

**INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DAS LESÕES BRANCAS ASSOCIADAS AO  
TABAGISMO ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DA UNIDADE DE DIAGNÓSTICO  
ESTOMATOLÓGICO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA NO  
PERÍODO DE 1997 A 2008**

LUIZ FERNANDO BARBOSA DE PAULO <sup>1</sup>, ROBERTA REZENDE ROSA <sup>2</sup>, MARCUS ALVES DA ROCHA <sup>3</sup>, ANTONIO FRANCISCO DURIGHETTO JUNIOR <sup>4</sup>.

1 – Graduação em Odontologia, Unidade de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, UFU, Rua Acre, 941, Umuarama, Uberlândia (MG), CEP – 38400-902.

E-mail: [nandim3@hotmail.com](mailto:nandim3@hotmail.com)

2 – Graduação em Odontologia, Unidade de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, UFU, Rua Acre, 941, Umuarama, Uberlândia (MG), CEP – 38400-902.

E-mail: [roberta.rrosa@hotmail.com](mailto:roberta.rrosa@hotmail.com)

3 – Professor Titular, Unidade de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, UFU, Rua Acre, 941, Umuarama, Uberlândia (MG), CEP – 38400-902.

4 – Professor Titular, Unidade de Diagnóstico Estomatológico, Faculdade de Odontologia, UFU, Rua Acre, 941, Umuarama, Uberlândia (MG), CEP – 38400-902.

E-mail: [duriga@gmail.com](mailto:duriga@gmail.com)

**Resumo:**

Uma ampla variedade de lesões brancas acometem a cavidade oral, dentre elas, as lesões associadas ao tabagismo, denominadas leucoplasias, possuem uma incidência relativamente alta e potencial de transformação maligna. Baseado na importância do estabelecimento rápido de um diagnóstico precoce em casos de suspeita de lesões potencialmente malignas, é que surge a necessidade de um maior conhecimento no que diz respeito ao comportamento e formas de manifestação das lesões leucoplásicas.

Esse estudo se propõe a avaliar não só a incidência e prevalência das leucoplasias, como também todo o traçado epidemiológico, afim de que em um futuro próximo possa ser alicerce para se estabelecer medidas preventivas de grande relevância para a saúde pública no Brasil. Foram encontrados 66 casos diagnosticados no ambulatório da unidade de diagnóstico estomatológico como leucoplasias no período determinado. Foram considerados para o presente estudo os dados clinico-patológicos; incluindo idade, sexo, tabagismo, localização das lesões, descrição do exame histopatológico e tratamento.

**Abstract:**

The leukoplakia is a common white lesion in oral mucosa and a relevant association with malignant transformation is reported in the lesion evolution. The main etiologic factor is associated with smoking and alcoholism, and the men are the most affected population over the world. In despite of the relatively high incidence an early diagnosis proved as important factor in prognosis. Based in the importance of early establishment of a correct diagnosis is high relevance that the health professional knows the behavior and types of expression of this lesion.

This study aims evaluate the incidence and prevalence of leukoplakia, as all the epidemiological aspects, objecting in a near future establishes preventive actions of public health care in the second most populous state in Brazil. We found 66 cases diagnosed as leukoplakia in the archives of the unit of stomatological diagnosis in the period of 1997 at 2008. It was consider for this study clinic and pathologic data including age, gender, smoking, location of lesions, histopathology description and treatment.

**Key-words:** leukoplakia; oral cancer; pre-cancer; Oral premalignant lesion; tobacco

## INTRODUÇÃO

O carcinoma que acomete a cavidade oral é um dos dez mais comuns cânceres humanos<sup>2</sup>, e o quinto mais freqüente no gênero masculino e o sétimo no gênero feminino no Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA).<sup>11</sup> A neoplasia maligna mais comum na cavidade oral é o carcinoma epidermóide (CE) representando 90% de todas as neoplasias malignas nessa região.<sup>2,12</sup>

Apesar da etiologia do CE não estar totalmente esclarecida, o tabagismo, alcoolismo e o papiloma vírus humano influenciam diretamente no desenvolvimento dessa neoplasia. Estudos revelam que 80% de todos os cânceres orais progridem a partir de lesões pré-cancerosas como leucoplasias e eritroplasias<sup>1</sup>, e em alguns casos, estas lesões são encontradas adjacentes à alguns CEs.<sup>2</sup>

A leucoplasia oral é definida como uma placa ou área predominantemente branca que não pode ser caracterizada clínico ou patologicamente como nenhuma outra doença.<sup>8</sup> Clinicamente se manifesta como placas brancas que não podem ser removida por raspagem e o quadro histopatológico é bastante variado, podendo apresentar apenas hiperqueratose ou quadros de displasia epitelial que podem ser leves, moderados, severos ou ainda carcinoma *in situ* e o mais grave deles, o carcinoma invasivo.

Lapthanasupkul *et al*<sup>1</sup> dizem que a leucoplasia apresenta manifestação na faixa etária dos 20 aos 84 anos, com pico de incidência na quinta década de vida nos homens e na sexta década nas mulheres, não apresentando predileção pelo sexo. Os locais mais comuns de envolvimento em ambos os sexos são a mucosa bucal, seguida pela mucosa alveolar e língua. Em alguns casos gengiva, palato, soalho de boca e lábio inferior também apresentam manifestação dessa lesão.<sup>13</sup> Os achados histopatológicos mais comuns são a hiperqueratose com ou sem acantose e displasia epitelial nos seus mais variados graus. Os achados de carcinoma espinocelular são comuns, sendo nesse caso, o soalho de boca, o local mais comum de ocorrência dessas lesões.<sup>2,34-36</sup>

A etiologia da leucoplasia está fortemente associada com exposição à carcinógenos como o uso do tabaco, uso abusivo do álcool e em alguns países, o hábito de mastigar o tabaco ou o betel.<sup>9,13</sup> Dentre eles, o tabagismo crônico é o mais importante fator etiológico e está presente em 80% de todos os casos.

O processo de transformação maligna envolve várias alterações genéticas, resultado da inativação de genes supressores de tumor e ativação de proto-oncogenes que são causadas por deleções, pontos de mutação, promoção de metilações e amplificação gênica. Pesquisas revelam que em tecidos acometidos pela leucoplasia, principalmente aqueles que exibem displasia epitelial, existem alterações moleculares no gene supressor de tumor WWOX <sup>1</sup>, embora outras pesquisas não conseguirem estabelecer relação entre o aumento na expressão ou mutação de genes supressores de tumor ou proto-oncogênes com a transformação maligna a partir de lesões pré-cancerosas como a leucoplasia.<sup>4,6</sup>

Estudos têm mostrado que 1% a 28% das leucoplasias que apresentam displasia epitelial sofrem transformação para CE.<sup>1</sup> Lee et al <sup>5</sup> afirmam que 0,13% a 36,4% de todas leucoplasias orais sofrem transformação maligna após um período de 1 a 11 anos.

No tocante ao tratamento, alguns autores sugerem que a partir do momento da sua identificação essas lesões sejam biopsiadas e caso seja necessário, removidas <sup>13,37</sup> e outros acreditam que a preservação possa dar mais segurança, pois seria possível a identificação de sinais indicativos de malignização e somente após sua confirmação ela pudesse ser tratada de forma radical.<sup>3,7</sup>

Quanto as formas de tratamento, existe uma vasta gama de opções como o tratamento cirúrgico, dentre eles a excisão cirúrgica, cirurgia a laser e crioterapia, que no entanto não tem sua efetividade de fato confirmada.<sup>7</sup> Também existe a possibilidade de tratamento com medicamentos tópicos como agentes antiinflamatórios, antimicóticos, carotenóides, retinóides, agentes citotóxicos, bleomicina, entre outros e com medicação sistêmica como por exemplo beta caroteno, vitamina A e licopeno, que também não apresentam grandes efeitos quando comparados com o tratamento placebo.<sup>3,7,10</sup> Contudo, a melhor forma de tratamento ainda tem sido a eliminação dos fatores predisponentes como o tabagismo e etilismo.

## **MATERIAL E MÉTODO**

A coleta dos dados foi realizada no setor de arquivo médico e odontológico do Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia com o auxílio de um computador portátil (Figuras 1 e 2). Uma vez que não existia qualquer tipo de banco de dados dos pacientes atendidos no ambulatório da unidade de diagnóstico estomatológico (UDE), fez-se necessário que se realizasse um levantamento prévio de todos os pacientes atendidos nesse serviço no período a que se propõe a pesquisa.



**Figura 1. Coleta e dados**



**Figura 2. Setor de arquivos**

No período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001 os prontuários da UDE se encontravam separados dos prontuários que se localizavam no setor de arquivos, logo se colheu os dados diretamente dos prontuários específicos com as fichas de atendimento da UDE. No entanto no período de janeiro de 2002 a janeiro de 2008 os prontuários passaram a ser unificados e portanto, foi necessário que se realizasse a pesquisa em todos os que foram criados nesse período, para que se encontrassem as fichas da UDE e posteriormente os dados fossem anotados nas planilhas e só então levantadas às lesões brancas associadas ao tabagismo. (Figuras 3 e 4)

**Figura 3. Prontuário Pesquisado**

**Figura 4. Ficha de atendimento UDE**

Quanto a forma de coleta dos dados, foi utilizado uma planilha formulada no programa Microsoft Excel<sup>®</sup> (Microsoft Office 2003) especialmente criada para a pesquisa (Figura 5), contendo dados básicos do paciente como as iniciais do nome, número do prontuário, idade, gênero e ano de atendimento. Posteriormente as lesões eram classificadas em grupos sendo eles: lesões brancas, eritematosas ou arroxeadas, bolhosas, ulceradas, neoplasia maligna, tumores benignos do tecido mole, processo proliferativo, cistos e tumores odontogênicos, algias, alterações imunológicas, cistos não-odontogênicos, doenças infecciosas, DTMs, alterações de glândula salivar, lesões ósseas e outras lesões e manifestações. Depois eram colocadas as hipóteses de diagnóstico de acordo com a ficha de atendimento e em caso de realização de biópsia ou citologia exfoliativa, eram colocados o laudo histopatológico e o número de seu registro respectivamente.

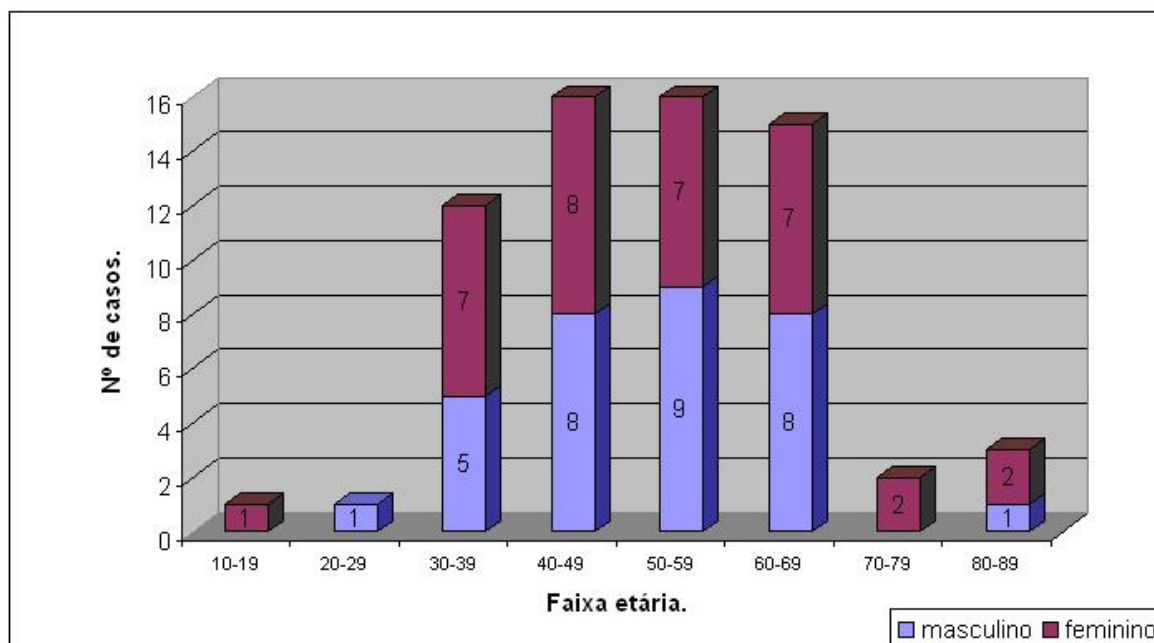
B	C	D	E	F	G	H	I	J
	PRONTUÁRIO	GÊNERO	IDADE	ANO	GRUPO DE LESÕES	HIPÓTESE DE DIAGNÓSTICO	LAUDO BIÓPSIA/ CITOLOGIA	GISTRO BIÓPS
MFP	UDE 5859	FEMININO	35	1999	PROCESSO PROLIFERATIVO	FIBROMA OU PAILOMA	ANGIOQUERATOMA	4453
NSL	UDE 5941	FEMININO	35	1999	LESÕES BRANCAS	LÍQUEN PLANO EROSIVO		
SS	UDE 5991	MASCULINO	49	2000		AValiação PARA TRATAMENTO ONCOLÓGICO		
AJA	UDE 5990	MASCULINO	47	2000	OUTRAS LESÕES E MANIFESTAÇÕES	INFLAMAÇÃO NO PALATO		
RSB	UDE 5988	MASCULINO	14	2000	ALTERAÇÕES DE GLÂNDULAS SALIVARES	MUCOCELE	MUCOCELE	4588
HAS	UDE 5987	FEMININO	1 MÊS	2000	OUTRAS LESÕES E MANIFESTAÇÕES	RUIDOS NA ATM		
FB	UDE 5986	MASCULINO	67	1999	PROCESSO PROLIFERATIVO	HIPERPLASIA FIBROSA E HEMANGIOMA		
MRS	UDE 5985	FEMININO	46	1999	PROCESSO PROLIFERATIVO	FIBROMA	FIBROMA	4587
JLLS	UDE 5982	MASCULINO	7	1998	ALTERAÇÕES DE GLÂNDULAS SALIVARES	MUCOCELE	MUCOCELE	3981
AGM	UDE 5984	MASCULINO	60	2000	NEOPLASIA MALIGNA	PARACOCODIOMICOSE OU CARCINOMA	CARCINOMA EPIDERMÓIDE SARCOMATÓIDE	4712/4633
CMS	UDE 5983	FEMININO	42	2000	PROCESSO PROLIFERATIVO	HIPERPLASIA FIBROSA		
SEM	UDE 5981	FEMININO	57	1999	DOENÇAS INFECCIOSAS	CANDIDÍASE	CELULAS DE DESCAMAÇÃO NORMAIS	9320/04448
PGP	UDE 5980	FEMININO	9	2000	ALTERAÇÕES DE GLÂNDULAS SALIVARES	MUCOCELE	MUCOCELE	4940
SDCR	UDE 5979	FEMININO	51	2000	LESÕES ULCERADAS	HERPES OU REAÇÃO ALÉRGICA		
COM	UDE 5978	FEMININO	51	2000	LESÕES ÓSSEAS	DISPLASIA CIMENTO-OSSEA FLORIDA		
JBS	UDE 5975	MASCULINO	59	2000		AValiação PARA TRATAMENTO ONCOLÓGICO		
JAP	UDE 5974	MASCULINO	54	2000	NEOPLASIA MALIGNA	CARCINOMA	CARCINOMA EPIDERMÓIDE BEM DIFERENCIADO	4620
SAS	UDE 5973	FEMININO	18	1999	PROCESSO PROLIFERATIVO	HIPERPLASIA ANATÔMICA		
MDO	UDE 5976	MASCULINO	9	1999				
NEP	UDE 5972	FEMININO	34	1999	OUTRAS LESÕES E MANIFESTAÇÕES	RAIZ RESIDUAL DECIDUA		
DLS	UDE 5968	FEMININO	19	1999	CISTOS NÃO-ODONTOGÊNICOS	CISTO E ADENOPATIA	LINFONODO OU CISTO TIROGLOSSO	309426(US)
MAFS	UDE 5970	FEMININO	27	1999	DTMs	DTM		

**Figura 5. Planilha Excel**

## RESULTADOS

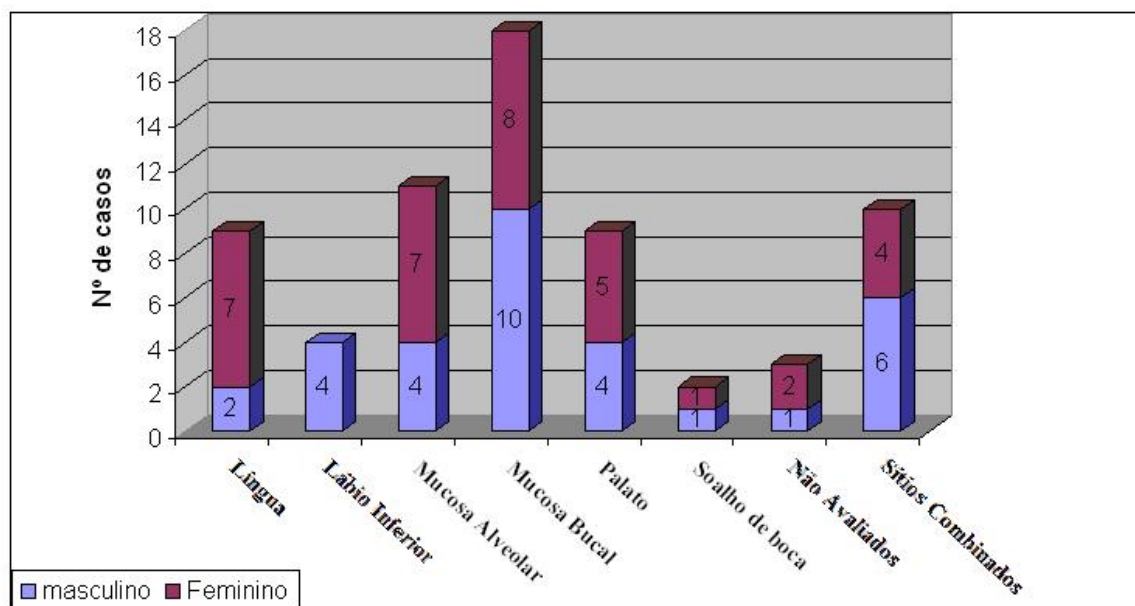
No período de janeiro de 1997 a janeiro de 2008 foram atendidos 3362 pacientes pelo ambulatório da unidade de diagnóstico estomatológico da Universidade Federal de Uberlândia, dentre eles, 66 (2%) foram diagnosticados com leucoplasia. Trinta e dois pacientes (48,5%) eram do gênero masculino e 34 (51,5%) eram do gênero feminino. A média de idade dos pacientes do gênero masculino foi de 47,5 e para o sexo feminino de 54,5. A leucoplasia foi encontrada na faixa etária dos 10 aos 81 anos com pico de incidência na quinta década de vida para os homens e sexta década de vida para as mulheres (Figura 6).





**Figura 6. Distribuição por gênero e idade de 66 pacientes com leucoplasia**

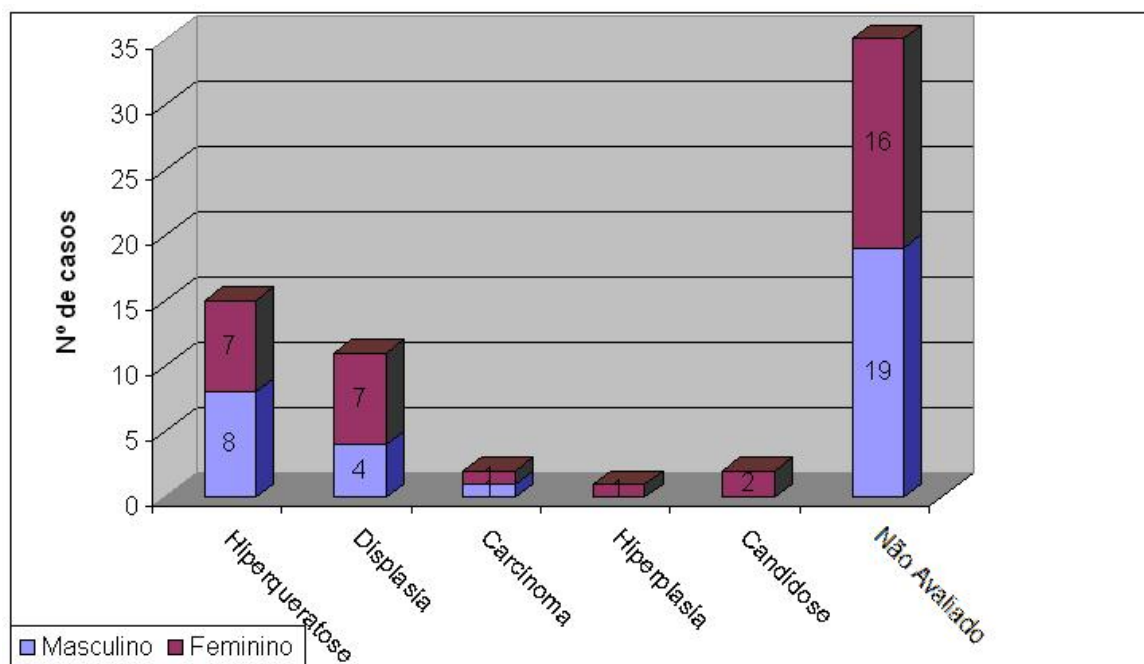
Entre os locais de acometimento, analisamos uma maior presença das lesões em ambos os gêneros na região de mucosa bucal, sendo esta, o sítio de acometimento em 18 pacientes (27,5%). Outro sítio de acometimento com grande número de casos foi a mucosa alveolar em 13 pacientes (19,7%). Na língua e palato, foram encontrados 9 casos em cada sítio (13,6%). Já no lábio inferior havia 4 casos de leucoplasia (6%) e ainda encontrou-se 2 casos de acometimento do soalho bucal (3%). Dez casos envolviam mais que uma localização (15%), sendo que desses, mucosa bucal, língua e palato foram os mais afetados. Em 3 casos não foi possível colher o dado sobre a localização da lesão devido ao preenchimento errôneo da ficha de atendimento (Figura 7).



**Figura 7. Localização anatômica das leucoplasias. “ Sítios Combinados “ indica que a lesão envolve mais que uma localização.**

Com relação aos achados histopatológicos, dentre as 31 lesões biopsiadas, 15 apresentavam hiperqueratose com ou sem acantose (48,4%), enquanto que displasia epitelial em seus diferentes graus de atipia celular foi encontrada em 11 pacientes (35,5%). Carcinoma epidermóide foi diagnosticado histopatologicamente em 2 pacientes (6,4%), 1 caso de hiperplasia fibrosa (3,2%) e 2 pacientes apresentaram candidose (6,4%).

De acordo com a filosofia adotada nesta instituição, as biópsias de lesões leucoplásicas são realizadas a partir do momento em que surgem áreas atípicas no leito da lesão. Devido à essa conduta, 36 pacientes foram diagnosticados apenas clinicamente, e portanto, não avaliados por exame histopatológico até a data da pesquisa (Figura 8).



**Figura 8. Características histopatológicas das lesões**

Partindo do princípio que o potencial de transformação maligna das leucoplasias varia de acordo com o grau de atipia celular, também foram pesquisados os sítios de acometimento das displasias epiteliais e seus respectivos graus de atipia. Dentre as 11 lesões apresentando displasia epitelial, 4 estavam presente em mucosa bucal e 1 em lábio inferior. Língua, palato e mucosa alveolar apresentaram 2 casos cada (Tabela 1).

Atipia celular severa foi encontrada em uma das lesões linguais. Em outras duas lesões, uma em mucosa alveolar e outra em língua, foi encontrada atipia moderada e nas lesões restantes, atipia celular leve.

**Tabela 1. Distribuição das displasias epiteliais pelos sítios de acometimento**

<b>Sítio de Acometimento</b>	<b>Número de Displasias Epiteliais (%)</b>
Língua (9)	2 (22,2)
Lábio Inferior (4)	1 (25)
Mucosa Alveolar (11)	2 (18,2)
Mucosa Bucal (18)	4 (22,2)
Palato (9)	2 (22,2)
Soalho Bucal (2)	0 (0,0)
Sítios Combinados (10)	0 (0,0)

Em relação às formas de tratamento, todos os pacientes são orientados à abandonar o vício tabagista e são acompanhados periodicamente a cada seis meses. A partir do momento que surja qualquer alteração no aspecto clínico da lesão, esta é biopsiada e removida cirurgicamente se necessário. Dentre os 66 pacientes portadores de leucoplasia, dois (3%) foram submetidos a remoção cirúrgica da lesão a partir do momento em que foi diagnosticado Carcinoma epidermóide e 1 fez uso de Nistatina sistêmico para tratamento de candidose.

## **DISCUSSÃO**

A incidência e prevalência da leucoplasia têm sido pesquisada por vários autores nas mais diversas populações do planeta, e por ser uma patologia bucal associada a fatores determinantes como o tabagismo, etilismo, entre outros fatores, existe uma variação nos valores encontrados, pois cada grupo populacional apresenta diferentes hábitos de consumo do tabaco, álcool e outros fatores predisponentes ou indutores análogos.

No presente estudo a leucoplasia foi encontrada em 1,9% dos pacientes atendidos em nosso serviço de diagnóstico, estando de acordo com os valores encontrados em pesquisas na

Arábia Saudita (1,9%)<sup>24</sup>, Tailândia (1,7%)<sup>2</sup>, em outros países do sudeste asiático tais como Burma (1,7)<sup>16</sup> e Cambódia (1,1)<sup>17</sup> e em outro estudo na população tailandesa em 2002 (1,8%).<sup>15</sup>

Já nos países do leste como Alemanha, Suécia, Eslovênia e Estados Unidos, a prevalência da leucoplasia variou de 0,9% a 6,2%<sup>14,19-23</sup> e esse índice relativamente alto quando comparado com os outros resultados pode ser justificado pelo fato de maior parcela da população apresentar o hábito tabagista. No entanto os maiores índices de prevalência dessa patologia foram encontrados em Taiwan (24,4%)<sup>18</sup> e na população de Bangladesh vivendo no Reino Unido (25%)<sup>25</sup>, justificados pelos elevados níveis de consumo de álcool, tabaco e betel.

Uma série de estudos relata que a leucoplasia oral é mais comum em pacientes do gênero masculino que feminino<sup>17,19,21</sup> e outros mostram maior incidência no gênero feminino.<sup>18</sup> Entretanto, em nosso estudo e em outros, a predileção por um gênero específico não foi encontrada em valores significativos, uma vez que é cada dia mais comum o hábito do fumo entre as mulheres.<sup>2,14,15</sup> Tanto em nosso estudo quanto nos outros trabalhos pesquisados ficou evidenciado que a leucoplasia acomete pacientes de meia idade e idosos principalmente.<sup>14,15,18,21</sup> No presente estudo, 79% dos pacientes apresentavam idade superior a 40 anos.

A leucoplasia pode estar presente em todas as regiões da mucosa oral, no entanto, existem locais em que essa ocorrência pode ser menor ou maior e isso se deve ao padrão comportamental do paciente no que diz respeito ao seu hábito de consumo dos agentes causadores.<sup>2</sup> Assim como em nosso estudo, vários outros<sup>2,14,22,23,26</sup> encontraram a mucosa bucal como principal sítio de acometimento, seguido pela mucosa alveolar e língua.

No entanto em locais onde há o predomínio do uso do cigarro de palha existe um aumento no acometimento do lábio inferior, uma vez que o cigarro fica em contato com a mucosa labial por mais tempo depositando naquela região o agente causador.<sup>38</sup> Quando se analisa comportamentos diferenciados como o hábito de mascar o tabaco ou o betel fica evidente o aumento das lesões leucoplásicas na região de soalho bucal ao passo que nos pacientes que não apresentam hábito tabagista a língua passa a ser o sítio de acometimento mais comum.<sup>27</sup>

Já com relação aos achados histopatológicos o presente estudo concorda com os achados encontrados na literatura, cujo quadro histológico predominante é a hiperqueratose, podendo

apresentar acantose ou não.<sup>14,15,28</sup> Dentre as lesões biopsiadas, 48,4% apresentavam hiperqueratose, índices reduzidos quando comparados com os encontrados por Laphanasupkul et al.<sup>2</sup> Esse fato pode ser explicado pela pequena taxa de realização de biópsias em nosso serviço como já foi esclarecido anteriormente.

O quadro histopatológico de displasia epitelial foi encontrado na literatura progressiva em valores que variam de 10,6% a 27,0% de todas as lesões leucoplásicas<sup>2,14,15,28,29,30</sup>, no entanto, em nosso estudo esse valor foi de 35,5% e pesquisas têm revelado que até 28% de todas as leucoplasias que apresentam displasia epitelial sofrem transformação maligna.<sup>1</sup> No entanto, outras vertentes mostram que lesões de carcinoma espinocelular se desenvolvem a partir de epitélios não displásicos.<sup>31-33</sup>

Leucoplasias apresentando carcinoma espinocelular no exame histopatológico estavam presentes em 6,4% do pacientes, o que representa valores semelhantes aos encontrados por Dhanuthai et al.<sup>15</sup> (6,6%) e Bouquot e Gorlin<sup>21</sup> (6,8%). Uma série de autores relatam que os dois locais mais comuns para o surgimento de carcinomas seria a língua e o soalho bucal<sup>14,21,23</sup>, entretanto em nosso estudo foram encontrados duas lesões de Carcinoma epidermóide, sendo uma em língua e outra em palato mole.

Não existe um consenso na literatura no que diz respeito ao tratamento das leucoplasias orais pois ao mesmo tempo que alguns autores dizem que elas devem ser biopsiadas e removidas cirurgicamente<sup>13,37</sup>, também existem filosofias como a de nossa instituição, onde opta-se por realizar a biópsia e, se necessário, a remoção cirúrgica quando a lesão inicial apresentar alterações em seu leito como áreas mais verrucosas ou eritematosas. Existem ainda autores que fazem uso de medicamentos sistêmicos como vitamina A, retinoides, beta-caroteno, entre outros no tratamento da leucoplasia e também para prevenir a transformação maligna dessas lesões.<sup>3,7</sup>

## CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que a casuística analisada é muito semelhante á aquelas relatadas em trabalhos publicados que utilizaram a mesma metodologia. Uma das diferenças encontrada é que parte deles utilizou além das características clínicas a biópsia e o histopatológico com meio complementar de diagnóstico. A necessidade da biópsia é questionável

para alguns autores, uma vez que, por definição, a leucoplasia tem diagnóstico realizado pelo seu comportamento clínico, devendo ser excluídas todas as doenças que possam apresentar lesão branca na sua manifestação clínica, como é o caso da sífilis, lúpus, nevo branco esponjo e até mesmo a lesão branca reacional denominada de hiperkeratose traumática.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. PIMENTA, F.J.; CORDEIRO, G.T.; PIMENTA L.G.G.S.; VIANA, M.B.; LOPES, J.; GOMEZ, M.V.; ALDAZ, M.; DE MARCO, L.; GOMEZ, R.S. Molecular alterations in the tumor suppressor gene WWOX in oral leukoplakias. *Oral Oncology* v.44, p. 753-758, 2008.
2. LAPTHANASUPKUL, P.; POOMSAWAT, S.; PUNYASINGH, J. A clinicopathologic study of oral leukoplakia and erythroplakia in a Thai population. *Quintessence International* v. 38, p. 448-455, 2007.
3. WRANGLE, J.M.; KHURI, F.R. Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Oncology* v.19, p.180–187, 2007.
4. BUAJEEB, W.; POOMSAWAT, S.; PUNYASINGH, J.; SANGUANSIN, S. Expression of p16 in oral cancer and premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* v. 38, p. 104–108, 2009.
5. LEE, J.J.; HUNG, H.C.; CHENG, S.J.; CHIANG, C.P.; et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral And Maxillofacial Pathology* v. 104, p. 217-225, 2007.
6. ÖGMUNDSÓTTIR, H.M.; BJÖRNSSON, J.; HOLBROOK, W.P. Role of TP53 in the progression of pre-malignant and malignant oral mucosal lesions. A follow-up study of 144 patients. *J Oral Pathol Med*, 2009.
7. LODI, G.; SARDELLA, A.; BEZ, C.; DEMAROSI, F.; CARRASSI, A. Interventions for treating oral leukoplakia (Review). *The Cochrane Library* v. 1, p. 1-35, 2009.



8. NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J.E. Oral and maxillofacial pathology. 1. ed. Philadelphia: Saunders, 1995.
9. ARIYAWARDANA, A.; SITHEEQE, M.A.M.; RANASINGHE, A.W.; et al. Prevalence of oral cancer and pre-cancer and associated risk factors among tea estate workers in the central Sri Lanka. *J Oral Pathol Med* v. 36, p. 581–7, 2007.
10. LODI, G.; SARDELLA, A.; BEZ, C.; DEMAROSI, F.; CARRASSI, A. Little Evidence of Effectiveness for interventions aimed at preventing oral leukoplakia from becoming malignant. *J Evid Base Dent Pract* v. 8, p. 8-9, 2008.
11. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas do Câncer**. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html>>. Acesso em: 20 novembro 2009.
12. SILVA, F.D.; DANIEL, F.I.; GRANADO, L.J.; CALVO, M.C.; RATH, I.B.S.; FABRO, S.M.L. Prevalence Of Lips Pathologies In Fishermen Of Santa Catarina Island. *Revista Odonto Ciência* v. 21, p. 37-42, 2006.
13. RODRIGUES, T.L.C.; COSTA, L.J.; SAMPAIO, M.C.C.; RODRIGUES, F.G.; COSTA, A.L.L. Oral leukoplakias: clinical-histopathologic relation. *Pesqui Odontol Bras* v. 14, p. 357-361, 2000.
14. WALDRON, C.A.; SHAFER, W.G. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer* v. 36, p. 1386-1392, 1975.
15. DHANUTHAI, K.; DECHA, S.; ATORNKIDJAWAT, N. The study of lesions clinically diagnosed as leukoplakia in a group of Thai patients. *J Dent Assoc Thai* v. 52, p. 399-406, 2002.

16. LAY, K.M.; SEIN, K.; MYINT, A.; KO, S.K.; PINDBORG, J.J. Epidemiologic study of 600 villagers of oral precancerous lesions in Bilugyun: Preliminary report. *Community Dent Oral Epidemiol* v. 10, p. 152-155, 1985.
17. IKEDA, N.; HANDA, Y.; KHIM, S.P.; et al. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol*, v. 23, p. 49-54, 1995.
18. YANG, Y.H.; LEE, H.Y.; TUNG, S.; SHIEH, T.Y. Epidemiological survey of oral submucous fibrosis and leucoplakia in aborigines of Taiwan. *J Oral Pathol Med*, v. 30, p. 213-219, 2001.
19. REICHART, P.A. Oral mucosal lesions in a cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol*, v. 28, p. 390-398, 2000.
20. REICHART, P.A.; KOHN, H. Prevalence of oral leukoplakias in 1000 Berliners. *Oral Dis*, v. 2, p. 291-294, 1996.
21. BOUQUOT, J.E.; GORLIN, R.J. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 61, p. 373-381, 1986.
22. AXELL, T. Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol*, v. 15, p. 46-51, 1987.
23. KOVAC-KAVCIC, M.; SKALERIC, U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med*, v. 29, p. 331-335, 2000.
24. MANI, N.J. Preliminary report on prevalence of oral cancer and precancerous lesiond among dental patients in Saudi Arabia. *Community Dent Oral Epidemiol*, v. 13, p. 247-248, 1985.

25. PEARSON, N.; CROUCHER, R.; MARCENES, W.; O'FARREL, M. Prevalence of oral lesions among a sample of Bangladeshi medical users aged 40 years and over living in Tower Hamlets, UK. *Int Dent J*, v. 51, p. 30-34, 2001.
26. RENSTRUP, P. Leukoplakia of the oral cavity. *Acta Odontol Scand*, v. 16, p. 99, 1958.
27. SCHEPMAN, K.P.; BEZEMER, P.D.; VAN DER MEIJ, E.H.; AMEELE, L.E.; VAN DER WAALM, I. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis*, v. 7, p. 25-27, 2001.
28. RODRIGUEZ-PEREZ, I.; BANOCZY, J. Oral leukoplakia. A histopathological study. *Acta Morphol Acad Sci Hung*, v. 30, p. 289-298, 1982.
29. MACIGO, F.G.; MWANIKI, D.L.; GUTHUA, S.W. Prevalence of oral mucosal lesions in a Kenyan population with special reference to oral leukoplakia. *East Afr Med J*, v. 72, p. 778-782, 1995.
30. BANOCZY, J.; CSIBA, A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. Analysis and follow-up study of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 42, p. 766-774, 1976.
31. SILVERMAN, S.JR.; GORSKY, M.; LOZADA, F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*, v. 53, p. 563-568, 1984.
32. LUMERMAN, H.; FREEDMAN, P.; KERPEL, S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 79, p. 321-329, 1995.

33. BROMWICH, M. Retrospective study of the progression of oral premalignant lesions to squamous cell carcinoma: A South Wales experience. *J Otolaryngol*, v. 31, p. 150-156, 2002.
34. LEE, J.J.; HONG, W.K.; HITTELMAN, W.N.; et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: 10 years of translational research. *Clin Cancer Res*, v. 6, p. 1702-1710, 2000.
35. KARABULUT, A.; REIDEL, J.; THERKIDSEN, M.H.; PRAETORIUS, F.; NIELSEN, H.W.; DABELSTEEN, E. Observer variability in the histologic assessment of oral pre-malignant lesions. *J Oral Pathol Med*, v. 24, p. 198-200, 1995.
36. ABBEY, L.M.; KAUGARS, G.E.; GUNSOLLEY, J.C.; et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 80, p. 188-191, 1995.