, p. 54-58, Mar. 1995.

KAPCZINSKI, M. C.; RADOS, P. V. Estudo das células epiteliais em mucosa bucal clinicamente normal de mulheres através de citologia exfoliativa. 96 f. 1997. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre.

KAUGARS, G. E.; SILVERMAN, S.; RAY, A K. The use of exfoliative

cytology for the easy dagnosis of oral cancers: is there a role for it in education and private practice? **J. Cancer Educ.**, New York, v. 13, n. 2, p. 85-89, Summer, 1998.

KRAMER, I. R. H.; EL-LABBAN, N.; LEE, K. W. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. **Br. Dent. J.**, London, v. 144, n. 6, p. 171-180, Mar. 1978.

LEMONS JR, C. A. **Criocirurgia em lesões benignas da mucosa bucal**: revisão de literatura e avaliação clínica de 37 casos. 91 f. 1999. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, USP, São Paulo.

MAITO, F. D. M. **Avaliação da expressão do PCNA no epitélio lingual de camundongos submetidos à ingestão e aplicação tópica de álcool a 40° GL**. 2001. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) -Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre.

McMILLAN, M. D.; COWELL, V. M. Effects of chronic “Candida albicans” in the hamsters cheek pouch. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 74, n. 4, p. 492-498, Oct. 1992.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. et al. Epithelial pathology. In: _____. **Oral e maxillofacial pathology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. cap.10, p. 259-312.

NEUTZLING, A. P. **Expressão imunohistoquímica de citoqueratinas, p53 e PCNA em leucoplasias bucais com diferentes graus de atipia epitelial**. 79 f. 1999. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal)- Faculdade de Odontologia de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.

OGDEN, G. R.; CHISHOLM, D. M.; LANE, E.B. The utility of cytokeatin profiles for detecting oral cancer using exfoliative cytology. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, v. 34, n. 5, p. 461-466, Oct. 1996.

PESCHKE, R. **Avaliação citopatológica das leucoplasias da mucosa bucal antes e após a biópsia**. 63 f. 1999. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, UFRGS, Porto Alegre.

PILLAI, K. R. et al. Scanning eletronic

microscopy of different types of oral leucoplakia: comparison with normal and malignant oral mucosa. **Eur. J. Cancer b. Oral Oncol.**, Headington Hill Hall, v. 30B, n. 6, p. 400-404, Nov. 1994.

PINDBORG, J.J. **Câncer e pré-câncer bucal**. São Paulo: Panamericana, 1981, 189 p.

REGEZI, J. A ; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 390 p.

ROITT, I. M.; LEHNER, T. Oral neoplásia. In:__. **Imunology of oral diseases**. 2nd ed. Londres: Blackwell Scientific, 1983. 448 p. cap.17, Oral neoplasia. p. 409-413.

ROSOLEN, M. A. **Avaliação das alterações microscópicas na leucoplasia bucal, por meio de cortes histológicos semi-seriados**. 87 f. 1997. Dissertação (Mestrado em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

SCHPEMAN, K. P. et al. Malignant transformation of oral leucoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leucoplakia from the Netherlands. **Oral Oncol.**, Oxford, v. 34, n. 4, p. 270-275, July 1998.

SELBACH, G. J.; von HAMM, E. The clinical value of oral cytology. **Acta Cytol.**, St. Louis, v. 7, n. 6, p. 337-345, Nov./Dec. 1963.

SHAFER, W. G. Oral carcinoma in situ. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 39, n. 2, p. 227-238, Feb. 1975.

SHAFER, W. G.; HINE, M. K.; LEVY, B. M. Tumores benignos da cavidade bucal. In . **Tratado de patologia bucal**. 4 ed. México: Interamericana, 1985. cap. 2, p. 86-96.

SILVEIRA, F.M.M., CASTRO, J. F. L. Avaliação citopatológica da mucosa bucal em pacientes elitistas crônicos. **An. Fac. Odont. Univ. Pernamb.**, Recife, v. 10, n. 1.

SILVERMAN, Jr, S.; BECKS, H.; FARBER, S. M. The diagnostic value of intraoral cytology. **J. Dent. Res.**, Washington, v. 37, n.2, p. 195-205, Apr. 1958.

SILVERMAN, S. Jr.; GORSKY, M. Proliferative verrucous leucoplakia. A follow-up study of 54 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 84, n. 2, p. 154-157, Aug. 1984.

SMITH, C.; PINDBORG, J.J. **Histological grading of oral epithelial atypia by the use of photographic standars**. Copenhagen: World Health Organization's international reference centre for oral precancerous conditions. Departament of oral pathology, Royal Dental Colege, 1974.

TOMMASI, A F. **Diagnóstico em patologia bucal**. 2 ed. Curitiba: Pancast, 1989.

VAN DER WAAL, I. Diagnóstico y tratamiento de lesiones precancerosas. **F.D. I. WORLD**, London, v. 4, n.2, p. 6-9, mar./abr. 1995.

VAN DER WALL, I.; KWAST, W. A M. Premalignat and malignant disease of oral mucosas. In:__. **Oral pathology**. Chicago: Quintessence Books , 1986. Cap. 2, p. 51-56.

WOOD, M. W. et al. Accumulation of the p53 tumor-supressor gene product in oral leucoplakia. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, St. Louis, v. 11, n. 6, p. 758-763, Dec. 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition of leucoplakia and related lesions: an aid to atudies on oral precancer. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, St. Louis, v. 46, n. 4, p. 518-539, Oct. 1978.

Endereço para correspondência:

Prof.Pantelis Varvaki Rados
Rua ramiro barcelos, 2492/sala 503
Fone/fax: 3316-5011
Porto Alegre-RS-Brasil
pantelis@ufrgs.br