

MANEJO DE LESÕES EPITELIAIS ORAIS POTENCIALMENTE PRÉ-MALIGNAS

Introdução

O termo distúrbios orais potencialmente malignos (OPMDs) foi recomendado na oficina da Organização Mundial da Saúde (OMS), realizada em 2005.

Uma lesão oral pré-maligna é definida como qualquer lesão ou condição da mucosa oral que tenha potencial para transformação maligna. Um novo termo: lesões epiteliais orais potencialmente pré-malignas (PPOELs) tem sido usado recentemente como um termo amplo para definir lesões histológicas e clínicas com potencial maligno. Isso engloba um número de lesões orais, como leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, líquen plano, fibrose submucosa oral (FSO) e displasia oral. O reconhecimento e o manejo desses distúrbios pré-malignos e a compreensão de seu potencial de progressão para o câncer bucal minimizarão a morbidade e a mortalidade e terão um efeito direto sobre a sobrevida do paciente.

É importante diferenciar entre os PPOELs, que é um termo amplo para definir uma significativa variedade de lesões clínicas, e displasia epitelial oral, que deve ser reservada especificamente para lesões com focos de displasia comprovados por biópsia.

Nos últimos 30 anos, houve uma melhora na taxa de sobrevida em 5 anos de pacientes com câncer oral tratados com terapia contemporânea multimodal. As taxas de sobrevivência atuais para todos os estágios variam de 50% a 55%. A ênfase na detecção, diagnóstico e tratamento precoces de lesões pré-malignas é a prevenção da sua transformação em carcinoma epidermóide de boca (CCEO). A detecção precoce é essencial para aumentar a taxa de sobrevida em 5 anos porque está diretamente correlacionada com o escalonamento do estágio na apresentação inicial. É importante entender que a progressão para CCEO não é um evento singular, mas um processo gradual de alterações genéticas e histológicas que levam à transformação maligna. O atual modelo de progressão do câncer bucal resulta de alterações genéticas que levam ao acúmulo e progressão de mutações moleculares que se traduzem em uma alteração funcional e/ou fenotípica da mucosa bucal normal. Essas mutações moleculares frequentemente incluem a inativação de genes supressores de tumor, mais

notadamente a *p53* e *p16*, perda de heterozigossidade (LOH) nas localizações 3p e 9p e expressão não regulada de moléculas reguladoras, como receptor do fator de crescimento epidérmico. As alterações subclínicas podem se acumular o suficiente para se tornarem clinicamente e / ou microscopicamente aparentes como fenotipicamente distintas do restante da mucosa oral. Estes incluem PPOELs, carcinoma in situ e carcinoma franco-invasivo. O conceito de "cancerização de campo", popularizado pela primeira vez por Slaughter em 1957, afirma que se um carcinogênico levasse a uma alteração pré-maligna ou maligna clinicamente detectável em uma parte da cavidade oral, há risco igual de que isso aconteça em outra parte da cavidade oral.

Esse conceito pode ajudar a conciliar não apenas a presença de múltiplas lesões primárias, mas também as taxas de recorrência de lesões pré-malignas e malignas após intervenção cirúrgica ou médica. A presença de lesões subclínicas pode ocorrer em toda a cavidade oral, principalmente em locais de alto risco, como a língua e o assoalho da boca, suscetíveis a alterações malignas. É importante manter esse conceito em mente ao avaliar e tratar condições pré-malignas e malignas, pois exige acompanhamento a longo prazo para qualquer paciente com história prévia de displasia ou malignidade, devido ao risco de desenvolvimento de segundo tumor primário.

Detecção e Diagnóstico

Até o momento o exame clínico e a biópsia tecidual são o padrão ouro para o diagnóstico. Métodos adjuvantes como detecção fotodinâmica, incluindo autofluorescência, coloração vital (azul de toluidina, iodo de Lugol) e citologia de escova podem ser úteis. Essas técnicas são minimamente invasivas e praticamente não têm morbidade, mas carregam taxas consideráveis de falso positivo e falso negativo.

- O azul de toluidina é uma técnica de coloração que é útil para a detecção de lesões malignas e aquelas com displasia de alto grau. É um corante metacromático que possui alta afinidade por grupos aniônicos, como os encontrados em ácidos nucléicos. O uso de azul de toluidina pode guiar o clínico para áreas específicas para biópsia. Infelizmente, essa técnica não é muito sensível ou específica no caso de lesões benignas ou com displasia de baixo a intermediário. No geral, a sensibilidade e a especificidade para o azul de toluidina na literatura variam de 57% a 81% e 56% a 67%, respectivamente. Tanto a especificidade quanto a sensibilidade aumentam com a gravidade da displasia.

- Escova de citologia / biópsia é uma técnica minimamente invasiva, onde uma escova é usada para obter um espécime transepitelial completo e não apenas células superficiais esfoliadas. O espécime é então fixado em uma lâmina de vidro e enviado para análise assistida por computador. Por se tratar de uma técnica transepitelial que envolve a amostragem das camadas basais, intermediárias e superficiais de uma lesão, ela não pode ser usada para diferenciar o carcinoma in situ do carcinoma invasivo. A sensibilidade dessa técnica na literatura varia de 73% a 100% e a especificidade varia de 32% a 94%, respectivamente.

- A autofluorescência e a quimioluminescência baseiam-se na suposição de que as propriedades de absorção de luz e refletivas da mucosa normal mudam no processo gradual de progressão displásica e maligna. Atualmente, existem vários produtos comerciais que estão disponíveis no mercado e podem ser usados para isso. Uma revisão sistemática mostrou que a taxa de sensibilidade e taxa de especificidade da quimioluminescência na literatura variam de 0% a 100% e de 0% a 75%, respectivamente, e que as taxas de sensibilidade e especificidade da autofluorescência variam de 30% a 100% e de 15,3% a 100%, respectivamente. No entanto, ambas as técnicas foram pobres em distinguir entre displasia / malignidade, inflamação e tecido reativo em relação à especificidade. Com relação aos artigos que relataram 100% de sensibilidade, considerou-se que as lesões eram clinicamente aparentes pelo exame visual padrão. Um novo método baseado na mudança na expressão de certos resíduos de glicano na superfície de células cancerígenas e displásicas mostra resultados iniciais promissores. Um estudo in vivo de Baeten et al. testaram uma lecitina conjugada fluorescente específica para visar esta glicosilação aberrante em células cancerígenas e displásicas na cavidade oral. O estudo produziu uma sensibilidade de 89% e uma especificidade de 82% in vivo.

- Solução de iodo de Lugol é feita de diferentes concentrações de iodo e iodeto de potássio em água. A solução capitaliza a afinidade do iodo ao glicogênio encontrado na mucosa normal ou saudável. A mucosa displásica e a mucosa maligna têm reservas de glicogênio desprezíveis, se houver, e não vinculam a mancha. Demonstrou-se que esta solução é um adjuvante eficaz na orientação do clínico na obtenção de margens livres de neoplasia intraepitelial ou displasia durante a ressecção do tumor. Um estudo realizado por McMahon et al. mostrou uma taxa de displasia ou displasia intraepitelial

de 4% na margem cirúrgica quando se utilizou solução de Lugol em comparação com 32% quando não foi utilizada no grupo padrão.

Tratamento

Os PPOELs podem ser gerenciados de forma conservadora apenas pela observação. Em teoria, intervenções médicas, como a quimioprevenção, também estão disponíveis, considerando a falta de terapias médicas aprovadas pela Food and Drug Administration dos EUA. A excisão cirúrgica é a conduta invasiva de escolha para esse grupo de lesões. Os fatores que influenciam o tipo de terapia incluem os fatores de risco do paciente para malignidade (idade, sexo e hábitos) e os fatores de risco da lesão (classificação, tamanho, morfologia, taxa de transformação maligna e localização). As opções de tratamento cirúrgico incluem excisão tradicional, criocirurgia e ablação com laser de dióxido de carbono (CO₂). O tratamento não cirúrgico enquadra-se na categoria de quimioprevenção ou observação.

A quimioprevenção é o uso de compostos fabricados naturalmente ou sinteticamente, projetados para interromper a transformação maligna de PPOELs. Além disso, podem causar regressão ou erradicação de PPOELs e aumentar o limiar de transformação maligna.⁸ Utiliza o mesmo conceito de cancerização de campo, mas para fins de tratamento. Se mais pesquisadas e dominadas, esse tratamento potencial pode reduzir o risco de taxas de recorrência pós-operatória, estabilizar a mucosa oral e diminuir a morbidade associada a grandes excisões cirúrgicas. Os compostos de quimioprevenção correntes em foco incluem retinóides, inibidores / antagonistas do recetor do fator de crescimento epidérmico, inibidores da ciclooxigenase-2, moduladores da p53 e tópicos, tais como a bleomicina. As mais pesquisadas das terapias acima são os retinóides, mas atualmente estão limitados apenas ao tratamento da leucoplasia oral (LO). No entanto, devido à taxa de toxicidade em torno de 10%, alta taxa de recorrência de lesões de aproximadamente 54% após a interrupção do tratamento e falta de acompanhamento a longo prazo dos pacientes, os retinóides ainda não foram aprovados para tratamento da LO

Leucoplasia Oral

LO é definida pela OMS como uma mancha branca que não pode ser raspada ou removida e não é atribuível a qualquer fisiopatologia ou processo de doença. É essencial descartar outros processos que o LO possa imitar clinicamente, como a candidíase, o líquen plano, a estomatite nicotínica, o leucoedema, cicatriz de úlceras aftosas, o nevo esponjoso branco e a ceratose friccional. É importante ter em mente que a LO é um diagnóstico clínico e não histológico. Várias formas de LO foram distinguidas na literatura atual, cada uma com morfologia clínica e biologia distintas. Essas formas podem ser categorizadas em dois tipos gerais e subtipadas, dependendo da textura, espessura, cor e regularidade, e como homogêneas (finas e grossas) ou não homogêneas (eritroleucoplasia, verrucosa, ulcerada). A Figura 1 e Figura 2 representam a LO homogênea e não homogênea.



Figura 1: Leucoplasia na mucosa bucal direita.



Figura 2: Leucoplasia verrucosa proliferativa que afeta a gengiva maxilar e o palato duro.

A taxa de prevalência global para LO variou de 1% a 5%, com uma faixa de taxa de transformação maligna (TTM) de 3% a 17%. No entanto, existem várias ressalvas na declaração acima. A primeira é que a TTM é maior na leucoplasia não homogênea, especialmente no tipo proliferativo verrucoso (LPV), onde está entre 40% e 75% e é 21% na forma eritroleucoplásica mista. A LPV é uma forma nefasta de LO caracterizada por uma alta TTM e persistência pós-tratamento. Uma revisão sistemática realizada por Abadie et al. mostrou recorrência e / ou progressão para carcinoma em 71,2% dos pacientes que tiveram intervenção terapêutica para LPV. Há um aumento de aproximadamente 7 vezes no risco de desenvolvimento maligno com leucoplasia não homogênea comparado com leucoplaquia homogênea e um aumento de 5 vezes no risco quando o tamanho da lesão é maior que 200 mm² na área. A segunda ressalva é que a TTM está aumentada com a presença de displasia em comparação com sua ausência. A terceira advertência é que o momento de uma possível transformação maligna é imprevisível. Portanto, é prudente monitorar esses pacientes regularmente. O período de seguimento, embora influenciado pela estratificação de risco do paciente e pelo grau clínico e / ou histológico da lesão, deve idealmente ser por toda a vida.

Dependendo da lesão e dos fatores de risco do paciente, o tratamento atual para a LO pode variar desde a observação cuidadosa até a intervenção cirúrgica. A biópsia

incisional seguida do exame histopatológico é o padrão-ouro para o manejo inicial da LO. O uso de métodos quimiopreventivos mencionados anteriormente em estudos clinicamente controlados ainda não mostrou nenhuma promessa na prevenção de transformação e recorrência maligna.

Um estudo realizado por Kuribayashi et al. analisou o resultado a longo prazo da observação vigilante na gestão de LO. Esses autores observaram 218 pacientes com 237 lesões de LO entre 2001 e 2010; Biópsias incisionais foram inicialmente realizadas e o grau de displasia variou de nenhum (124) a grave (1), com tempo médio de seguimento de 41,1 meses. Eles observaram que 135 lesões permaneceram inalteradas, 30 reduzidas em tamanho ou gravidade clínica, 44 desapareceram, 17 se deterioraram clinicamente e 11 se transformaram em CCEO. Observações cuidadosas e regulares são reservadas para o tipo homogêneo e fino de LO que não está associado a displasia moderada ou grave devido à TTM relativamente baixa. As modalidades atuais de tratamento cirúrgico incluem excisão por faca a frio, Laser de CO₂ ou Nd:YAG / KTP, ou uma combinação de excisão e tratamento a laser. Uma recente revisão sistemática de 33 estudos de Mogedas-Vegara et al. mostrou uma taxa de recorrência variando de 1% a 40,7% e uma TTM variando de 0% a 15,4% quando se utiliza um laser de CO₂. Um estudo retrospectivo de 94 lesões cirurgicamente excisadas com faca a frio realizadas por Holmstrup et al. mostrou uma taxa de recorrência de 13% e uma TTM de 12% após um período médio de seguimento de 7,5 anos. A intervenção cirúrgica com excisão por faca a frio e / ou laser de CO₂ é geralmente reservada para LO não homogênea, especialmente o tipo eritroleucoplásico; aqueles associados com displasia moderada a grave; e o tipo proliferativo verrucoso

Eritroplasia Oral

A eritroplasia oral (EO) é definida morfológicamente como uma placa ou placa vermelha aveludada que não pode ser atribuída a nenhum outro processo fisiopatológico e é também um diagnóstico de exclusão. EO pode ocorrer isoladamente ou associada a LO. Neste último caso, é classificado como uma eritroleucoplasia (Figura 3). A incidência e prevalência de EO é muito menor que a da LO. No entanto, o EO possui uma das MTRs mais altas (até 50%) de todos os PPOELs. O estudo histológico da OE homogênea por biópsia mostrou 51% de carcinoma invasivo, 40% de

carcinoma in situ e 9% de displasia leve ou moderada. EO representa uma lesão altamente suspeita que muitos médicos considerarão como o primeiro sinal clínico de carcinoma de células escamosas. É altamente recomendável que essas lesões sejam removidas para o nível submucoso quando a língua não está envolvida ou para o nível muscular superficial se a língua estiver envolvida. Como resultado da alta TTM e incidência de displasia, carcinoma in situ e franco carcinoma na EO, observação vigilante ou tratamento conservador devem ser evitados e intervenção cirúrgica deve ser implementada precocemente, juntamente com observação dos fatores de risco e vigilância a longo prazo.



Fig. 3: Eritroleucoplasia afetando a língua lateral direita.

Fibrose Submucosa Oral

A FSO é uma doença fibrótica progressiva do trato aerodigestivo, mas afeta principalmente a cavidade bucal. O metabolismo de colágeno alterado é o processo fisiopatológico subjacente. Essa doença afeta predominantemente indivíduos que vivem nos países do Sudeste Asiático, sem predileção por gênero e é vista na segunda a terceira décadas de vida. Vários fatores etiológicos têm sido associados a essa doença e incluem deficiências nutricionais, como vitaminas, ferro e zinco; autoanticorpos; e a molécula capsaicina dos pimentões. No entanto, o fator etiológico mais predominante relatado na literatura, com o elo mais forte, é o uso da noz de areca e seus derivados, incluindo o betel quid e o gutkha. Gutkha é uma substância marrom clara granulada que contém altas concentrações de noz de areca.

Um dos sintomas clínicos específicos, mas não sensíveis, é uma nova intolerância aos alimentos condimentados. Os sinais clínicos iniciais incluem a formação de vesículas e úlceras, especialmente no palato duro e na mucosa bucal. Nos últimos

estágios da doença, o paciente começará a apresentar xerostomia, restrição da amplitude de movimento da língua e diminuição progressiva da elasticidade da mucosa bucal, lábios e assoalho da boca. Faixas fibróticas densas podem ser palpadas dentro dos tecidos orais, e a cor da mucosa se tornará mais opaca e esbranquiçada. Por fim, a doença culmina com fibrose generalizada da cavidade oral e trismo em progressão.

FSO tem um intervalo médio de TTM de 7% a 30%. O manejo da FSO é principalmente a monitorização de qualquer transformação maligna, interromper a progressão da doença e, o mais importante, aliviar o trismo para permitir a fala, a mastigação, a vigilância oncológica e a higiene dental. Isso pode ser feito medicamente ou cirurgicamente e é adaptado à gravidade da doença e do trismo. Esta doença é atualmente considerada irreversível uma vez que o trismo tenha se desenvolvido. A terapia inicial consiste na cessação do uso de noz de betel. A terapia conservadora visa parar a progressão da doença e aliviar o trismo. Trata-se de uma abordagem multimodal que inclui suplementação de micronutrientes, degradação enzimática, reabilitação física, intervenção farmacológica e terapia antioxidante. A degradação enzimática utiliza principalmente 3 enzimas para atuação na matriz de tecido mole fibrosada: hialuronidase, colagenase e quimotripsina. Em última análise, o objetivo da terapia enzimática é melhorar o trismo. A terapia farmacológica inclui antiinflamatórios / imunomoduladores, que incluem principalmente corticosteróides, interferon- γ , leite imunizado e extratos placentários. Estes são destinados a aliviar os sintomas da inflamação. No entanto, eles não são particularmente úteis nos estágios posteriores da doença. Outros agentes farmacológicos utilizam terapia vasogênica para manter e promover a integridade vascular dentro e ao redor da lesão para liberação de nutrientes e posterior terapia farmacológica; eles incluem, mais notavelmente, polifenóis, que são subprodutos de pigmentos de chá; pentoxifilina; cloridrato de buflomedil. A terapia baseada em antioxidantes com beta-caroteno, vitamina E e licopeno visa reduzir e / ou eliminar os radicais livres de oxigênio produzidos pelo metabolismo da noz de areca. A terapia cirúrgica visa aliviar o trismo por meio da excisão e liberação de bandas ou tecidos fibróticos com técnicas convencionais de reconstrução, que incluem retalhos de avanço local / regional e retalhos microvasculares.

Líquen plano oral

O líquen plano é uma doença mucocutânea sistêmica que comumente afeta a mucosa bucal, mas também pode afetar a pele, as unhas, o couro cabeludo e a mucosa vaginal. Geralmente se manifesta na terceira a sétima décadas de vida. A doença tem uma forte predileção pelo sexo feminino. Na cavidade oral, a mucosa bucal, a língua e a gengiva são os locais mais comuns. As lesões geralmente são bilaterais e simétricas. A fisiopatologia é atualmente entendida como uma destruição auto-imune mediada por células T das células basais do epitélio.

Na cavidade bucal, existem várias formas morfológicas da doença, mais comumente as formas reticular, papular, tipo placa, bolhosa, atrófica e erosiva. A forma clássica do LPO é o tipo reticular. Apresenta-se como uma renda interconectada de linhas brancas finas, levemente elevadas, chamadas estrias de Wickham, que são patognômicas para o LPO. O diagnóstico do LPO pode ser feito com exame clínico (especialmente a lesão que se apresenta como o tipo reticular clássico); biópsia de tecido; e / ou imunofluorescência direta. A faixa de TTM na literatura é de 0% a 5%, com a média mais aceita sendo de 1%. No entanto, uma maior incidência de TTM foi encontrada em fumantes, usuários de álcool, pacientes infectados pelo vírus da hepatite C, aqueles com tipos erosivos e atróficos, e aqueles com displasia histopatológica encontrados na biópsia.

A base do tratamento do LPO localizado é a terapia médica local. O tratamento primário do LPO é feito com corticosteróides tópicos, como acetonido de triamcinolona e beclometasona. As terapias de segunda linha incluem outros agentes tópicos, como retinóides, ciclosporina, inibidores da calcineurina e, possivelmente, terapia fotodinâmica. No entanto, uma revisão sistemática de 28 ensaios clínicos randomizados realizados por Thongprasom et al. não mostrou diferença entre esteróides e inibidores de calcineurina no que diz respeito à redução da dor. Além disso, não houve diferença no tipo de esteroide usado na redução da dor.

Displasia Epitelial Oral

Sabe-se que a displasia epitelial oral (DEO) é frequentemente a precursora do CEB. A displasia oral é diagnosticada histologicamente e definida pela OMS como uma

lesão pré-cancerosa do epitélio escamoso estratificado caracterizado por atipia celular e perda da maturação normal e estratificação sem carcinoma in situ. A presença e o grau de displasia contribuem para o potencial de transformação maligna de todos os PPOELs acima descritos. LOP, FSO, LO e DEO são as manifestações clínicas brutas do acúmulo de alterações displásicas microscópicas da arquitetura celular normal (Fig. 4). No entanto, os PPOELs e a mucosa clinicamente normal podem progredir para o CCE sem a presença de displasia, e nem todas as lesões displásicas progredirão para o CCE. ATTM global de DEO na literatura pode variar de 6% a 36%. A literatura atual relata que as variáveis que afetam a TTM são o local da lesão - a língua e o assoalho da boca estão na extremidade superior do espectro da TTM - juntamente com o grau de displasia. Existem relatos conflitantes em relação à gravidade da classificação sendo correlacionados com a TTM. Um estudo realizado por Dost et al. em 368 pacientes com DEO comprovada por biópsia concluiu que a gravidade da displasia com base em dois sistemas separados, a classificação da OMS de 3 níveis em 2005 e o sistema binário proposto por Kujan et al., não estava associado ao risco de transformação maligna. Embora existam estudos semelhantes que desacreditam a correlação do grau de displasia e da TTM, a maioria da literatura atualmente sustenta que a presença e a gravidade da DEO se correlacionam com a TTM.



Fig. 4: Displasia grave no palato duro direito - junção do palato mole.

As modalidades de tratamento contemporâneas incluem a excisão a frio, ablação com laser de CO₂, terapia com antioxidantes, terapia imunomoduladora ou qualquer combinação dos itens acima. Terapias antioxidantes e imunomoduladoras, tais como aquelas usadas em FSO, utilizam licopeno sistêmico e bleomicina tópica. Além disso, o

ácido cis-retinóide sistêmico é também utilizado como antioxidante. Atualmente, a modalidade de tratamento mais aceita é a intervenção cirúrgica com excisão, ablação a laser ou combinação de ambos. Apesar do uso de modalidades cirúrgicas, ainda há uma quantidade considerável de recorrência e transformação maligna. Um estudo retrospectivo realizado por Holmstrup et al. em 94 LOs homogêneos e não homogêneos ressecados cirurgicamente, dos quais 71% foram associados com um grau de displasia, mostraram recorrência e uma taxa de transformação maligna de 13% e 12%, respectivamente, após um período de acompanhamento de 1,5 a 18,6 anos. O tempo médio para transformação maligna foi de 7,5 anos. Um estudo de coorte longitudinal realizado por Thomson et al. em 590 pacientes com CO 2, os PPOELs excisados por laser, dos quais 88% estavam associados a displasia ou carcinoma in situ, apresentaram taxas de persistência e transformação maligna de 9% e 16%, respectivamente, após um período médio de acompanhamento de 7,3 anos. O tempo médio para transformação maligna foi de 87,3 meses. Atualmente, não há diretrizes ou recomendações amplamente aceitas e concretas sobre a frequência de acompanhamento para pacientes com diagnóstico de DEO. No entanto, o acompanhamento deve ser regular e frequente, principalmente para lesões com displasia moderada a grave. O acompanhamento também é feito sob medida para fatores específicos de pacientes e lesões, que incluem idade, sexo, uso de substâncias, localização anatômica e grau de displasia.



Fig.5 Leucoplasia verrucosa proliferativa severamente displásica da gengiva alveolar maxilar bilateral, palato duro e mole e leucoplasia oral homogênea associada.

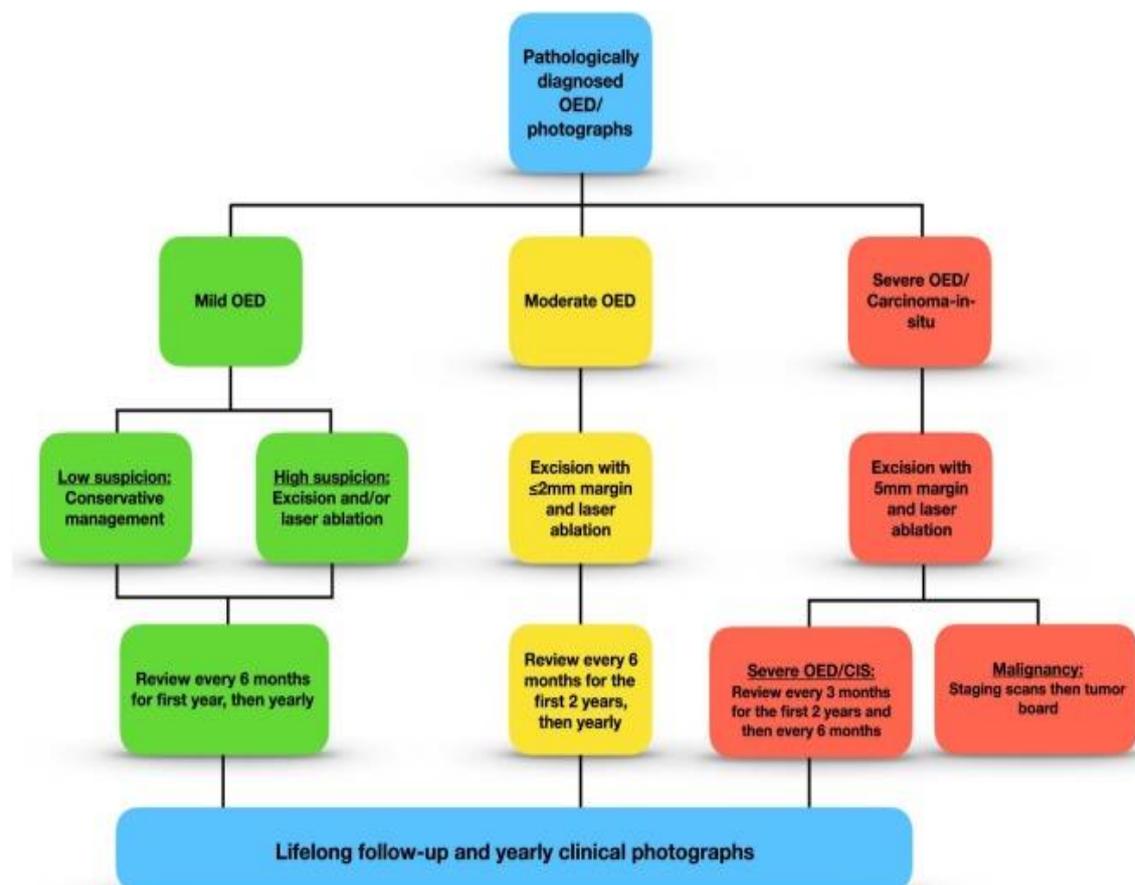
Papilomavírus Humano e Displasia

O papilomavírus humano (HPV) foi identificado como um fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide de orofaringe (OPSCC). Dos vários subtipos, o HPV-16 e o HPV-18 são considerados de alto risco para o desenvolvimento do OPSCC. Duas oncoproteínas virais, E6 e E7, derivadas do gene HPV, foram isoladas e sua presença é necessária para a transformação maligna em CEC. Estas oncoproteínas exercem seus efeitos repressivos sobre a atividade supressora de tumores p53 e Rb, respectivamente. A prevalência geral de HPV na mucosa bucal normal varia de 0,9% a 12%, mas essa infecção geralmente é eliminada dentro de 2 anos em um hospedeiro imunocompetente. A persistência do vírus além deste período predispõe os pacientes a mutações que levam à transformação maligna. Há um debate em andamento sobre a associação e prevalência do HPV nos PPOELs. Uma revisão sistemática realizada por Syrjanen et al. mostrou um odds ratio global de 3,87 entre todas as PPOELs e o HPV-DNA agrupado. O odds ratio foi de 5,10 quando a displasia foi a variável específica. Uma meta-análise realizada por Jayaprakash et al. mostraram que a prevalência de HPV-16 e HPV-18 na displasia oral e orofaríngea é de 25%. Uma análise histopatológica realizada por Lerman et al. mostrou uma displasia única realizada pelo HPV que se caracteriza por cariorrexia (fragmentação nuclear) e apoptose. Com base no modelo de progressão molecular do OSCC / OPSCC, é razoável imaginar o conceito de quimioprevenção e o papel da vacinação contra o HPV na redução da incidência e prevalência do OSCC / OPSCC.

Prevenção e Manutenção

A prevenção primária é idealmente o melhor e o primeiro método no gerenciamento da pré-malignidade. Em última análise, o objetivo é evitar a pré-malignidade e sua progressão para malignidade. É prudente estratificar o risco de um paciente e fornecer aconselhamento e triagem apropriados para indivíduos de alto risco. Um estudo de revisão sistemática estimou que o risco atribuível populacional para o desenvolvimento de OSCC foi de 25% apenas para o tabagismo, 18% para o álcool sozinho e 40% para o uso combinado de ambos. Ambos os fatores de risco são dependentes da dose, com um uso cumulativo ao longo da vida que está positivamente

correlacionado com o desenvolvimento do OSCC. Um estudo de metanálise realizado por Kansy et al. em 5338 pacientes com OSCC tratados, a prevalência de 30% de todos os subtipos de HPV e subtipos de HPV-16 / 18 foi de 25% e 18%, respectivamente. Prevenção secundária é alcançada pela detecção precoce de PPOELs e / ou a prevenção de transformação maligna. A triagem intervalada de indivíduos pode ser adaptada com base na estratificação de risco do paciente para o desenvolvimento do OSCC e na conformidade odontológica / médica. Atualmente, não há protocolos padronizados para acompanhamento de pacientes com PPOELs existentes ou lesões previamente extirpadas. Ressalta-se que para as lesões diagnosticadas, o tempo para a transformação maligna é imprevisível e varia de meses a anos. Novas lesões podem ocorrer adjacentes a PPOELs previamente extirpados ou em um local diferente. Pacientes com história de lesões pré-malignas / displásicas devem ser acompanhados a longo prazo. A vigilância varia de acordo com a experiência do médico e com os fatores de risco do paciente e da lesão. A figura 9 é um algoritmo proposto para o manejo de PPOELs baseado em suas características displásicas.



Um algoritmo de tratamento e acompanhamento proposto para lesões pré-malignas orais com base na displasia.

Conclusões

O manejo de lesões pré-malignas é complexo, e a literatura atual sobre a modalidade de tratamento ideal é conflitante. A transição da mucosa normal para mucosa pré-maligna ou displásica e, finalmente, a alteração maligna é uma interação complexa entre o ambiente e o hospedeiro. Os fatores do hospedeiro incluem genética e função do sistema imunológico. Fatores ambientais incluem exposição a agentes cancerígenos, incluindo líquido de betel, tabaco, álcool e HPV. É imperativo que os médicos implementem a prevenção primária para reduzir a prevalência e a incidência de doenças pré-malignas resultantes de causas conhecidas e evitáveis. Isto é conseguido através da educação e capacitação de pacientes contra a exposição a esses carcinógenos ambientais. Se a prevenção primária falhar, a detecção e a intervenção precoces serão fundamentais no gerenciamento de um PPOEL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. Awadallah, Michael et al. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology , Volume 125 , Issue 6 , 628 - 636