



KISMON CLELTON DE SOUSA ALVES

LEUCOPLASIA ORAL EXTENSA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Sinop/MT

2018/2

KISMON CLELTON DE SOUSA ALVES

LEUCOPLASIA ORAL EXTENSA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Odontologia, da Faculdade de Sinop - FASIPE, como requisito a aprovação da disciplina de TCC II.

Orientador(a): Prof^a Ms. Giuliene N. S. Passoni.

Sinop/MT

2018

KISMON CLELTON DE SOUSA ALVES

LEUCOPLASIA ORAL EXTENSA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Odontologia da FASIPE, Faculdade de Sinop, como requisito a aprovação da disciplina de TCC II.

Aprovado em __/__/__.

Giuliane N. S. Passoni

Professor(a) Orientador(a)

Departamento de Odontologia –FASIPE

Rafaela Zanardo

Professor(a) Avaliador(a)

Departamento de Odontologia –FASIPE

Márcio Soldatelli Studzinski

Professor(a) Avaliador(a)

Departamento de Odontologia – FASIPE

Giuliane N. S. Passoni

Coordenador do Curso de Odontologia

FASIPE - Faculdade de Sinop

Sinop-MT

2018/2

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força e saúde para superar as dificuldades;

A esta faculdade, o corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela pela qual hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes;

A minha orientadora Giuliene N. S. Passsoni, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pela motivação, pelas suas correções e incentivos, obrigado;

Ao co-autor Professor Marcos M. Suzuki, pela paciência, pela partilha de conhecimento e pelos ensinamentos para vida, minha sincera admiração e respeito;

A minha mãe e irmã, pelo amor, incentivo e apoio incondicional;

Ao meu namorado, por toda paciência, compreensão, carinho e amor;

E a todos que, direta ou indiretamente, estão fazendo parte desta caminhada.

ALVES, Kismom Clelton de Sousa. **Leucoplasia Oral Extensa: Relato de Caso Clínico.** 2018. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso – FASIPE – Faculdade de Sinop.

RESUMO

A leucoplasia é definida pela Organização mundial de Saúde (OMS) como uma mancha ou placa branca que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença. O diagnóstico diferencial está relacionado à exclusão de outras entidades que surgem como placas brancas. Por ser considerada uma lesão pré-maligna, os pacientes devem ser orientados quanto à importância da remoção dos fatores de risco e a necessidade de acompanhamento constante. A etiologia é considerada incerta, porém o seu desenvolvimento está relacionado, principalmente, ao hábito de fumar. Geralmente afeta pessoas com idade acima de 40 anos, sendo que sua prevalência aumenta rapidamente com a idade, especialmente para homens acima dos 70 anos. Aproximadamente 70% das lesões orais são encontradas no vermelhidão dos lábios superiores, mucosas e gengiva. O objetivo do presente trabalho foi o de relatar um caso clínico do paciente M.A., gênero masculino, 71 anos de idade, branco, tabagista há mais de 33 anos, residente na cidade de Sinop-MT, encaminhado ao serviço da Faculdade Fasipe pelo programa de câncer bucal, que apresentou lesão branca assintomática, localizada em mucosa jugal, porção retromolar, fundo de vestíbulo e invadindo o sulco gengival. Apresentou como características clínicas, uma mancha branca extensa não removível por raspagem. Sendo seu diagnóstico firmado no exame histopatológico, e tendo como resultado hiperqueratose com acantose e displasia celular discreta nos cortes examinados. Concluiu-se que é recomendado maior atenção por parte dos cirurgiões dentistas aos diagnósticos das lesões orais potencialmente malignas, pois seu diagnóstico se faz importante para intervenção no cessar da lesão, devendo o tratamento ser o mais precoce possível. Por apresentar uma alta taxa de recidiva, faz-se necessário um acompanhamento de longa duração e recomenda-se avaliação clínica a cada 06 meses.

Palavras-chave: Câncer. Leucoplasia. Pré-maligna.

Abstrat

Leukoplakia is defined by the World Health Organization (who) as a stain or white board that cannot be characterized clinic or pathologically as any other disease. The differential diagnosis is related to the exclusion of other entities that appear as white boards. For being considered a premalignant lesion, patients should be instructed about the importance of removing the risk factors and the need for constant monitoring. The etiology is considered uncertain, but your development is related mostly to the habit of smoking. Usually affects people over the age of 40 years, being that your prevalence increases rapidly with age, especially for men over 70 years. Approximately 70% of the oral lesions are found in the upper lips, mucosal redness and gums. The purpose of this study was to report a case of patient M.A., male, 71 years old, white, smoker for over 33 years, resident in the city of Sinop-MT, forwarded to the College Fasipe service by oral cancer, which presented white lesions asymptomatic, located in jugal mucosa, retromolar trigone portion, foyer and breaking into the gingival sulcus. Presented as clinical features, a white spot extensive non-removable by scraping. Being your diagnosis established on Histopathological examination, and resulting Hyperkeratosis with Acanthosis and discrete cell Dysplasia in the cuts examined. It

was concluded that greater attention is recommended by the dental surgeons to potentially malignant Oral lesions diagnoses, because your diagnosis becomes important for intervention in the cease of the injury and the treatment to be the earliest possible . Due to a high rate of recurrence, it is necessary to long-term monitoring and clinical assessment is recommended every 06 months.

Keywords: Cancer. Leukoplakia. Pre-evil.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a Leucoplasia é classificada como uma alteração potencialmente maligna, sendo a mais comum das lesões com esse potencial na cavidade oral. Embora apresente a displasia como um fator para a cancerização, isso não quer dizer que, obrigatoriamente, a lesão vai malignizar, assim como nem todas as lesões que não apresentam epitélio displásico estão livres da malignização. O diagnóstico da Leucoplasia é dependente não apenas da aparência clínica, mas também pela exclusão de outras doenças que se manifestam como placas brancas na mucosa oral, ou seja, lesões como líquen plano, *morsicatio buccarum*, queratose friccional, queratose da bolsa de tabaco, estomatite nicotínica, leucoedema e nevo branco esponjoso ^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

Com relação à etiologia, o termo vem do Grego, sendo a combinação de duas palavras: (leuko – branco) e (plakos – placa). Foi descrita pela primeira vez por Erno Schwimmer, em 1877, como uma lesão de coloração branca localizada em língua, que provavelmente estava ligada à Sífilis (glossite sifilítica). A causa do desenvolvimento da lesão ainda é incerta, mas existem hipóteses como: o tabaco, o álcool, sanguinária, a radiação ultravioleta, microrganismos, trauma e deficiências vitamínicas que estão associadas ao seu desenvolvimento. Alguns autores associam também fatores socioeconômicos à Leucoplasia, concluindo que há um maior risco dessas lesões cancerizarem pelo motivo de estas pessoas, com nível socioeconômico menor, terem menos acesso à assistência médica; bem como aspectos comportamentais, psicossociais e relacionados ao meio ambiente ^{2, 7, 8, 9}.

Lesões únicas podem ter aparência clínica variada e tendem a mudar ao longo do tempo. No início, a Leucoplasia leve ou delgada aparece como uma placa branca ou acinzentada, plana ou ligeiramente elevada, podendo ser translúcida, fissurada ou enrugada. É geralmente macia com bordas bem delimitadas, mas, às vezes, pode gradualmente se mesclar com a mucosa normal. Leucoplasias finas podem desaparecer ou continuarem inalteradas e raramente exibem displasia na biopsia. Para os tabagistas que não reduzem o hábito, dois terços das lesões tendem a aumentar em tamanho e progredir para uma fase chamada de Leucoplasia homogênea ou não homogênea que também pode ser nomeada de espessa, caracterizada por placas brancas espessas e bem delimitadas com fissuras profundas. Algumas lesões desenvolvem aumento de irregularidades de superfície e são chamadas de Leucoplasia granular ou nodular. Lesões com projeções afiadas, rombas ou verruciformes são denominadas de Leucoplasia verrucosa ou verruciforme ^{10, 11, 12}.

Histologicamente, a Leucoplasia oral é caracterizada por um espessamento da camada de queratina chamada de hiperqueratose, com ou sem um aumento da camada espinhosa que se denomina acantose. Algumas Leucoplasias demonstram hiperqueratose e atrofia epitelial. Variável infiltrado inflamatório crônico é observado no tecido conjuntivo subjacente. A camada de queratina pode ser de hiperparaqueratose, ortoqueratina e hiperortoqueratose ou uma combinação de ambas. Na paraqueratina, não há camada de células granulares e os núcleos das células epiteliais são mantidos na camada de queratina. Na ortoqueratina, há uma camada de células granulares no epitélio, e não existem núcleos na camada de queratina^{11, 13, 14, 15}.

Existem alguns tratamentos disponíveis no mercado para Leucoplasia, pois devido à lesão representar apenas um termo clínico, uma biopsia é necessária para obter um diagnóstico histopatológico e guiar o tratamento adequado. As biopsias devem ser realizadas nas áreas clinicamente mais graves e podem ser necessárias em lesões grandes e multifocais. Leucoplasias exibindo displasia epitelial moderada ou intensa, devem, se possível, serem removidas completamente, sendo que essa remoção pode ser realizada com igual efetividade por excisão cirúrgica, eletrocauterização, criocirurgia, ou ablação a laser. O prognóstico da Leucoplasia é incerto, visto que, após a remoção, as taxas globais de recorrência relatadas variam de 10% a 35%, e o desenvolvimento das Leucoplasias adicionais é comum. Em uma situação mais avançada, que apresenta o carcinoma *in situ*, o tratamento intraoral varia de acordo com sua localização, desde uma excisão cirúrgica com margem de segurança acompanhada com criocirurgia, quimioterápicos e radioterapia, ou associação entre ambos^{7, 11, 16, 17, 18}.

O trabalho teve por objetivo apresentar um relato de caso clínico sobre leucoplasia oral, discutir a etiologia, discorrer sobre as características clínicas desta lesão, realizar a interpretação dos resultados histopatológicos e apresentar o tratamento apropriado para leucoplasia.

Para a presente construção do caso clínico, foram selecionados conteúdos afins de revista, artigos científicos e livros publicados do ano de 2007 a 2018, sendo os artigos e revistas coletados através dos bancos de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e PUBMED (Publicações Médicas).

RELATO DE CASO

Paciente M.A., gênero masculino, 71 anos de idade, branco, residente na cidade de Sinop-MT, foi encaminhado ao serviço da Faculdade Fasipe pelo programa de câncer bucal realizado pelo curso de Odontologia da Instituição de Ensino Superior (IES) supracitada em novembro de 2017, com a queixa principal de uma lesão branca sem sintomatologia. Na anamnese, o paciente relatou ser fumante há mais de 33 anos, consumindo, em média, 60 cigarros por dia. Apresenta, como alterações sistêmicas: diabetes, ser hipertenso e problemas cardiovasculares. Fez uso de ácido sulfúrico no elemento 46, com intuito de cessar a dor causada no elemento. A história atual da doença relatada pelo paciente é que a lesão encontra-se presente há mais de 10 anos e que há 15 anos, o paciente apresentara histórico de câncer de pele. As hipóteses diagnósticas foram a carcinoma espinocelular, candidíase leucoplásica e candidíase hiperplásica. A lesão estava localizada em mucosa jugal, porção retromolar, fundo de vestibulo e invadindo o sulco gengival, apresentando, como características clínicas, uma mancha branca extensa não removível por raspagem, com bordas irregulares, apresentando fissuras no seu interior, com consistências firme e lisa (Figura 01).



Figura 01. Aspecto clínico da lesão em mucosa jugal, fundo de vestibulo e sulco gengival - Biópsia incisional.

Foi solicitado ao paciente realização de exame de imagem, com o objetivo de analisar as estruturas ósseas e descartar qualquer outra alteração. Após a avaliação de exames hematológicos de rotina e nível de glicose, foi realizada a biópsia incisional da lesão, no local onde se apresentava uma espessura de queratinização mais proeminente (Figura 02 A), tendo seu aspecto cicatricial excelente após 14 dias do procedimento, conforme se observa (Figura 02 B). A peça foi encaminhada ao laboratório de anatomia patológica e citopatologia LPB – Laboratório de Patologia Bucal e Maxilo Facial.



Figura 02 A. Aspecto clínico da lesão em mucosa jugal, fundo de vestibulo e sulco gengival - Biópsia incisional.



Figura 02 B. Aspecto após 14 dias da biópsia.

O resultado histopatológico revelou, através de um material irregular de tecido mole, coloração branca, aspecto liso, consistência firme e elástica, que mede 0,5x0,4x0,4 centímetro, um epitélio estratificado pavimentoso hiperqueratinizado com acantose, hipergranulose, degeneração hidrópica, espongirose, hiperchromatismo e duplicação da camada basal, sendo a lâmina própria formada por tecido fibroso denso, revelando diagnóstico de hiperqueratose e acantose com atipia discreta nos cortes examinados, sendo seu diagnóstico final Leucoplasia (Figura 03). Portanto, após diagnóstico confirmado, foi recomendado remoção total da lesão.

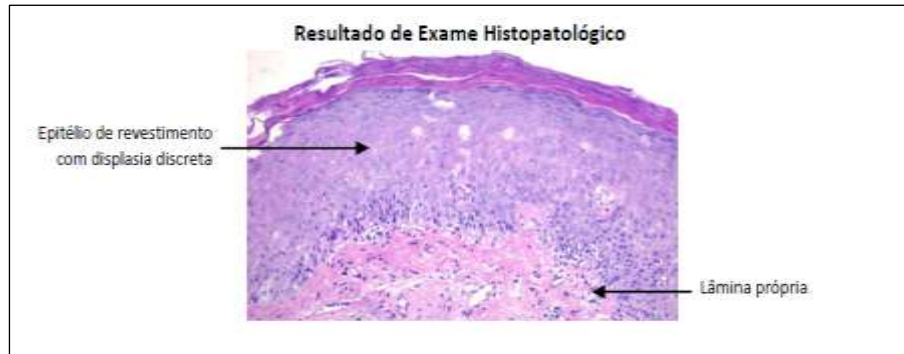


Figura 03. Imagem microscópica demonstrando um tecido hiperqueratinizado com acantose, hipergranulose, degeneração hidrópica, espongiose, hiper cromatismo e duplicação da camada basal.

Após 4 meses do resultado histopatológico, em março de 2018, foi solicitado que o paciente retornasse para nova avaliação e o aspecto clínico da lesão apresentou-se inalterada e foi marcada a exérese da lesão para abril de 2018. Na primeira tentativa do tratamento da lesão, o paciente encontrava-se com a pressão arterial aumentada, impedindo a intervenção cirúrgica. Decorrida uma semana, o paciente retornou para realização do procedimento cirúrgico, com a pressão diastólica e sistólica 120/80. Foi realizada, então, a excisão cirúrgica posteroanterior e nas bordas da lesão, utilizando lâmina de bisturi nº 15, com margem de segurança em média de 2 a 3 milímetros; posteriormente, realizou-se a divulsão da lesão com a mesma lâmina, preservando tecido adiposo, muscular e periósteo, conforme exibido abaixo (Figuras 04 A e 04 B). Após a remoção, foi realizada a sutura utilizando fio nº 04, com dois pontos simples na porção próximo à região retromolar, deixando a outra porção da lesão cicatrizar por segunda intenção.



Figura 04 A. Aspecto inicial da Leucoplasia no dia do ato cirúrgico. Coloração branca, irregular, de consistência firme e aparência fissurada.



Figura 04 B. Aspecto do tecido após remoção da Leucoplasia, preservando tecido adiposo, muscular e periósteo. Remoção de toda lesão leucoplásica.

Posteriormente à excisão cirúrgica, o paciente recebeu as seguintes recomendações: cessar o hábito de fumar, utilizar gluconato de clorexidine em gel a 0,5%, duas vezes ao dia durante 7 dias com intuito de evitar processo infeccioso, fazer o uso de anti-inflamatório esteroidal e antibiótico. A peça removida, medindo cerca de 3,5x1,5x0,6 cm, foi colocada em um recipiente contendo solução de formol na concentração de 10% e foi encaminhada para exame histopatológico (Figuras 05 A e 05 B).



Figura 05 A. Peça medindo 3,5x1,5x0,6 cm.

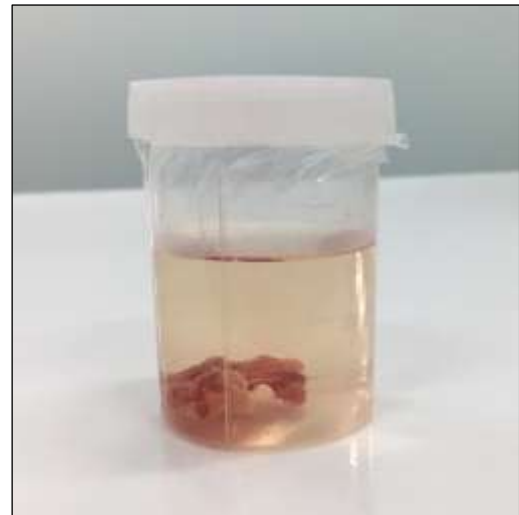


Figura 05 B. Peça dentro de um recipiente contendo formol na concentração de 10% e dez vezes a mais da quantidade de líquido do que a peça.

Duas semanas após a remoção da Leucoplasia, o paciente retornou para remoção da sutura e avaliação pós-cirúrgica, apresentando excelente aspecto cicatricial (Figura 06).



Figura 06. Aspecto cicatricial da lesão após 14 dias do tratamento

O resultado histopatológico final realizado pela biopsia excisional, apenas confirmou os achados na biopsia incisional, com coloração branca, aspecto liso, consistência firme e elástica, epitélio estratificado pavimentoso hiperqueratinizado com acantose, hipergranulose, degeneração hidrópica, espongirose, hiperchromatismo e duplicação da camada basal, sendo também seu diagnóstico: hiperqueratose e acantose com atipia discreta (Figura 07).

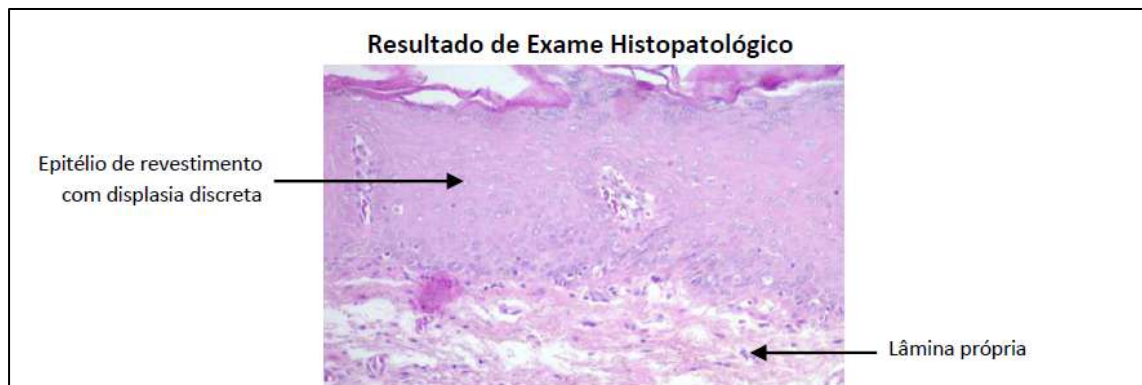


Figura 07. Imagem microscópica confirmando resultado inicial na biopsia incisional

DISCUSSÃO

A Leucoplasia é considerada uma lesão relativamente comum e corresponde a 85% das lesões cancerígenas. Portanto, deve-se buscar um diagnóstico preciso e precoce da doença e seu tratamento, para que esta não evolua ou se transforme em maligna, o que pode acontecer em alguns casos. A causa do desenvolvimento da lesão ainda é considerada incerta, porém, alguns fatores encontram-se associados ao seu desenvolvimento, considerando-se de extrema importância à remoção dos possíveis fatores etiológicos a ela associados. Ao paciente em estudo, foram explicados os prejuízos causados pela utilização do tabaco e a relação do desenvolvimento do câncer, e foi recomendado que o mesmo abolisse seu consumo^{1, 2, 3}.

Na anamnese, o paciente relatou que fez uso de ácido sulfúrico no elemento 46, com intuito de cessar a dor nele causada, porém, nenhum estudo relaciona o desenvolvimento da Leucoplasia associada ao uso de ácido sulfúrico. No entanto, o ácido sulfúrico apresenta alguns riscos, como câncer, dependendo do tempo e grau de exposição, queimadura severa à pele, inflamabilidade, vez que é considerado uma substância extremamente corrosiva^{19, 20}.

Ao paciente foi aconselhado o não uso de bebidas alcoólicas, pois estudos relatam que existe um efeito sinérgico com o tabaco, o que poderia agravar ainda mais a lesão. Os autores, ao analisarem diversos casos clínicos sobre a conexão entre o uso do tabaco e a Leucoplasia, concluíram que, em alguns casos, pode ocorrer a regressão da lesão após a suspensão do tabaco. Assim, o hábito de fumar deve ser abolido com o objetivo de diminuir o risco de desenvolvimento do câncer^{7, 16}.

A lesão Leucoplásica tem seu diagnóstico firmado após a exclusão de outras doenças com características bem parecidas. No presente relato, suspeitou-se, inicialmente, de carcinoma espinocelular devido ao hábito de fumar, cândida leucoplásica e cândida hiperplásica pelas características da lesão^{11, 17}.

Podem ou não estar presentes diferentes graus de displasia, com intensidades variáveis de leve a severa. A presença de displasia epitelial é usualmente aceita como fator prognóstico importante para a malignização das lesões cancerizáveis. Porém, lesões com displasias não necessariamente evoluem para câncer^{1, 11}.

O primeiro passo para a escolha do tratamento é conseguir chegar a um diagnóstico. Portanto, a realização de uma biópsia é importante e guiará o curso do tratamento. Assim, deve-se retirar o tecido onde se apresentam áreas mais severas. As Leucoplasias que estejam exibindo displasias - moderada ou quadro mais grave - implicam na remoção completa da

lesão, mas a conduta em lesões menos graves é propiciar medidas mais conservadoras, tais como a recomendação do fim do hábito de fumar ^{11, 17}.

No caso em questão, optou-se pela remoção total da lesão através de excisão cirúrgica com margem de segurança de 2mm. Apesar de ter um diagnóstico histopatológico em que a lesão foi considerada em grau leve, conforme ilustrada na foto 07, teoricamente o tratamento seria mais conservador. Porém, optou-se por sua remoção total em decorrência da história concernente à utilização de tabaco por longo e continuado período pelo paciente e sua conduta antes do tratamento, demonstrando total desinteresse em abolir o hábito de fumar ^{1, 2, 11}.

CONCLUSÃO

No que diz respeito à Leucoplasia, por ser uma lesão frequentemente presente na cavidade bucal, é de extrema importância que os pacientes sejam instruídos a remover os principais fatores de riscos, devendo eles serem acompanhados após a remoção total da lesão. O diagnóstico se faz importante para a intervenção no cessar a lesão, devendo o tratamento ser o mais precoce possível, pois é uma lesão considerada pré-maligna. O primeiro passo no tratamento é chegar a um diagnóstico histológico preciso de forma que a realização de uma biópsia é importante e guiará o curso do tratamento. Assim, a remoção do tecido deve ser ocorrer onde se apresentam áreas mais severas. Por apresentar uma alta taxa de recidivas, um acompanhamento de longa duração é imperativo, isso em especial para os tipos verruciformes ou granular. Portanto, uma avaliação clínica a cada seis (06) meses é recomendada, principalmente aos pacientes que apresentam displasia celular.

REFERÊNCIAS

1. Kostev Karel, Jacob Louis E.C, Kalder Matthias, Sesterhenn Andreas M and Seidel, David Ulrich. Association of laryngeal cancer with vocal cord leukoplakia and associated risk factors in 1,184 patients diagnosed in otorhinolaryngology practices in Germany. *Molecular and clinical oncology*. 8: 689-693, 2018.
2. Ramos, Ruth Tramontani. Leucoplasia Oral: conceitos e repercussões clínicas.. *Rev. Bras. Odontol. Rio de Janeiro*, v. 74, n. 1, p. 51-5, jan./mar. 2017.
3. Maia Haline Cunha de Medeiros, Pinto Najara Alcântara Sampaio, Pereira Joabe dos Santos, Medeiros Ana Miryam Costa, Silveira Éricka Janine Dantas, Miguel Márcia Cristina da Costa. Lesões orais potencialmente malignas. *Einstein. Einstein*. 2016;14(1):35-40.
4. Marcucci, Gilberto. *Estomatologia*. 2nd ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2014.
5. Farenzena, Karen Parise et al. Leucoplasia bucal – levantamento epidemiológico dos casos encontrados no Serviço de Diagnóstico Histopatológico do Institut de Ciências Biológicas da Universidade de Passo Fundo. *Odonto*. 2012; 20(40): 57-66.
6. Cerero-Lapiedra Rocio, Baladé-Martínez David, Moreno-López Luis-Albert Germán, Bagán Esparza-Gómez 1, José V.Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15 (6):e839-45.
7. Capella Diogo Lenzi, Gonçalves Jussara Maria, Abrantes Adelino antonio Artur, Grando, Liliane Janete, Daniel Filipe Ivan. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis,management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83:585-93.
8. Filho Paulo Ricardo Saquete Martins, Brasileiro, Bernardo Ferreira, Piva, Marta Rabello, Trento Cléverson Luciano, Santos Thiago de Santana. Caso familiar de nevo branco esponjoso oral - uma rara condição hereditária. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4Sup11):S39-41.
9. TommasI, Maria Helena Martins.. *Diagnóstico em patologia bucal*. Rio de Janeiro/RJ – 2013.

10. Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. Av. Odontoestomatol. 2009; 25 (2): 83-97.
11. Neville, Brad e et al. Patologia oral & maxillofacial. 3. ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
12. Martínez-Sahuquillo Márquez A, Castillo Gallardo, MJ Cobos Fuentes, J Caballero Aguilar, P Bullón Fernández. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. Av. Odontoestomatol. 2008; 24 (1): 33-44.
13. Hosni Elaini Sickert et al. Eritroplasia e leucoeritroplasia oral: análise retrospectiva de 13 casos. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75(2):295-9.
14. Silva Ivana Conceição Oliveira, Carvalho Aline Táthila Damasceno, Silva Lucivana Bárbara Oliveira, Naghama Maria do Carmo, Vasquez Fernandes Bastos. Leucoplasia: uma revisão de literatura. RGO. Porto Alegre, v. 55, n.3, p. 287-289, jul./set. 2007.
15. Góes Caroline, Weyll Bárbara, Sarmiento Viviane Almeida, Ramalho Luciana Maria Pedreira. Diagnóstico diferencial e manejo de leucoplasia bucal – caso clínico: acompanhamento de 4 anos. RGO. Porto Alegre, v. 55, n. 1, p.95-100, jan/mar.2007.
16. López Manuel Torres et al. Determination and diagnostic value of CA9 mRNA in peripheral blood of patients with oral leukoplakia. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 2018, Vol. 33, NO. 1, 951–955.
17. Ye Xiaojing, Wang Xiaojun, Lu Rui, Zhang Jing, Chen Xinming, Zhou Gang. As a potential prognostic marker for oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. Oncology letters 15: 9075-9080, 2018.
18. Pereira Gladys Aída Estrada, Filiú MsC. Maricel Márquez, Heredia y MsC. Eugenia González. Clinical and histopathological diagnosis of oral leukoplakia. Medisan 2012; 16(3):320.
19. Freitas alvaro. FISPQ Ácido Sulfúrico – Perigos, Cuidados e EPIS. cmcenter. 2017.
20. Barsante danielle maria badaró. Uma análise sobre os fatores de risco no ambiente de trabalho e seus efeitos deletérios na saúde bucal do trabalhador. Rev. trib. reg. trab. 3ª

reg., belo horizonte, v. 59, n. 90, p. 193-204, jul./dez. 2014.