WLADIMIR GUSHIKEN DE CAMPOS

Tratamento das lesões leucoplásicas de mucosa oral com *laser* de CO₂

São Paulo

2020

WLADIMIR GUSHIKEN DE CAMPOS

Tratamento das lesões leucoplásicas de mucosa oral com *laser* de CO₂

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal para obter o título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Campos, Wladimir Gushiken de .

Tratamento das lesões leucoplásicas de mucosa oral com *laser* de CO₂/ Wladimir Gushiken de Campos; orientador Celso Augusto Lemos Júnior. -- São Paulo, 2020.

82 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Leucoplasia bucal. 2. Laser - tratamento. 3. Lasers de gás. I. Lemos Júnior, Celso Augusto. II. Título.

Campos WG. Tratamento das lesões leucoplásicas de mucosa oral com *laser* de CO₂. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 03/06/2020

Prof(a). Dr(a). Fábio de Abreu Alves

Instituição: Faculdade de Odontologia da USP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). André Caroli Rocha

Instituição: Hospital das Clínicas da FMUSP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Marcelo Minharro Cecchetti

Instituição: Hospital das Clínicas da FMUSP

Julgamento: Aprovado

*A minha família, em especial aos meus queridos pais Alice e Rui, por sempre terem
me proporcionado a oportunidade e apoio nos meus estudos*

A minha querida esposa Heloísa, pelo apoio e amor incondicionais

Aos meus irmãos, Vítor, Amanda e Guilherme, pela parceria e aprendizado conjuntos

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador ímpar, Prof. Dr. Celso Augusto Lemos por sua dedicação em todos esses anos, e pelo apoio oferecido que auxiliou no meu crescimento profissional e pessoal.

Agradeço imensamente o apoio, ensino e amizade de todos os professores doutores da disciplina de Estomatologia: Andréa Witzel, Camila de Barros Gallo, Fábio Abreu Alves e Norberto Nobuo Sugaya.

Aos colegas do Programa de Pós-graduação: Jun Ho Kim, Giovanna Florezi, Rosane Gallo, Andresa Gonçalves, André Camilo, Thais Gimenes, Wilber Bernaola, Samanta Vicente, Vinícius Teixeira, Fernanda Salineiro, Solange Velasco, Wellington Yanaguizawa e Bruno Marotta por todos os momentos de descontração e apoio, o que tornaram a realização do trabalho mais suave.

As queridas cirurgiãs-dentistas, que tanto me ajudaram na clínica de Estomatologia: Dani e Tamires.

A minha querida “irmã” Camilla Vieira Esteves, por todo o apoio oferecido e amizade.

Para Aparecida Ferreira Andrade (Cida), Laerte Zanon e Maria Cecília Forte Muni pela amizade e pela disponibilidade ímpar em ajudar.

Para a querida Nina, que se tornou uma grande amiga com o decorrer desses anos.

A Glauci e Vânia, do SDO/FOUSP, por sua disponibilidade em ajudar nos momentos finais deste trabalho.

A todos os voluntários, que acreditaram no projeto e se disponibilizaram, pois sem eles este trabalho não seria possível.

A todos os amigos, que incondicionalmente estiveram presentes em todos os momentos da minha vida, seja pessoalmente ou apenas com mensagens de apoio.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

A todos que me apoiaram a chegar até aqui.

“INSCRIÇÃO PARA UMA LAREIRA

A vida é um incêndio: nela
dançamos, salamandras mágicas
Que importa restarem cinzas
se a chama foi bela e alta?
Em meio aos toros que desabam,
cantemos a canção das chamas!

Cantemos a canção da vida,
na própria luz consumida...”

Mario Quintana

RESUMO

Campos WG. Tratamento das lesões leucoplásicas de mucosa oral com *laser* de CO₂ [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de odontologia; 2020. Versão Original.

A leucoplasia oral é uma lesão potencialmente malignizável, sendo definida como uma placa branca, que não pode ser diagnosticada como outra doença ou distúrbio conhecido, ou que não possui risco aumentado de transformação maligniza. O objetivo do presente estudo foi avaliar os resultados do tratamento com *laser* de CO₂ em uma coorte bem definida de pacientes com leucoplasia oral, bem como identificar a ocorrência de desfechos clínicos de recidivas, resolução ou malignização após o tratamento. Adicionalmente, realizamos estudo com exames complementares de cromoscopia e luminescência na identificação de displasias orais. O grupo consistiu de 37 pacientes. Além disso os resultados pós-tratamento foram documentados com fotografias. O período médio de acompanhamento foi de 36 meses (variação de 6 a 239 meses). Em 13/37 pacientes houve recorrência entre 6 e 93 meses (média de 38,2 meses). Em 8/37 pacientes, houve transformação maligna, ocorrendo em um período médio de 50,6 meses. Quanto maior o tempo pós-operatório, maior a probabilidade de ocorrência de malignização ou recorrência. O seguimento dos pacientes diagnosticados com leucoplasias orais é mandatório.

Palavras-chaves: Leucoplasia. Leucoplasia Oral. *Lasers*. *Lasers* de Gás.

ABSTRACT

Campos WG. Treatment of leukoplastic lesions of the oral mucosa with CO₂ laser [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de odontologia; 2020. Versão Original.

Oral leukoplakia is a potentially malignant lesion, defined as a white plaque, which cannot be diagnosed as another known disease or disorder, which has no increased risk of malignant transformation. The aim of the present study was to evaluate the results of CO₂ laser treatment in a well-defined cohort of patients with oral leukoplakia, as to identify the occurrence of clinical outcomes of relapse, resolution or malignancy after treatment. Additionally, we carried out a study with complementary chromoscopy and luminescence tests to identify oral dysplasias. The group consisted of 37 patients. In addition, post-treatment results were documented with photographs. The average follow-up period was 36 months (range, 6 to 239 months). In 13/37 patients there was recurrence between 6 and 93 months (mean 38.2 months). In 8/37 patients, there was a malignant transformation, occurring in an average period of 50.6 months. The longer the postoperative time, the greater the likelihood of malignancy or recurrence. Follow-up of patients diagnosed with oral leukoplakias is mandatory.

Keywords: Leukoplakia. Oral leukoplakia. Lasers. Gas lasers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Leucoplasia não-homogênea em bordo lateral de língua.....	27
Figura 2.2 – Leucoplasia homogênea em rebordo alveolar maxilar.....	28
Figura 2.3 – LVP extensa acometendo maxila.....	29
Figura 2.4 – Aparelho de <i>laser</i> de CO ₂ . Vista frontal.....	32
Figura 2.5 – Retenção positiva focal do azul de toluidina em bordo lateral de língua.....	34
Figura 2.6 – Exame de luminescência com <i>VELScope</i> ®. Nota-se perda de fluorescência em bordo lateral de língua.....	35
Figura 4.1 – Técnica de cromoscopia com corante azul de toluidina. Nota-se retenção positiva do corante.....	41
Figura 4.2 – Técnica de luminescência com <i>VELScope</i> ®. Nota-se perda de fluorescência em bordo lateral de língua.....	42
Figura 4.3 – Técnica de biópsia incisional realizada em bordo lateral de língua.....	42
Figura 4.4 – Técnica do <i>laser</i> de CO ₂ . A) Leucoplasia em bordo lateral de língua B) Demarcação da lesão C) Excisão total da lesão D) Cicatrização total após 30 dias.....	43
Figura 5.1 – Curva de Kaplan-Meier para os desfechos clínicos (recorrência ou malignização).....	49

Figura 5.2 – Curva de Kaplan-Meier para o desfecho de recorrência isoladamente.....50

Figura 5.3 – Curva de Kaplan-Meier para o desfecho de malignização isoladamente.....51

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Principais possíveis fatores de risco para malignização.....	28
Tabela 5.1 – Idade, hábitos de risco (fumo e álcool) e etnia de acordo com o sexo dos pacientes diagnosticados com leucoplasias orais.....	45
Tabela 5.2 – Características clínicas e localização das leucoplasias orais (n = 37).....	46
Tabela 5.3 – Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com leucoplasia oral e tratados com <i>laser</i> de CO ₂ , com seus respectivos desfechos clínicos.....	48
Tabela 5.4 – Análise de regressão de Cox para ocorrência de desfechos clínicos (recorrência e malignização).....	52
Tabela 5.5 – Análise de regressão de Cox para ocorrência de desfechos clínicos (recorrência e malignização) em relação ao tempo pós-operatório.....	53
Tabela 5.6 - Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes examinados por cromoscopia.....	54
Tabela 5.7 – Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes examinados por luminescência.....	55
Tabela 6.1 – Tabela comparativa entre estudos de tratamento de leucoplasias orais com <i>laser</i> de Co ₂	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DNA	deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
FOUSP	faculdade de odontologia da universidade de são paulo
HPV	human papilloma virus (papiloma virus humano)
LVP	leucoplasia verrucosa proliferativa
Mm	milímetro
Nn	nanômetro
PA	Pará
RNA	ribonucleic acid (ácido ribonucleico)
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	REVISÃO DE LITERATURA	25
3	PROPOSIÇÃO.....	37
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
5	RESULTADOS	45
6	DISCUSSÃO.....	57
7	CONCLUSÕES.....	65
	REFERÊNCIAS	67
	ANEXOS.....	73

1 INTRODUÇÃO

Leucoplasia é uma lesão oral relativamente comum que, em uma pequeno número de pessoas, precede o desenvolvimento de câncer oral. A maioria das leucoplasias são assintomáticas¹.

Desde 1970, os estudos mostraram que o *laser* de CO₂ é um instrumento eficaz para o tratamento de lesões potencialmente malignas da mucosa oral. Os tecidos moles podem ser removidos por ablação superficial com dano térmico mínimo aos tecidos adjacentes, o que resulta em mínima tendência a cicatriz e pouca dor pós-operatória e edema².

Vários estudos têm sido realizados ao longo dos anos para determinar a confiabilidade in vivo da coloração com azul de toluidina em termos de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo em leucoplasias orais³.

O objetivo do estudo é avaliar o uso de *laser* CO₂ para tratamento de lesões leucoplásicas da mucosa oral, avaliados pelo exame de cromoscopia e luminescência, associando os achados ao comportamento clínico da lesão e ao resultado terapêutico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão de literatura será dividida em quatro tópicos, sendo o primeiro a descrição da leucoplasia oral, sua incidência e prevalência, causas, características clínicas e potencial de malignização, tratamento e prognóstico; o segundo será uma revisão do *laser* de CO₂; o terceiro será uma revisão da técnica de cromoscopia; e o quarto e último tópico, será uma revisão da técnica de luminescência.

2.1 LEUCOPLASIA ORAL

A leucoplasia oral é definida pela Organização Mundial de Saúde como “placas brancas de risco questionável, excluindo-se outras doenças ou distúrbios conhecidos que não acarretam um risco aumentado de transformação maligna.”⁴

É uma denominação utilizada na prática clínica, quando foi excluída qualquer outra lesão que pudesse apresentar coloração esbranquiçada. Como exemplos, podemos citar a queratose friccional, líquen plano, *morsicatio buccarum*, reações liquenóides, nevo branco esponjoso e leucoedema. O termo leucoplasia não está relacionado, portanto, com um tipo específico de alteração histopatológica, sim com o aspecto clínico da lesão.¹

2.1.1 Incidência e prevalência

A leucoplasia é a lesão oral mais comum dentre as potencialmente malignizáveis⁵, com prevalência na população de menos de 1% até 5%.⁶⁻¹⁰ Uma revisão sistemática recente, descreveu uma prevalência de 2,60% e uma incidência variando de 6,2 a 29,1 a cada 100.000.¹¹

As taxas de transformação maligna descritas na literatura das leucoplasias variam de 0,13 a 34%. Estes valores sugerem que o número global de casos de câncer oral possam provavelmente ser subnotificados, especialmente nos países em desenvolvimento.^{5,11}

Devido ao alto risco de malignização, a realização de biópsia incisional representativa da lesão é mandatória, com análise histopatológica, afim de se avaliar potenciais alterações displásicas ou neoplásicas.

2.1.2 Causas

Embora não possuam uma causa bem estabelecida, existem várias hipóteses como causa das leucoplasias, tais como: consumo de tabaco, álcool, betel, e trauma; embora várias leucoplasias sejam classificadas como idiopáticas.⁵

A leucoplasia oral é seis vezes mais prevalente em fumantes. A frequência de aparecimento das leucoplasias está diretamente relacionada com a quantidade de tabaco utilizado.¹²

O consumo de álcool foi associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de leucoplasias, independentemente do tipo de bebida ou padrão de consumo. A diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas têm o potencial de reduzir a frequência das lesões leucoplásicas.¹³

Não foi demonstrada relação entre infecção por HPV e uma variante clínica de leucoplasia oral, embora em pacientes diagnosticados com leucoplasia oral a presença de infecção por HPV seja mais comum que em pacientes saudáveis.¹⁴

Lesões de origem traumática, tais como linha alba, queratose friccional ou *morsicatio buccarum*, podem se assemelhar clinicamente à leucoplasia, normalmente decorrem de uma reação hiperplásica a trauma mecânico regional, na maioria dos casos ocorre a involução após a remoção do trauma causador. Devem, portanto, ser diferenciadas das lesões orais potencialmente malignizáveis, não sendo classificadas do mesmo modo.¹⁵

2.1.3 Características clínicas e potencial de malignização

As leucoplasias podem ser classificadas em: leucoplasia não-homogênea, sendo uma lesão branca e/ou vermelha (eritroleucoplasia), com textura irregular em sua extensão (Figura 2.1); e leucoplasia homogênea, podendo ter irregularidades superficiais, mas com textura regular em toda sua

extensão (Figura 2.2). Em ambos os grupos, alterações histopatológicas diversas podem ser diagnosticadas: displasia epitelial leve, moderada ou intensa, hiperqueratose, ortoqueratose, paraqueratose e carcinoma *in situ*.¹

Figura 2.1 – Leucoplasia não-homogênea em bordo lateral de língua

Fonte: elaborada pelo autor.

Comparativamente, as lesões não-homogêneas possuem maior potencial de malignização em relação às leucoplasias homogêneas, possuindo um risco sete vezes maior de malignização. Adicionalmente, lesões maiores que 200 mm² são 5,4 vezes mais propensas à malignização que lesões menores.¹⁶

Outros fatores de risco para a malignização dessas lesões são: localização da lesão em bordo lateral, superfície ventral da língua e assoalho da boca. O sexo feminino é mais afetado que o masculino.¹⁶ Os principais possíveis fatores de risco para a malignização de lesões são descritos na tabela 2.1.

Figura 2.2 – Leucoplasia homogênea em rebordo alveolar maxilar

Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 2.1 – Principais possíveis fatores de risco para malignização

Menor risco	Maior risco
Leucoplasia homogênea	Leucoplasia não-homogênea
Lesão menor que 200 mm ²	Lesão maior que 200 mm ²
Localização em dorso lingual, mucosa jugal, palato, gengiva e lábio	Localização em assoalho bucal, bordo lateral e superfície ventral lingual
Homens	Mulheres
Jovens	Idosos
Lesões únicas	Múltiplas lesões

Fonte: elaborada pelo autor.

*Tamanho da lesão é calculado multiplicando-se a altura pelo comprimento da lesão

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma variante de alto risco para malignização, iniciando como uma lesão simples, que cresce lentamente, e possui uma tendência à disseminação pela mucosa oral, tornando-se

multifocal. Com o tempo, áreas exofíticas, verruciformes e/ou eritroplásicas se desenvolvem (Figura 2.3). A LVP é resistente a tentativas de tratamento clínico, com recidivas frequentes (87%) e taxas de malignização que podem chegar a 74%.^{17,18}

Figura 2.3 – LVP extensa acometendo maxila

Fonte: elaborada pelo autor.

Leucoplasias orais com graus distintos de displasia podem apresentar diferentes riscos de malignização. Alguns consideram que quanto maior o grau de alteração displásica, maior a chance da leucoplasia sofrer transformação maligna¹⁹, enquanto outros afirmam que não necessariamente quanto maior o grau de displasia epitelial, maior o risco de malignização da leucoplasia.¹⁶

Embora a leucoplasia não esteja relacionada com um diagnóstico específico de alteração histopatológica, a principal indicação para que seja realizado acompanhamento rigoroso do paciente, baseia-se na característica potencialmente malignizável da lesão; apresentando “um tecido morfológicamente alterado em que o câncer é mais provável de ocorrer do que em sua contraparte aparentemente normal.”²⁰

2.1.4 Tratamento e prognóstico

As leucoplasias orais geralmente são assintomáticas, não apresentando sinais e sintomas significativos, e o risco para a transformação maligna da lesão é relativamente baixo, portanto, o acompanhamento com biópsias repetidas quando necessário, também é considerado uma opção terapêutica. Portanto, caso se opte pelo tratamento da lesão, de forma conjunta pelo profissional e pelo paciente, o tratamento deve possuir poucos efeitos colaterais.¹

Como dito anteriormente, a realização da biópsia incisional representativa e posterior análise histopatológica é mandatória, devendo ser realizada antes de qualquer tratamento ser instituído. Leucoplasias que não apresentam displasias, frequentemente não são excisadas; sugerindo um acompanhamento clínico semestral destes pacientes, afim de se identificar uma eventual progressão da lesão para displasias epiteliais. Diante de qualquer alteração clínica que sugira aumento de gravidade, novas biópsias incisoriais devem ser realizadas. Técnicas diagnósticas auxiliares, tais como a utilização de azul de toluidina a 1% podem ser utilizadas no rastreamento de áreas suspeitas.¹

Embora não existam evidências científicas suficientes de que o tratamento das leucoplasias orais possa prevenir a transformação maligna, é aconselhável tratar a leucoplasia oral com ou sem displasia, na tentativa de se diminuir a chance de transformação maligna da lesão²¹. Evitar a malignização da lesão é de extrema importância, visto que na maioria dos países, as taxas de sobrevida em cinco anos para os cânceres de língua, cavidade oral e orofaringe são de cerca de 50%; mesmo os pacientes tratados com sucesso tem de lidar com as sequelas importantes geradas pelos efeitos colaterais do tratamento, podendo afetar a aparência e função do paciente de forma considerável.²²

Muitos métodos de tratamento têm sido propostos com a intenção de se evitar a transformação maligna e promover resolução tanto clínica quanto histológica das lesões²³, tais como: cirurgia convencional, eletrocirurgia, criocirurgia, agentes tópicos (bleomicina e vitamina A), agentes sistêmicos (b-caroteno, licopeno e retinóides), interrupção das atividades de risco (tabagismo

e álcool), *laser* de CO₂, terapia fotodinâmica ou nenhuma intervenção, com vigilância rigorosa ^{1,21}. Estes modos de tratamento resultam em altas taxas de recorrência: 10-35% após cirurgia convencional com bisturi, 40-60% com administração de corticóides e / ou vitamina A, C e E, 68% com administração de bleomicina e 30% com criocirurgia. A remoção da leucoplasia por cirurgia tradicional ou uso de *laser* de CO₂ é a terapia mais frequentemente recomendada. ²⁴

Uma revisão sistemática de 2016 avaliou as intervenções realizadas no tratamento da leucoplasia oral, com intuito de se prevenir o câncer oral. Atualmente, não existe evidência científica que suporte um tratamento eficaz na prevenção do desenvolvimento do câncer oral. ¹

2.2 LASER DE CO₂

O *laser* é um feixe de luz monocromático, colimado, coerente e intenso, produzido pela emissão estimulada de radiação de uma fonte de luz. Os *lasers* são classificados de acordo com seu meio ativo, como gás, líquido, sólido e semicondutor, que identifica e distingue o tipo de feixe de *laser* emitido. ^{25,26} Vários tipos de feixes de *laser* foram desenvolvidos desde que o *laser* de rubi foi clinicamente utilizado para tratamento de lesões de pele. ²⁷

A cirurgia a *laser* tem sido amplamente utilizada em vários campos desde que o *laser* de CO₂ foi desenvolvido em 1965. Geralmente tem sido utilizado em otorrinolaringologia, ginecologia, neurocirurgia e em cirurgia oral ²⁵. O *laser* de CO₂ possui comprimento de onda de 10.600 nanômetros, sendo amplamente utilizado no tratamento de patologias benignas de tecido mole intraoral, tais como fibromas, papilomas, mucocelos, malformações vasculares, aumento gengival e úlceras aftosas ^{2,28}, bem como lesões potencialmente malignas, tais como a leucoplasia ²⁵ (Figura 2.4).

O *laser* de CO₂ é um instrumento eficaz para o tratamento de lesões leucoplásicas da mucosa oral. As lesões podem ser removidas por ablação superficial com dano térmico mínimo aos tecidos adjacentes, o que resulta em mínima tendência a cicatriz e pouca dor pós-operatória e edema ^{2,25,29}. É uma técnica eficaz, estando associada a taxas de recorrência inferiores a 10% em 282 leucoplasias orais tratadas ao longo de 5 a 168 meses. ³⁰

Figura 2.4 – Aparelho de *laser* de CO₂. Vista frontal

Fonte: elaborada pelo autor.

Em uma pesquisa, autores³¹ trataram 65 pacientes diagnosticados com leucoplasia oral com uso do *laser* de CO₂. Em 29 pacientes o diagnóstico inicial foi de displasia moderada e em 21 pacientes, o diagnóstico inicial foi de hiperplasia sem displasia. A taxa de recorrência e de transformação maligna foi 33.8% e 15.4%, respectivamente.

No entanto, a vaporização dos tecidos com o *laser* de CO₂ não é minimamente invasiva. Histologicamente, a energia térmica do *laser* carboniza partes superficiais do epitélio, resultando no atraso da reepitelização por mais de 2 semanas. Por vezes, a total cicatrização da área operada pode demorar até 30 dias.³¹

2.3 CROMOSCOPIA

O azul de toluidina é um corante metacromático acidofílico que pigmenta seletivamente componentes de tecido ácido (sulfatos, carboxilatos e radicais fosfato). Possui afinidade por ácidos nucleicos e, portanto, se liga ao material nuclear dos tecidos com alto conteúdo de DNA e RNA. Ao exame clínico, áreas com retenção do corante possuem, portanto, maior divisão celular³² (Figura 2.5).

Pesquisadores³³ avaliaram a eficácia do azul de toluidina a 1% na identificação de neoplasias orais e lesões potencialmente malignizáveis em um grupo de pacientes asiáticos (n = 102) com lesões e condições da mucosa oral não diagnosticada (n = 145). Dezoito carcinomas orais retiveram o corante e não havendo falsos negativos, obtendo-se uma sensibilidade de 100%. Oito das 39 displasias epiteliais orais eram negativas, dando uma taxa de falso negativo de 20,5% e uma sensibilidade de 79,5% para displasias epiteliais orais. A especificidade da técnica foi baixa (62%). Cinco lesões displásicas foram detectadas apenas pelo azul de toluidina, sugerindo que o método é valioso para a vigilância de indivíduos de alto risco devido a sua notável sensibilidade na detecção de carcinomas orais.

Autores³⁴, em 2005, estudaram a utilização do azul de toluidina para identificação de lesões potencialmente malignizáveis. Significativamente, foi observado um aumento de 6 vezes no risco de câncer para lesões positivas ao teste de azul de toluidina, com retenção positiva do corante presente em 12 das 15 lesões que posteriormente evoluíram para câncer (P = 0,0008). Essa associação da coloração do azul de toluidina com fatores de risco e resultado foi evidente mesmo quando a análise foi restrita a lesões potencialmente malignizáveis com displasia de baixo grau ou sem displasia.³⁴

Importante salientar, que embora seja uma técnica eficaz no rastreamento de lesões potencialmente malignizáveis, a avaliação clínica baseada em exame oral cuidadoso é o procedimento mais crítico e importante, com a coloração com azul de toluidina sendo utilizada como método diagnóstico auxiliar.³⁵

Figura 2.5 – Retenção positiva focal do azul de toluidina em bordo lateral de língua

Fonte: elaborada pelo autor.

2.4 LUMINESCÊNCIA

O *VELScope®* (Apteryx Imaging, Canadá), acrônimo em inglês de Visually Enhanced Lesion Scope, é um dispositivo portátil simples não invasivo, que permite visualização direta de alterações à fluorescência de tecidos e é comercializado como um dispositivo de rastreio para o câncer oral.^{36,37}

O dispositivo produz uma luz azul de excitação, com comprimento de onda entre 400 a 460 nm, que excita a fluorescência verde de fluoróforos endógenos no tecido oral³⁶. Alterações ópticas revelam alterações metabólicas, bioquímicas e fornece informação estrutural sobre as células da mucosa, além de mapear a cancerização de campos³⁸. A mucosa oral normal emite um verde pálido auto fluorescente, retendo, portanto, a fluorescência. Já o tecido anormal apresenta perda de autofluorescência, aparecendo ao exame com tonalidade escura³⁷ (Figura 2.6).

Figura 2.6 – Exame de luminescência com VELScope®. Nota-se perda de fluorescência em bordo lateral de língua

Fonte: elaborada pelo autor.

Em 2011, pesquisadores³⁹, avaliaram 126 pacientes, 70 homens e 56 mulheres (idade média 58.5 ± 11.9 anos) com lesões leuco/eritroplásicas da cavidade oral. Após a avaliação com o VELScope®, foram submetidos à biópsia incisional e análise histopatológica da lesão. Setenta pacientes apresentavam leucoplasia oral/eritroplasias, 32 apresentavam líquen plano oral, 9 candidíase crônica hiperplásica, 13 queratose friccional e 2 fibrose submucosa oral. Das 126 lesões, 105 (83%) apresentaram perda de fluorescência. Após a biópsia, 44 apresentaram displasia epitelial oral (29 leve, 8 moderada e 7 grave). A sensibilidade e especificidade do exame para a detecção de uma lesão displásica foram de 84,1% e 15,3%, respectivamente.

Outros autores³⁶, em 2012, avaliaram 112 pacientes com lesões potencialmente malignizáveis. Após o exame com o VELScope®, as lesões foram submetidas à biópsia incisional e análise histopatológica, estabelecendo o diagnóstico definitivo. O VELScope® melhorou a visualização de 41 lesões e ajudou a detectar 5 lesões não detectadas clinicamente. A análise com a

luminescência possuiu uma sensibilidade de 30% e uma especificidade de 63%. Sua acurácia na identificação de lesões displásicas foi de 55%.

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar a efetividade do uso do *laser* de CO₂ para tratamento de lesões leucoplásicas da mucosa oral, associando os achados ao comportamento clínico da lesão e ao resultado terapêutico através dos seguintes itens:

- 1) Realizar uma análise das características clínicas e demográficas dos pacientes tratados.
- 2) Avaliar o *laser* de CO₂ para o tratamento das lesões leucoplásicas orais, bem como a identificação das lesões pelos exames complementares de luminescência e cromoscopia.
- 3) Avaliar o índice de recorrência e potencial de malignização das leucoplasias orais.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

Nesta sessão será abordado os aspectos éticos, casuística e a metodologia utilizada neste estudo.

4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo deste estudo foi submetido e devidamente aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa com Seres Humanos da FOUSP (3.239.256) (Anexo A). Os voluntários participaram após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo B).

4.2 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES DA PESQUISA

Este estudo teve o desenho observacional, retrospectivo. Foram avaliados os prontuários de pacientes com diagnóstico de leucoplasia confirmado por análise histopatológica, que foram tratados com *laser* de CO₂, no ambulatório da Disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, entre 2006 e 2019.

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos, acima dos 18 anos de idade, com diagnóstico de leucoplasia oral confirmado por análise anatomopatológica, tratados com *laser* de CO₂ e com mínimo de 6 meses de acompanhamento pós-operatório.

4.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes abaixo dos 18 anos de idade, sem condições clínicas para ser submetido ao tratamento da leucoplasia oral com *laser* de CO₂ ou com dados incompletos/faltantes em seu prontuário.

4.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através da análise de prontuário clínico dos pacientes diagnosticados com leucoplasias orais na Disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, contendo informações demográficas e clínicas tais como: sexo, idade, evolução, recorrência da lesão e malignização da lesão.

Após anamnese, exame clínico, estabelecimento de diagnóstico diferencial e assinatura do TCLE, os pacientes que possuíam lesões leucoplásicas em cavidade oral foram preparados para a realização do exame de cromoscopia, pela coloração com azul de toluidina. O paciente foi submetido à biópsia incisional e posteriormente, após avaliação do resultado anatomopatológico, a remoção cirúrgica da lesão com *laser* de CO₂ foi realizada. Os pacientes foram submetidos aos exames complementares de luminescência e cromoscopia a partir de 2014, quando instituiu-se esta conduta nos casos em tratamento. A sequência clínica utilizada no tratamento dos pacientes foram as que seguem.

4.3.1 Técnica de cromoscopia

O exame de cromoscopia foi realizado com o auxílio do corante de azul de toluidina. O paciente então realizou dois bochechos vigorosos com água filtrada por 20 segundos cada, para remoção de debris, em seguida foi instituído o embrocamento da lesão com solução de ácido acético a 1% manipulado por 20 segundos com auxílio de pinça clínica e algodão, para remoção de saliva. Foi então aplicado o azul de toluidina 1% com auxílio de microaplicador (Microbrush®), por 20 segundos. Foram realizadas duas lavagens com ácido acético a 1% para reduzir a retenção mecânica e um bochecho com água, e logo após, o registro fotográfico da lesão (Figura 4.1).

4.3.2 Técnica de luminescência

O paciente foi conduzido a uma sala com pouca iluminação, onde se realizou o exame da lesão pela luminescência (VELScope®, Apteryx Imaging,

Canadá). Foi analisado a localização, aspecto da lesão e regiões que apresentaram perda de fluorescência. As capturas das imagens foram realizadas com máquina fotográfica da Disciplina de Estomatologia Clínica da FOUSP (Figura 4.2).

Figura 4.1 – Técnica de cromoscopia com corante azul de toluidina. Nota-se retenção positiva do corante

Fonte: elaborada pelo autor.

4.3.3 Biópsia incisional

O paciente foi orientado a realizar bochecho com 15 ml de clorexidina a 0,12% por um minuto, e então submetido à anestesia local (auxílio de seringa carpule e agulha fina) para realização da biópsia incisional, utilizando a técnica de fuso com bisturi e lâmina 15, com posterior sutura com fio de seda 4.0. O tecido removido foi encaminhado à disciplina de Patologia da FOUSP para análise histopatológica. Em caso de intercorrência, o paciente foi orientado a entrar em contato via telefone com a equipe de pesquisa para atendimento de urgência (Figura 4.3).

Figura 4.2 – Técnica de luminescência com *VELScope®*. Nota-se perda de fluorescência em bordo lateral de língua

Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 4.3 – Técnica de biópsia incisional realizada em bordo lateral de língua

Fonte: elaborada pelo autor.

4.3.4 Técnica do *laser* de CO₂

Após análise do resultado histopatológico, em casos com ausência de malignidade, a lesão foi demarcada, incluindo 3–5 mm de mucosa clinicamente normal perifericamente à lesão. Após a delimitação da lesão, com auxílio de pinça clínica, as lesões foram tracionadas e incisadas em sua base, sendo realizada a remoção total da lesão com o *laser* de CO₂ (UM-L30, Union Medical Engeneering Co, EUA; 10.600 nm, 5-10 W em modo contínuo) a uma profundidade de 4 a 5 mm; conforme a técnica descrita por Vedtofte et al.⁴⁰ A região cirúrgica foi deixada exposta à cavidade oral, com a reparação da ferida cirúrgica ocorrendo por segunda intenção (Figura 4.4).

O paciente foi medicado com analgésicos e orientado quanto aos cuidados locais, seguindo em acompanhamento para avaliação pós-operatória.

Figura 4.4 – Técnica do *laser* de CO₂. A) Leucoplasia em bordo lateral de língua B) Demarcação da lesão C) Excisão total da lesão D) Cicatrização total após 30 dias

Fonte: elaborada pelo autor.

4.3.5 Desfechos clínicos pós-operatórios dos pacientes

Os desfechos clínicos analisados foram: resolução, recorrência e malignização.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores mínimo, máximo e médio das variáveis contínuas foram calculados. As relações estatisticamente significantes foram testadas com a análise de Cox. Foram registradas as variáveis clínicas e histopatológicas, idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool, homogeneidade da lesão, grau de displasia, tamanho da lesão (se maior ou menor que 200 mm²), localização, luminescência e cromoscopia. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes se o valor de $P < 0,05$. Para analisar a transformação maligna e recorrência da leucoplasia oral, uma curva de sobrevida foi realizada de acordo com o método de Kaplan-Meier. Para todas as análises estatísticas, foi utilizado o BioEstat 5.3 para Windows (Instituto Mamirauá, Belém, PA, Brasil).

5 RESULTADOS

Essa sessão será destinada aos resultados encontrados.

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS

A amostra deste estudo consistiu de 37 pacientes diagnosticados com leucoplasia oral e tratados com *laser* de CO₂, sendo 23 do sexo feminino – idade média de 64,69 anos (variação, 35-88 anos) - e 14 do sexo masculino, idade média de 58,35 anos (variação, 18-80 anos), de uma população de 227 pacientes diagnosticados com leucoplasia oral no ambulatório da Disciplina de Estomatologia Clínica. Foram excluídos do estudo 13 pacientes: 3 por dados incompletos no prontuário e 10 por tempo de acompanhamento inferior a 6 meses.

Consumo habitual de tabaco foi relatado por 13 pacientes (35%), sendo 7 homens e 6 mulheres; enquanto o consumo de álcool foi relatado por 9 pacientes (24%), sendo 5 homens e 4 mulheres (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 – Idade, hábitos de risco (fumo e álcool) e etnia de acordo com o sexo dos pacientes diagnosticados com leucoplasias orais

	Homens	Mulheres
Idade		
< 30 anos	1	0
> 30 anos e < 60 anos	7	10
> 60 anos	6	13
Tabagismo		
Sim	7	6
Não	7	17
Álcool		
Sim	5	4
Não	9	19
Etnia		
Leucoderma	12	16
Melanoderma	2	5
Xantoderma	0	2

Fonte: elaborada pelo autor.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LEUCOPLASIAS ORAIS

A localização das lesões, características clínicas e tamanho (se $> 200 \text{ mm}^2$) estão detalhadas na tabela 5.2. A característica clínica mais prevalente nas leucoplasias orais foi a não-homogênea (22/37; 59,45%), a maioria das lesões possuía mais de 200 mm^2 (26/37; 70,27%), e as localizações mais afetadas foram: bordo de língua (10/37; 27,02%), mucosa jugal (7/37; 18,91%) e múltiplos sítios (7/37; 18,91%).

Tabela 5.2 – Características clínicas e localização das leucoplasias orais (n = 37)

Localização	Característica clínica		$> 200 \text{ mm}^2$		Número de lesões		
	Homogêneo	Não-homogêneo	Não	Sim	Uma	Duas	Múltiplas
Assoalho Bucal	1	2	0	3	2	1	0
Bordo de língua	4	6	1	9	8	1	1
Dorso lingual	1	1	1	1	0	0	2
Mucosa jugal	4	3	4	3	5	0	2
Múltiplos sítios*	2	4	1	5	0	0	6
Palato duro	1	0	1	0	1	0	0
Palato mole	0	1	0	1	1	0	0
Rebordo alv inf e geng	1	3	1	3	2	0	2
Rebordo alv sup e geng	1	2	2	1	3	0	0
Subtotal	15	22	11	26	22	2	13

Fonte: elaborada pelo autor.

Rebordo alv inf e geng = Rebordo alveolar inferior e gengiva

Rebordo alv sup e geng = Rebordo alveolar superior e gengiva

* foram considerados múltiplos sítios, três ou mais localidades acometidas

5.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO COM *LASER* DE CO_2

Um total de 37 lesões foram tratadas com *laser* de CO_2 . O tempo médio de acompanhamento pós-operatório dos pacientes foi de 36 meses (variação, 6-239 meses). Nenhuma intercorrência foi relatada nos casos tratados.

O período médio para reparação completa da ferida cirúrgica por reepitelização após o tratamento cirúrgico foi entre 4 a 5 semanas. Todos os pacientes foram tratados por operadores treinados, utilizando o mesmo

equipamento (UM-L30, Union Medical Engeneering Co, EUA; 10.600 nm, 5-10 W em modo contínuo).

5.4 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

A análise histopatológica inicial das biópsias realizadas nas leucoplasias orais apontou a presença de displasia epitelial (29/37; 78,37%), sendo 10 com displasia leve (27%), 8 com displasia moderada (21,6%) e 11 com displasia intensa (29,7%). Os dados são mostrados na tabela 5.3.

5.5 DESFECHOS CLÍNICOS PÓS-OPERATÓRIOS

Após o tratamento com o *laser* de CO₂, os pacientes seguiram em acompanhamento pós-operatório. Foram analisados como desfechos clínicos: malignização, recorrência e resolução da lesão. Dos pacientes tratados, 8 sofreram malignização (21,6%); desfechos de recorrência ocorreram em 13 pacientes (35,1%); e resolução da lesão ocorreu em 16 pacientes (43.2%).

Nas lesões em que houve malignização, esta ocorreu, em média, decorridos 50,6 meses após o tratamento da lesão inicial. Detalhamento dos casos, com o diagnóstico histopatológico inicial e desfechos clínicos são mostrados na tabela 5.3.

5.5.1 Curva de Kaplan-Meier e análise de Cox

A curva de Kaplan-Meier (análise de sobrevida) nos mostra que a probabilidade dos pacientes tratados não possuírem nenhum desfecho clínico de malignização ou recorrência após 50 meses de pós-operatório foi de aproximadamente 62% (Figura 5.1). Analisando somente o desfecho de recorrência, a probabilidade de não possuir nenhuma recorrência após 50 meses de pós-operatório foi de aproximadamente 76% (Figura 5.2), e para o desfecho de malignização, a probabilidade de estar livre de malignizações após 50 meses de acompanhamento, é de aproximadamente 87% (Figura 5.3).

Tabela 5.3 – Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes diagnosticados com leucoplasia oral e tratados com *laser* de CO₂, com seus respectivos desfechos clínicos

Grau de displasia	Sexo*	Idade	Localização	Tempo**	Desfecho
Intensa	M	58	Assoalho bucal	144	Malignização
Intensa	F	35	Bordo lateral de língua	9	Malignização
Intensa	M	52	Bordo lateral de língua	14	Malignização
Intensa	M	71	Bordo lateral de língua	52	Malignização
Intensa	M	52	Bordo lateral de língua	64	Malignização
Intensa	M	64	Mucosa jugal	24	Malignização
Moderada	F	82	Múltiplos sítios	92	Malignização
Sem displasia	F	72	Múltiplos sítios	6	Malignização
Intensa	F	80	Bordo lateral de língua	85	Recorrência
Intensa	F	57	Bordo lateral de língua	15	Recorrência
Intensa	F	66	Múltiplos sítios	37	Recorrência
Leve	M	18	Dorso lingual	16	Recorrência
Leve	F	58	Mucosa jugal	78	Recorrência
Moderada	M	54	Bordo lateral de língua	93	Recorrência
Moderada	F	78	Mucosa jugal	25	Recorrência
Moderada	F	72	Múltiplos sítios	6	Recorrência
Moderada	M	66	Múltiplos sítios	30	Recorrência
Sem displasia	F	84	Mucosa jugal	7	Recorrência
Sem displasia	F	52	Rebordo alveolar mandibular e gengiva	59	Recorrência
Sem displasia	F	88	Rebordo alveolar maxilar e gengiva	26	Recorrência
Sem displasia	F	77	Rebordo alveolar maxilar e gengiva	20	Recorrência
Intensa	F	56	Bordo lateral de língua	14	Resolução
Intensa	F	76	Múltiplos sítios	6	Resolução
Leve	M	57	Assoalho bucal	75	Resolução
Leve	F	77	Bordo lateral de língua	6	Resolução
Leve	F	45	Bordo lateral de língua	8	Resolução
Leve	F	42	Mucosa jugal	16	Resolução
Leve	M	57	Mucosa jugal	6	Resolução
Leve	M	65	Mucosa jugal	239	Resolução
Leve	M	84	Palato mole	6	Resolução
Leve	F	65	Rebordo alveolar maxilar e gengiva	6	Resolução
Moderada	F	41	Assoalho bucal	6	Resolução
Moderada	M	80	Dorso lingual	6	Resolução
Moderada	M	63	Rebordo alveolar mandibular e gengiva	12	Resolução
Sem displasia	F	60	Múltiplos sítios	28	Resolução
Sem displasia	F	65	Palato duro	9	Resolução
Sem displasia	F	60	Rebordo alveolar mandibular e gengiva	6	Resolução

Fonte: elaborada pelo autor.

* F: feminino / M: masculino

** Tempo de acompanhamento até o desfecho, em meses

Figura 5.1 – Curva de Kaplan-Meier para os desfechos clínicos (recorrência ou malignização)

Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 5.2 – Curva de Kaplan-Meier para o desfecho de recorrência isoladamente

Fonte: elaborada pelo autor.

Figura 5.3 – Curva de Kaplan-Meier para o desfecho de malignização isoladamente

Fonte: elaborada pelo autor.

O resultado da análise de regressão de Cox (Tabela 5.4) para os fatores analisados (idade, sexo, etilismo, tabagismo, superfície da lesão e se maior que 200 mm²) não influenciaram em significância estatística como fatores de risco para ocorrência de desfechos clínicos ($p > 0,05$).

Tabela 5.4 – Análise de regressão de Cox para ocorrência de desfechos clínicos (recorrência e malignização)

Variáveis	Taxa de risco	p-valor	IC 95%
Idade	0.987	0.4868	0.9513 - 1.0241
Sexo	0.339	0.1061	0.0913 - 1.2590
Álcool	0.2914	0.1255	0.0602 - 1.4112
Tabagismo	2.6572	0.1409	0.7235 - 9.7584
Superfície da lesão*	2.2984	0.1591	0.7217 - 7.3200
Lesão maior que 200 mm ²	0.5081	0.2997	0.1413 - 1.8265

Fonte: elaborada pelo autor.

*Homogênea ou não-homogênea

Utilizando os resultados da análise de regressão de Cox para avaliar a probabilidade de se ocorrer qualquer desfecho clínico em relação ao tempo pós-operatório (Tabela 5.5), verificou-se que quanto maior o tempo de acompanhamento, maior a probabilidade de se ocorrer um desfecho clínico (recorrência ou malignização).

Tabela 5.5 – Análise de regressão de Cox para ocorrência de desfechos clínicos (recorrência e malignização) em relação ao tempo pós-operatório

Tempo até o desfecho*	Probabilidade livre de desfecho	Taxa de risco
6	0.961	0.04
7	0.933	0.0296
9	0.903	0.0328
14	0.865	0.0422
15	0.825	0.0478
16	0.784	0.0506
20	0.739	0.0591
24	0.693	0.0651
25	0.647	0.0688
26	0.6	0.0749
30	0.549	0.0886
37	0.496	0.1023
52	0.442	0.1143
59	0.387	0.1332
64	0.325	0.1756
78	0.248	0.2686
85	0.169	0.3826
92	0.091	0.6219
93	0.03	1.1046
144	0.004	1.9631

Fonte: elaborada pelo autor.

*Em meses

5.6 LUMINESCÊNCIA E CROMOSCOPIA

Como citado anteriormente na sessão 4.3, a partir de 2014 os pacientes tratados com *laser* de CO₂ foram submetidos aos exames complementares de luminescência e/ou cromoscopia. Do total de pacientes, 13 foram examinados pela luminescência e 15 pela cromoscopia. Os dados da cromoscopia são detalhados na tabela 5.6 e os da luminescência na tabela 5.7.

Tabela 5.6 - Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes examinados por cromoscopia

	Total	Negativo ao azul de toluidina	Positivo ao azul de toluidina
Número de lesões	15	4	11
Características clínicas			
Homogênea	4	2 (50%)	2 (18%)
Não-homogênea	11	2 (50%)	9 (82%)
Características histológicas			
Sem displasia	1	0	1 (9%)
Displasia leve	3	2 (50%)	1 (9%)
Displasia moderada	4	1 (25%)	3 (27%)
Displasia intensa	7	1 (25%)	6 (54%)
Desfecho			
Malignização	6	0	6 (54%)

Fonte: elaborada pelo autor.

Nos pacientes examinados com a cromoscopia, todos os 6 casos que malignizaram tiveram marcação positiva para o azul de toluidina, e nos que apresentaram algum grau de displasia epitelial, houve marcação verdadeira positiva em 10 dos 15 casos; ou uma sensibilidade de 71,42%.

Tabela 5.7 – Detalhamento de características clínicas e histopatológicas dos pacientes examinados por luminescência

	Total	Negativo ao VELScope®	Positivo ao VELScope®
Número de lesões	13	1	12
Características clínicas			
Homogênea	5	1 (100%)	4 (33%)
Não-homogênea	8	0	8 (66%)
Características histológicas			
Sem displasia	1	0	1 (8,3%)
Displasia leve	3	1 (100%)	2 (16,6%)
Displasia moderada	3	0	3 (24,9%)
Displasia intensa	6	0	6 (50%)
Desfecho			
Malignização	5	0	5 (41,6%)

Fonte: elaborada pelo autor.

Nos pacientes examinados com a luminescência, todos os 5 casos que malignizaram tiveram marcação positiva para o VELScope®, havendo marcação verdadeira positiva para algum grau de displasia epitelial em 10 dos 13 casos; ou uma sensibilidade de 91,66%.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, 37 pacientes com diagnóstico de leucoplasia oral, tratados com *laser* de CO₂ foram incluídos. Antes da realização do tratamento com *laser* de CO₂, foram realizadas fotografias clínicas e biópsia incisional afim de determinar a presença e grau de alteração displásica.

Da amostra estudada, 23 pacientes eram do sexo feminino (62%) e 14 pacientes do sexo masculino (38%), em proporção de 1.64:1, com uma média de idade de 62,94 anos (variação, 18-88 anos). A etnia leucoderma foi a mais acometida pela leucoplasia oral (29/37; 75,6%). Já em estudos⁴¹ na população brasileira, avaliando 52 pacientes, tiveram 26 pacientes do sexo masculino (50%), 23 do sexo feminino (44%) e 3 sem identificação (6%), 77% eram leucodermas e a sétima década de vida foi a mais afetada; em outro estudo⁴², o número de pacientes foi de 106, sendo 66 do sexo masculino (62,3%) e 40 do sexo feminino (37,7%), 66,7% eram leucodermas, com média de idade de 56,09 anos. Com exceção da maior porcentagem de mulheres tratadas em nosso estudo, que pode ser provavelmente explicada pela maior procura pelas mulheres por cuidados preventivos de saúde, os dados epidemiológicos encontrados estão em conformidade com a literatura. Outro estudo¹⁶, mostrou que as mulheres possuem maior probabilidade de sofrer malignização das leucoplasias orais que homens.

Os pacientes que relataram fazer uso de álcool (9/37) compreendem 24% e tabaco (9/37) 35% da amostra estudada. Tais valores amparam a hipótese da relação entre lesões potencialmente malignizáveis e hábitos deletérios, encontradas na literatura. Em um estudo¹⁶ de 2006 lesões leucoplásicas foram associadas ao consumo de tabaco em 73% do total de pacientes (n=236). Outro estudo¹³ afirma, ainda, que a diminuição do consumo de álcool está relacionado à diminuição da frequência das lesões leucoplásicas. Autores⁴² tiveram, em seu estudo, 45,3% de pacientes fumantes e 33% tabagistas (n=106).

Em relação à localização das leucoplasias orais¹⁶, os sítios mais acometidos foram bordo lateral de língua, mucosa jugal e assoalho bucal. No presente estudo encontramos que os sítios mais comumente afetados foram o bordo de língua (10/37; 27,02%), mucosa jugal (7/37; 18,91%) e múltiplos sítios

(6/37; 16,21%), estando em concordância com a literatura. As lesões localizadas em bordo lateral de língua, mucosa jugal e assoalho bucal tiveram um seguimento clínico mais rigoroso, pois como mencionado anteriormente, são sítios de maior risco para malignização.

Analisando as características clínicas da lesão, a mais prevalente foi a não-homogênea (22/37; 59,45%), havendo ainda predomínio de lesões maiores que 200 mm² (26/37; 70,27%). Ambas as características são fatores de risco de significância estatística para a malignização da lesão¹⁶. Apesar disto, não houve diferença na conduta clínica de pacientes que apresentam lesões homogêneas e menores que 200 mm², visto que tivemos casos de malignização mesmo nesses pacientes, tidos como de menor risco para malignização. A conduta de exérese da lesão incluiu ainda lesões que não apresentaram displasia epitelial, pois há registros de casos que mesmo não apresentando displasia epitelial na primeira biópsia, evoluíram com malignização durante o acompanhamento. A maioria das lesões eram únicas/localizadas (22/37; 59,45%), sendo este um fator de menor risco para malignização.¹⁶

Um dos objetivos deste estudo foi analisar a utilização do *laser* de CO² no tratamento das leucoplasias orais. Em uma pesquisa⁴³, de 35 pacientes tratados com leucoplasias orais com *laser* de Co₂ e a única intercorrência relatada foi uma parestesia temporária do nervo mentual. Outra²¹ tratando de 65 pacientes, tiveram 5 intercorrências pós-operatórias: dor pós-operatória, que foi controlada com antiinflamatórios não-esteroidais. Nos 37 pacientes tratados neste estudo, nenhuma intercorrência trans ou pós-operatória foi relatada, demonstrando que a técnica do *laser* de Co₂ é extremamente segura. Contudo, é importante salientar que os *lasers* de alta potência somente devem ser utilizados por profissionais treinados.

Em um estudo²¹ a biópsia inicial mostrou displasia leve/moderada em quase metade dos pacientes (29, 44,6%) e hiperplasia sem displasia em cerca de um terço dos pacientes (21, 32,3%). Em outro estudo³⁰ tratando 282 leucoplasias orais, a análise histológica mostrou 152 lesões sem displasia (62,8%) e displasia leve/moderada em 75 lesões (31%). Neste estudo, os pacientes tratados apresentaram displasia epitelial na biópsia incisional inicial em 29 dos 37 casos tratados (78,37%), sendo 10 com displasia leve (27%), 8

com displasia moderada (21,6%) e 11 com displasia intensa (29,7%). Logo, nossos resultados não diferiram dos dados apresentados na literatura.

Apesar dos benefícios do tratamento das leucoplasias orais com o *laser* de Co₂, muitos pacientes apresentam recorrências²³. Na literatura, as taxas de recorrência variam entre 9,9% a 40%^{21,30,43}. Neste estudo, desfechos de recorrência ocorrem em 13 paciente (35,1%), não diferindo dos dados relatados na literatura. Em outro estudo⁴⁴ os pacientes que não pararam de mascar betel ou fumar cigarros tiveram 19,8 ou 9,7 vezes, respectivamente, maior probabilidade de desenvolver recorrência da leucoplasia oral após o tratamento do que aqueles que pararam; os autores concluem que o tabagismo contínuo após o tratamento cirúrgico e lesões múltiplas/generalizadas sejam os indicadores prognósticos de recorrência após a cirurgia com *laser* de Co₂. Neste estudo, 13 pacientes apresentaram recorrência da lesão; destes, 3 continuaram fumando (23%) após o tratamento com o *laser* de Co₂ e 6 apresentavam múltiplas lesões (46,15%).

O desfecho clínico esperado, a resolução da lesão, ocorreu em 16 pacientes (43,2%) neste estudo, num período médio de acompanhamento de 36.5 meses. Em estudo²¹ tratando 65 pacientes, teve resolução da lesão em 33 pacientes (50,76%), em um período médio de acompanhamento de 15 meses. Já em outro⁴³, tratando 35 pacientes, teve resolução da lesão em 16 pacientes (45,71%), em um período médio de acompanhamento de 61.9 meses. Outro estudo³⁰ tratando 282 pacientes, teve resolução em 251 (89%), em um período médio de acompanhamento de 52 meses. Os resultados comparativos dos estudos podem ser vistos na tabela 6.1.

Neste estudo, houve malignização em 8 pacientes (21,6%), ocorrendo, em média, decorridos 50,6 meses após o tratamento com *laser* de Co₂. Outros resultados tiveram malignização em 3 pacientes, entre 282 tratados (1,1%)³⁰; malignização em 5 pacientes, entre 35 (14%)⁴³; e malignização em 10 pacientes, entre 65 tratados (15,4%)²¹. Nosso estudo teve resultados semelhantes em relação à resolução, recidiva e malignização aos demais estudo citados, mesmo com uma quantidade pequena de pessoas estudadas, com exceção de um estudo.³⁰

Tabela 6.1 – Tabela comparativa entre estudos de tratamento de leucoplasias orais com *laser* de Co₂

	Este estudo	Mogedas-Vegara et al. ²¹	Brouns et al. ⁴³	Van der Hem et al. ³⁰
Pacientes	37	65	35	282
Acompanhamento*	36.5	15	61.9	52
Resolução	16 (43,2%)	33 (50,76%)	16 (45,71%)	251 (89%)
Recorrência	13 (35,1%)	22 (33,8%)	14 (40%)	28 (9,9%)
Malignização	8 (21,6%)	10 (15,4%)	5 (14%)	3 (1,1%)
Tabagistas	13 (35%)	36 (55,4%)	17 (48,57%)	-
Etilistas	9 (24%)	25 (38,5)	18 (51,42%)	-

Fonte: elaborada pelo autor.

*Valor médio em meses

- não esclarecido no estudo

Nesta pesquisa, dos 8 pacientes que tiveram malignização, 6 apresentaram displasia intensa na biópsia inicial (75%). Como já discutido na revisão de literatura, há quem defenda que quanto maior o grau de displasia, maior o risco da lesão sofrer malignização¹⁹; enquanto outros consideram que a relação entre o grau de displasia e o risco de malignização não possui significância estatística¹⁶. Os dados disponíveis não permitem realizar uma análise de subgrupo de lesões com e sem displasia, portanto, não é possível estabelecer se algum tratamento específico pode ser mais indicado na presença de displasia de diferentes graus¹. Muitos biomarcadores moleculares foram propostos, mas nenhum marcador parece preditivo o suficiente para ser implementado durante o atendimento clínico¹. Contudo, embora o número de

pacientes tratados neste estudo seja limitado, nossos achados corroboram com a hipótese de que, quanto maior o grau de displasia, maior o risco de malignização da leucoplasia oral.

Como já citado anteriormente, as evidências disponíveis sobre o tratamento de pessoas com leucoplasia oral são muito limitadas. Uma revisão sistemática de 2016 avaliou os tratamentos disponíveis para as leucoplasias orais, concluindo que atualmente não temos evidências científicas que embasem um tratamento eficaz para prevenir a malignização¹. O autor conclui que o tratamento cirúrgico da leucoplasia oral não foi avaliado em um estudo clínico randomizado, que incluiu uma comparação sem tratamento ou com placebo (grupo controle); bem como a cessação de fatores de risco, como o tabagismo. Em nossa opinião, a dificuldade em se delinear em estudo nestes moldes está na aceitação dos pacientes na possibilidade em fazer parte de um grupo controle “somente”, incluindo a praticamente impossibilidade em se realizar um grupo placebo. Em nossa experiência, a totalidade dos pacientes optaram pela realização do procedimento cirúrgico com o *laser* de Co₂, em detrimento da cirurgia convencional ou de tratamento placebo e/ou acompanhamento somente.

Analisando a curva de Kaplan-Meier (análise de sobrevida), a probabilidade dos pacientes tratados não terem nenhum desfecho clínico (malignização ou recorrência) após 50 meses de pós-operatório foi de aproximadamente 62%, de estar livre de recorrências após 50 meses foi de 76%, e a probabilidade de estar livre de malignizações após 50 meses foi de 87% (vide figura 5.1). Autores⁴³ realizando a mesma análise, tiveram aproximadamente 56% de chance de estar livre de recorrências após 50 meses, e aproximadamente 80% de chance de estar livre de malignizações após 50 meses. Nossos resultados foram, portanto, similares aos encontrados na literatura.

Menos da metade (33% a 42%) das pessoas com leucoplasia oral que sofrem malignização, sofrem dentro de dois anos após o diagnóstico^{45,46}. Contudo, nos pacientes tratados com *laser* de Co₂, como neste estudo ou em outro trabalho⁴³, tendem a estar livres de malignização respectivamente em 87% e 80% após 50 meses de acompanhamento pós-operatório. Uma hipótese

que levantamos, é a de que o tratamento das leucoplasias orais com *laser* de Co₂ pode postergar a malignização dessas lesões.

Na análise da regressão de Cox (vide tabela 5.4), os fatores analisados foram: idade, sexo, etilismo, tabagismo, superfície da lesão e se maior que 200mm². Não encontramos nenhuma significância estatística para nenhum dos valores preditivos como fatores de risco. Um dos fatores a que se pode atribuir a ausência de significância estatística para os fatores analisados, foi o número pequeno de pacientes neste estudo.

Análise de regressão de Cox foi ainda utilizada para avaliar a probabilidade de se ocorrer qualquer desfecho clínico em relação ao tempo pós-operatório (vide tabela 5.5). Como esperado, quanto maior o tempo de acompanhamento, maior a probabilidade do paciente ter algum desfecho clínico (recorrência ou malignização)⁴⁷. Lesões que inicialmente podem ter uma característica clínico indolente e sem displasia, podem cursar com transformação maligna, principalmente se considerarmos o fator tempo; este fato deixa evidente a necessidade de acompanhamento destes pacientes por toda sua vida.

Analisando o exame complementar de cromoscopia, das 15 lesões avaliadas, 11 testaram positivo, sendo que 10 apresentavam displasia epitelial; a cromoscopia teve uma sensibilidade de 71,42%. Em um trabalho³³, foram avaliadas 145 lesões com o azul de toluidina a 1%, teve sensibilidade de 79,5% para displasias orais. Nosso resultado, apesar do tamanho pequeno, é semelhante ao valor encontrado na literatura. Julgamos que o azul de toluidina a 1% é útil como exame complementar no rastreamento de leucoplasias orais, especialmente na detecção de áreas de maior suspeita para malignização, indicando a região ideal para realização da biópsia incisional.

Já analisando o exame complementar de luminescência, das 13 lesões avaliadas, 12 testaram positivo, sendo que 11 apresentavam displasia epitelial; a luminescência teve uma sensibilidade de 91,66%. Em estudo³⁹, avaliando 126 pacientes com o VELscope®, teve sensibilidade de 84,1% para detecção de displasias orais. Nosso resultado, apesar de poucos pacientes avaliados, também é semelhante aos resultados da literatura.

Apesar do exame de luminescência ter tido melhores resultados que a cromoscopia, na prática clínica vemos que a luminescência requer maior

conhecimento e experiência do profissional que irá interpretar a leitura, visto que a perda de luminescência do tecido pode ocorrer por diversos motivos, tais como inflamação ou lesões físicas, gerando grande potencial de falsos positivos.

7 CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos nesse trabalho podemos concluir:

1- Nas leucoplasias orais, a maioria dos pacientes foram no sexo feminino; as mulheres estiveram menos expostas ao tabagismo e etilismo. A maioria das lesões foram as de maior risco para malignização: não-homogêneas, maiores que 200 mm² e localizadas em bordo lateral de língua e mucosa jugal.

2- O tratamento das lesões por *laser* de CO₂ foi eficiente na remoção das lesões, contudo não evitou desfechos clínicos de recorrência ou malignização. Possivelmente teve um efeito no atraso na malignização das lesões. Os exames complementares de cromoscopia e luminescência foram eficazes na identificação das leucoplasias orais, com sensibilidade 71,42% e 91,66%, respectivamente.

3- Nenhum fator de risco foi estatisticamente significativo para a malignização ou recorrência das lesões. Nas lesões que malignizaram, a maioria possuía displasia intensa na biópsia inicial e estavam localizadas em bordo lateral de língua. Quanto maior o tempo pós-operatório, maior a probabilidade de ocorrência de malignização ou recorrência. O seguimento dos pacientes diagnosticados com leucoplasias orais é mandatório.

REFERÊNCIAS¹

1. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LCI WH. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7). doi: 10.1002/14651858.cd001829.pub4.
2. Frame JW. Removal of oral soft tissue pathology with the CO2 laser. *J Oral Maxillofac Surg*. 1985 Nov;43(11):850–5. doi: 10.1016/0278-2391(85)90221-6.
3. Chhabra N, Chhabra S, Sapra N. Diagnostic modalities for squamous cell carcinoma: an extensive review of literature-considering toluidine blue as a useful adjunct. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015 Jun;14(2):188–200. doi: 10.1007/s12663-014-0660-6.
4. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575–80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.
5. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar;45(3):155–66. doi: 10.1111/jop.12339.
6. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1984 Jun;12(3):145–54. doi: 10.1111/j.1600-0528.1984.tb01428.x.
7. Axell T. Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20 333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987 Feb;15(1):46-51. doi: 10.1111/j.1600-0528.1987.tb00479.x.
8. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1986;61(4):373–81. doi: 10.1016/0030-4220(86)90422-6.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

9. Ikeda N, Ishii T, Iida S, Kawai T. Epidemiological study of oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1991 Jun;19(3):160–3. doi: 10.1111/j.1600-0528.1991.tb00133.x.
10. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2000 Oct;28(5):390–8. doi: 10.1034/j.1600-0528.2000.028005390.x.
11. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol*. 2003 Dec;39(8):770–80. doi: 10.1016/S1368-8375(03)00102-7.
12. Baric JM, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Oct;54(4):424–9. doi: 10.1016/0030-4220(82)90389-9.
13. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):774–81. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0842.
14. Campisi G, Giovannelli L, Aricò P, Lama A, Di Liberto C, Ammatuna P, et al. HPV DNA in clinically different variants of oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Dec;98(6):705–11. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.04.012.
15. Chi AC, Lambert PR, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, et al. Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia? A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(5):641–51. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0236.
16. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*. 2006 May;42(5):461–74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.08.011.
17. Scully C, Bagan J V. Oral squamous cell carcinoma: Overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis*. 2009 Sep;15(6):388–99. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01563.x.

18. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2007 May;36(5):255–61. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x.
19. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011 Oct;40(9):677–83. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x.
20. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ van der WI. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: Conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18–21 1994 International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996 Feb;25(2):49-54. doi: 10.1111/j.1600-0714.1996.tb00191.x.
21. Mogedas-Vegara A, Hueto-Madrid JA, Chimenos-Küstner E, Bescós-Atín C. The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective study of 65 patients. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2015 Jun;43(5):677–81. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.011.
22. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4–5):309–16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
23. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: Evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008 Feb;37(2):63–9. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00575.x.
24. Deppe H, Mücke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Hölzle F. Different CO 2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: A 10-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2012 Jan;27(1):59–63. doi: 10.1007/s10103-011-0910-5.
25. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol*. 2003 Dec;39(8):759–69. doi: 10.1016/S1368-8375(03)00043-5.
26. Asnaashari M, Zadsirjan S. Application of laser in oral surgery. *J Lasers Med Sci*. 2014 Summer;5(3):97–107. doi: 10.22037/2010.v5i3.5853.

27. Goldman L, Blaney DJ, Kindel DJ, Franke EK. Effect of the laser beam on the skin. Preliminary report. *J Invest Dermatol*. 1963 Mar;40(3):121–2. doi: 10.1038/jid.1963.21.
28. Prasad R. S, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Aug;116(2):189–93. doi: 10.1016/j.oooo.2013.02.011.
29. Fisher SE, Frame JW. The effects of carbon dioxide surgical laser on oral tissues. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1984 Dec;22(6):414-25. doi: 10.1016/0266-4356(84)90048-2.
30. Van Der Hem PS, Nauta JM, Der Wal JEV, Roodenburg JLN. The results of CO 2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: A 25 year follow up. *Oral Oncol*. 2005 Jan;41(1):31–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.06.010.
31. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1986 Feb;15(1):19–24. doi: 10.1016/S0300-9785(86)80006-0.
32. Sridharan G, Shankar AA. Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012 May;16(2):251–5. doi: 10.4103/0973-029X.99081.
33. Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan® toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. *J Oral Pathol Med*. 1996 Mar;25(3):97–103. doi: 10.1111/j.1600-0714.1996.tb00201.x.
34. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*. 2005 Sep;65(17):8017–21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3153.
35. Silverman S, Migliorati C. Toluidine blue staining and early detection of oral precancerous and malignant lesions. *Iowa Dent J*. 1992 Apr;78(2):15–6.

36. Farah CS, McIntosh L, Gergiou A, McCullough MJ. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (Velscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck*. 2012 Jun;36(10):1391. doi: 10.1002/HED.
37. Farah CS, McCullough MJ. Oral cancer awareness for the general practitioner: New approaches to patient care. *Aust Dent J*. 2008 Mar;53(1):2–10. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.00002.x.
38. Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: Shedding light on an old problem. *Clin Cancer Res*. 2006 Nov;12(22):6594–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2253.
39. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*. 2011 Apr;47(4):274–7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.001.
40. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Pindborg JJ. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Dec;16(6):656–64. doi: 10.1016/S0901-5027(87)80049-8.
41. Farenzena KP, Vieira RR, Carli JP, Silva SO, Linden MSS, Trentin MS, et al. Leucoplasia bucal – levantamento epidemiológico dos casos encontrados no Serviço de Diagnóstico Histopatológico do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Passo Fundo. *Odonto*. 2012;20(40):57–66. doi: 10.15603/2176-1000/odonto.v20n40p57-66.
42. Maia HC de M, Pinto NAS, Pereira JDS, de Medeiros AMC, da Silveira ÉJD, Miguel MC da C. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016 Mar;14(1):35–40. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3578.
43. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Treatment results of CO2 laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2013 Mar;19(2):212–6. doi: 10.1111/odi.12007.
44. Yang SW, Tsai CN, Lee YS, Chen TA. Treatment outcome of dysplastic oral leukoplakia with carbon dioxide laser - Emphasis on the factors affecting recurrence. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun;69(6):e78-87. doi: 10.1016/j.joms.2010.11.029.

45. Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow- up study of 257 patients. *Cancer*. 1984 Feb;53(3):563–8. doi: 10.1002/1097-0142(19840201)53:3<563::AID-CNCR2820530332>3.0.CO;2-F.
46. Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Eur J Oral Sci*. 1987 Dec;95(6):449–55. doi: 10.1111/j.1600-0722.1987.tb01959.x.
47. Shiu MN, Chen THH, Chang SH, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: A leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(11):1871–4. doi: 10.1054/bjoc.2000.1208.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de ética em Pesquisa – FOUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: TRATAMENTO DAS LESÕES LEUCOPLÁSICAS DE MUCOSA ORAL COM LASER DE CO₂

Pesquisador: Celso Lemos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 07562919.9.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.239.256

Apresentação do Projeto:

A leucoplasia oral é uma lesão oral relativamente comum, que em uma pequena proporção de pacientes precede o desenvolvimento de câncer oral. Desde 1970, os estudos mostraram que o laser de CO₂ é um instrumento eficaz para tratamento de lesões potencialmente malignas da mucosa oral.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia do uso de laser CO₂ para tratamento de lesões leucoplásicas da mucosa oral, avaliados pelos exames de luminescência e cromoscopia, contribuindo para um melhor diagnóstico e terapêutica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco é mínimo, pois envolve apenas a análise do prontuário do paciente.

BENEFÍCIOS: O tratamento adotado com a remoção a LASER de CO₂ é a medida terapêutica adequada em lesões leucoplásicas. Esse projeto de

pesquisa baseado em avaliação de prontuários desses pacientes possibilita um melhor conhecimento do resultado do tratamento no decorrer do

controle pós-operatório, possibilita ainda estimar as taxas de recidivas das lesões e taxas de transformação maligna nos pacientes acompanhados.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11) 3091-7900

Fax: (11) 3091-7914

E-mail: cepfo@usp.br

Continuação do Parecer: 3.238-256

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para a pesquisa serão avaliados os prontuários de pacientes com diagnóstico de leucoplasia, que foram tratados com laser de CO2, na clínica da Disciplina de Estomatologia Clínica da FOUSP, a partir de 2006.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As pendências foram sanadas. Deixaram claro que trata-se de uma pesquisa retrospectiva, com avaliação de prontuários.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1243415.pdf	07/03/2019 14:50:45		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	07/03/2019 14:49:42	WLADIMIR GUSHIKEN DE CAMPOS	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/03/2019 14:44:43	WLADIMIR GUSHIKEN DE CAMPOS	Acelto
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	23/01/2019 13:59:19	WLADIMIR GUSHIKEN DE CAMPOS	Acelto

Situação do Parecer:

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)3091-7980 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 3.209.256

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SÃO PAULO, 02 de Abril de 2019

Assinado por:

Alyne Simões Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Odontologia**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Tratamento das lesões leucoplásicas da mucosa oral com *LASER* de CO2**I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA**

1. NOME:

.....

.....

SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:...../...../.....

ENDEREÇO

Nº

.....

APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

Rubricas: Participante da Pesquisa_____
Pesquisador Responsável

II. DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Tratamento das lesões leucoplásicas da mucosa oral com *LASER* de CO2

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: **Wladimir Gushiken de Campos**

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: **112355**

ORIENTADOR: **Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Junior** CROSP 50648

Departamento USP: Diagnóstico Bucal

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

2. DURAÇÃO DA PESQUISA : **22 meses**

III. REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: A presente pesquisa tem por objetivo avaliar a eficácia do uso de *laser* CO2 para tratamento de lesões brancas da mucosa oral, avaliadas pelos exames de luminescência e cromoscopia, contribuindo para um melhor diagnóstico e método de tratamento.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: O participante da pesquisa está sendo convidado a participar como voluntário (a) desta pesquisa porque possui lesões brancas na boca que foram submetidas à biópsia e tratamento cirúrgico com *laser* de CO2 e avaliadas pelos exames de luminescência e cromoscopia. Não ficaremos com seus dados e nem com material coletado na biópsia para serem utilizados em outras pesquisas.

3. Desconfortos e riscos esperados: O risco esperado é mínimo, pois a pesquisa realizada utilizará os prontuários dos pacientes portadores de leucoplasias orais já tratados com *laser* de CO2.

4. Benefícios que poderão ser obtidos: Pode não haver benefício direto aos participantes da pesquisa, pois o tratamento de rotina para lesões brancas como

Rubricas: Participante da Pesquisa

Pesquisador Responsável

as suas é o *LASER* de CO₂, independente da sua participação na presente pesquisa. Porém, sua participação vai colaborar com um maior entendimento do tratamento e controle clínico das lesões brancas da boca.

IV. ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO PARTICIPANTE DA PESQUISA CONSIGNANDO:

Acesso a qualquer tempo às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecimento de eventuais dúvidas. O aluno de mestrado Wladimir Gushiken de Campos é o pesquisador e operador, a Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Junior o orientador. Todos podem ser encontrados no endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – 05508-000 – São Paulo – SP - Departamento de Estomatologia tel: 30917883 ou pelo Email: wladimir.campos@usp.br e telefone celular (11) 994599392. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o CEP-FOUSP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – Avenida Professor Lineu Prestes nº 2227 – 05508-000 – São Paulo – SP – Telefone (11) 3091.7960 – e-mail cepfo@usp.br. O horário de atendimento ao público e pesquisadores é: de segunda a sexta-feira das 9 as 12h e de 14 as 16h (exceto em feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012).

1. É garantida a sua liberdade de retirada deste consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
2. Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes não sendo divulgado a sua identificação em nenhum momento;
3. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
4. Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante da pesquisa em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas e medicações. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelos pesquisadores.

5. Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

V. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o mestrando **Wladimir Gushiken de Campos** sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Declaro ainda que recebo uma via deste Termo (assinada pelo pesquisador) para minha guarda.

Assinatura do participante da pesquisa

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante da pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do pesquisador Responsável

Data ____ / ____ / ____