

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARCOS PAULO SANTANA DE OLIVEIRA

**ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DA ERITROPLASIA ORAL: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**



MACEIÓ - AL

2019-2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARCOS PAULO SANTANA DE OLIVEIRA



**ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DA ERITROPLASIA ORAL: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para conclusão do curso de Bacharel em Odontologia.

**Orientador:** Prof. Mestre José Amorim Lisboa Neto.

MACEIÓ - AL  
2019-2

TÍTULO:

**ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DA ERITROPLASIA ORAL: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA**

TITLE:

**CLINICAL AND HISTOLOGICAL FINDINGS OF ORAL ERYTHROPLASIA: A  
LITERATURE REVIEW**

AUTORES:

**MARCOS PAULO SANTANA  
DE OLIVEIRA<sup>1</sup>**

**JOSÉ AMORIM LISBOA NETO<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduando do curso de Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Alagoas, Brasil.

Email: [marcos.oliveira@foufal.ufal.br](mailto:marcos.oliveira@foufal.ufal.br)

<sup>2</sup> Mestre Professor efetivo da disciplina de Patologia Geral e Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas. Maceió, Alagoas, Brasil.

Email: [jlisboaneto@oi.com.br](mailto:jlisboaneto@oi.com.br)

SCIENTIA AD SAPIENTIAM

AUTOR CORRESPONDENTE:

**José Amorim Lisboa Neto**

Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Alagoas, Campus A.C. Simões. Av. Lourival de Melo Mota, S/N Tabuleiro dos Martins, CEP 57072900, Maceió, Alagoas, Brasil. Telefone: (082) 32141162.



FOLHA DE APROVAÇÃO

MARCOS PAULO SANTANA DE OLIVEIRA

ACHADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DA ERITROPLASIA ORAL: UMA  
REVISÃO DA LITERATURA

BANCA EXAMINADORA:

josé de amorim lisboa neto.  
PROF.º MSc. JOSÉ AMORIM LISBOA NETO – ORIENTADOR

Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani  
PROF.ª. DRA. CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI -  
EXAMINADOR

Luiz Arthur Barbosa de Silva  
PROF.º MSc. LUIZ ARTHUR BARBOSA SILVA  
EXAMINADOR EXTERNO

APROVADO EM: 30 / 03 / 2020

\_\_\_\_\_  
Coordenação dos Trabalhos de Conclusão de Curso da FOUFAL

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus avôs, Maria de Fátima de Oliveira e José Hélio Luna, que sempre me incentivaram, enxugaram minhas lágrimas nos dias difíceis, e estiveram ao meu lado no decorrer desse longo ciclo, me ensinando e fortalecendo o valor e a importância dos estudos, para conquistarmos o que almejamos, e para sermos pessoas melhores. Pelo amor e compreensão, e por sempre ser meu porto seguro, minha âncora firme frente ao revolto mar. À minha mãe e irmã, Rosenilda Horácio de Oliveira e Maria Karoline Alves de Oliveira por serem sempre uma importante referência em minha vida, e por tanto afeto sempre dado.

Aos meus familiares, tios e tias, primos e primas, pelas palavras de encorajamento e amparo nos momentos necessários. Em especial minha prima Ana Rosa Farias de Oliveira pelas palavras de força e ânimo.

À faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas (FOUFAL) pelo suporte dado. Bem como os professores, pelo ambiente de conhecimento e ensinamentos repassados, em especial aos professores Luiz Carlos de Oliveira, Maria José Lorena Menezes, Théo Brandão, e Alexandre Penteado que foram de extrema importância no meu desenvolvimento como profissional, bem como os técnicos e funcionários que sempre foram solícitos e empenhados a me ajudar frente às dificuldades.

Ao Prof<sup>o</sup>. MSc. José Amorim de Lisboa Neto, meu orientador pela generosidade em dividir seus conhecimentos, pela paciência, simplicidade e grande maestria no ensinamento da patologia, especialidade que me encantei e aprendi a amar.

À banca, Prof<sup>a</sup>. Dra. Camila Maria Beder Ribeiro Girish Panjwani, pela sabedoria e carinho, pessoa de grande estima para mim, e Prof<sup>o</sup>. MSc. Luiz Arthur Barbosa Silva por aceitar fazer parte da realização dessa etapa em minha jornada nesta faculdade.

Aos colegas e amigos, pelo apoio e troca de experiências, e por sempre entenderem minha ausência em diversos momentos, devido aos estudos.

## RESUMO

Introdução: A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1994, definiu a eritroplasia como “qualquer lesão da mucosa oral que se apresenta como placas vermelhas, brilhantes, aveludadas, que não podem ser caracterizadas clínica ou patologicamente como qualquer outra lesão reconhecível” baseando-se no princípio de diagnóstico por exclusão. Objetivo: apresentar uma revisão da literatura com as principais características clínicas e histopatológicas da eritroplasia oral, discutir seus fatores etiológicos e analisar as variações displásicas correlacionando-as com as alterações celulares que contribuem para a progressão maligna. Metodologia: Foram selecionados artigos das bases de dados PubMed, Scielo, LILACS, e ScienceDirect, entre os anos de 1999 e 2019, com os Descritores da Saúde (DeCS): Eritroplasia; Prevalência e Diagnóstico, totalizando vinte e três artigos. Discussão: A eritroplasia é uma lesão rara com prevalência média de 0,02% a 6,2% na população. Sua etiopatogenia ainda não é esclarecida, porém o tabagismo, álcool e uso de betel, têm sido apontados como principais fatores de risco. É uma condição assintomática, que pode afetar ambos os gêneros, predominando na faixa etária de 50 anos. Suas características histopatológicas são importantes, pois podem indicar seu risco de transformação maligna. Conclusão: A eritroplasia oral ainda necessita de estudos capazes de esclarecer os mecanismos de transformação maligna. Por ser assintomática, comumente não é identificada, principalmente por cirurgiões-dentistas com pouca prática clínica, devido a não realização de exame clínico criterioso para a sua detecção.

Palavras-chave: Eritroplasia; Revisão; Lesões Pré-Cancerosas; Histologia.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The World Health Organization (WHO), in 1994, defined an erythroplasia as “any lesion of the oral mucosa that presents itself as red, shiny, velvety plaques, which cannot be characterized clinically or pathologically as any other probable condition”. It’s based on diagnostic principle by exclusion. **Objective:** to present a literature review with the main clinical and histopathological characteristics of oral erythroplasia, to discuss its etiological factors and to analyze changes related to the correlation, as well as cellular changes that contribute to malignant progress. **Methodology:** Articles were selected from the PubMed, Scielo, LILACS and ScienceDirect databases, between 1999 and 2019, with the Health Descriptors (DeCS): Erythroplasia; Prevalence and diagnosis, totaling twenty-three articles. **Discussion:** Erythroplasia is a rare lesion with an average prevalence of 0.02% to 6.2% in the population. Its etipathogenesis is still unclear, but smoking, alcohol and the use of betel were identified as the main risk factors. It is an asymptomatic condition, which can affect both genders, predominating in the age group of 50 years. Its histopathological characteristics are important, as they may indicate its risk of malignant transformation. **Conclusion:** Oral erythroplasia needs more studies to clarifying the mechanisms of malignant transformation. it is asymptomatic so it’s commonly not identified, mainly by dentists with little clinical practice, due to the failure to perform a clinical examination, a criterion for its detection.

**Descriptors:** Erythroplasia; Review; Precancerous Conditions; Histology

## SUMÁRIO

<b>MANUSCRITO</b>	<b>09</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2. METODOLOGIA</b>	<b>12</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>13</b>
3.1 Etiopatogenia	13
3.2 Características Clínicas	14
3.3 Displasia Epitelial	15
3.4 Transformação Maligna	17
<b>4. DISCUSSÃO</b>	<b>20</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>23</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>24</b>

**MANUSCRITO**

---

## 1. INTRODUÇÃO

Diversas definições foram estabelecidas ao longo dos anos para descrever a lesão eritroplásica. REICHART et al. (2005) cita QUEYRAT (1911) que utilizou originalmente o termo eritroplasia, para descrever um entidade patológica brilhante, vermelha, aveludada, localizada na glândula peniana. Lesões semelhantes já haviam sido descritas em 1891 por TARNOVSKY.<sup>1</sup> METHA et al (1971) apud OLIVEIRA (2011), utilizando o termo eritroplasia oral quando “a mucosa oral for sede de uma placa vermelha impetuosa, após descartar qualquer outra causa”.<sup>1,3</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1994, passou a definir a eritroplasia como “qualquer lesão da mucosa oral que se apresenta como placas vermelhas, brilhantes, aveludadas, que não podem ser caracterizadas clínica ou patologicamente como qualquer outra lesão reconhecível” baseando-se no princípio de diagnóstico por exclusão.<sup>4,5,6</sup> Assim como a leucoplasia oral, foi incluído à eritroplasia, o princípio de diagnóstico provisório e diagnóstico definitivo. O diagnóstico provisório é feito quando a lesão eritroplásica, ao exame clínico, não pode ser claramente diagnosticada como qualquer outra entidade patológica da mucosa oral com aparência vermelha, já o diagnóstico definitivo é feito com base no resultado da identificação e, se possível, eliminação de suspeita dos fatores etiológicos e, no caso de persistência da lesão, com a realização de exame histopatológico.<sup>1</sup>

Algumas variações clínicas foram abordadas por muitos autores em seus estudos além da eritroplasia homogênea, variante caracterizada pela OMS. Frequentemente a classificação de SHEAR (1972), é utilizada para definir também lesões eritroplásicas entremeadas com placas de leucoplasia (eritroleucoplasia), e lesões eritroplásicas de superfície granular vermelha irregular, intercalada com focos brancos ou amarelos (eritroplasia salpicada).<sup>1,3,5</sup>

A eritroplasia oral é uma lesão rara; em uma pesquisa na Birmânia entre 6.000 moradores com mais de 15 anos, cinco casos foram diagnosticados, com uma prevalência de 0,83%.<sup>8</sup> Em países como a Alemanha e Estados Unidos a eritroplasia

prevaleceu de 0,9 a 6,2% em pesquisas na população. HASHIBE et al. (2000) em suas investigações de lesões orais na Malásia, entre 11.707 adultos com mais de 35 anos, foi identificado apenas um caso de eritroplasia<sup>9</sup>. Em um estudo de revisão de 65.354 casos de lesões orais, de dois departamentos de patologia oral, foram identificados 58 casos de eritroplasia, correspondendo a 0,09%. Pesquisas feitas com grandes populações encontraram uma prevalência de 0,02% a 0,13%.<sup>10</sup>

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura com as principais características clínicas e histopatológicas da eritroplasia oral, discutir seus fatores etiológicos, e apresentar as variações displásicas correlacionando-as com as alterações celulares que contribuem para a progressão maligna da lesão.

## **2. METODOLOGIA**

Utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, LILACS, e ScienceDirect ao longo do mês de novembro de 2019, foi realizada pesquisa na literatura médica por artigos sobre eritroplasia oral, entre os anos de 1999 e 2019, nas línguas: inglesa, espanhola e portuguesa. Os descritores da Saúde (BIREME) utilizados foram: Eritroplasia; Prevalência e Diagnóstico. Os artigos foram considerados relevantes para inclusão neste estudo se relatassem dados de displasia epitelial, prevalência, e taxa de transformação maligna. A pesquisa identificou 103 estudos potencialmente elegíveis. Após examinar o resumo e o texto completo, 23 artigos foram considerados relevantes.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 ETIOPATOGENIA

A etiologia e patogênese do desenvolvimento da lesão eritroplásica, ainda não estão bem esclarecidas, porém, diversos estudos sugerem uma maior prevalência nos consumidores de tabaco e álcool.<sup>1,4,6,7,10</sup> A literatura relata entre outros fatores predisponentes, o consumo de betel, o índice de massa corporal (IMC), a infecção por HPV, e o baixo consumo de vegetais, frutas e vitaminas.<sup>1,6,10,11</sup>

THOMAS et al. (2003) em sua pesquisa desenvolvida na Índia, aponta o tabagismo como o principal fator de risco no desenvolvimento da eritroplasia.<sup>10</sup> A ocorrência dessa associação pode estar envolvida com a presença de diversos componentes químicos presentes no tabaco, entre eles as N-nitrosaminas, que são consideradas seu subproduto mais carcinogênico.<sup>12</sup> A mastigação do tabaco foi identificada como uma das principais fontes de cancerização na população indiana, e sua forma de uso sem fumaça apresentou risco 19,8 vezes maior no desenvolvimento da eritroplasia.<sup>6,10,12</sup>

O consumo de álcool tem sido destacado como cofator envolvido em uma interação multiplicativa do tabagismo.<sup>11,13</sup> Indivíduos que fazem o uso de tabaco e álcool concomitantemente, podem apresentar risco 3 vezes maior no desenvolvimento da eritroplasia oral. O álcool parece ter a capacidade de possibilitar a penetração dos agentes carcinogênicos nos tecidos devido sua ação solvente, e atuar como catalisador metabólico dos carcinógenos provenientes do tabaco.<sup>6</sup>

A utilização de betel (à base de noz de areca e folha de betel) comum na região sul e sudeste da Ásia, é outro importante fator, podendo aumentar em 29 vezes o risco de surgimento de lesões eritroplásicas, devido à presença dos carcinógenos: 3-metilnitrosaminopropionaldeído, 3-metilnitrosaminopropionitrila, N-nitrosoguvacina e N-nitrosoguvacolina.<sup>11,12</sup>

Com relação ao consumo de vegetais, frutas e vitaminas a alta ingestão desses alimentos podem estar envolvidas com a ação protetora e até mesmo com a regressão da eritroplasia oral, em contrapartida, a sua baixa ingestão associada ao tabagismo, pareceu favorecer o seu desenvolvimento.<sup>10</sup>

### 3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A lesão típica da eritroplasia geralmente possui aparência clínica de uma mácula ou placa, podendo ser plana ou deprimida, com textura macia e aveludada, de coloração avermelhada, seu tamanho é inferior a 1,5 cm de diâmetro e possui menos de 1 cm, entretanto lesões maiores que 4 cm podem ser observadas, frequentemente exibem uma margem bem definida adjacente à mucosa de aparência normal.<sup>1,3,4,14</sup>

PINDBORG et al. (1963) apud OLIVEIRA (2011), descreve a eritroplasia oral da seguinte maneira<sup>2</sup>:

Embora as eritroplasias orais possam apresentar uma superfície lisa e aveludada elas também podem ser observadas com outras características morfológicas. Podem ter uma superfície irregular, vermelha, granular intercaladas com focos brancos ou amarelos, o que pode ser descrito como eritroplasia granular. Pode haver numerosos focos irregulares de pequenas leucoplasias dispersas na eritroplasia, e isso tem sido definido como leucoplasia salpicada. Na verdade, não se tem certeza se existe algum valor em distinguir a eritroplasia granular da leucoplasia salpicada. A eritroplasia também pode ser encontrada em associação com a leucoplasia ou ao lado dela.

Geralmente a eritroplasia oral é suave a palpação, sendo predominantemente assintomática, ou podem apresentar leve sensação de ardência.<sup>3,4,6</sup> Alterações no perfil de cor, localização, tamanho, borda, características da superfície e sintomas, podem estar correlacionados diretamente com o início do desenvolvimento de um carcinoma invasivo.<sup>1,14</sup> As lesões de eritroplasia oral, ocorrem predominantemente no assoalho bucal, palato mole, superfície ventral da língua e fauces tonsilares, porém REICHART et al. (2005) em sua revisão literária encontrou como locais de maior envolvimento o assoalho bucal, a borda lateral de língua, região retromolar e palato mole.<sup>1</sup> A localização das lesões também diferem entre o sexo masculino e feminino, nos homens, o local de maior ocorrência é o assoalho bucal, e entre as mulheres a

combinação entre mucosa alveolar mandibular e gengiva mandibular.<sup>2</sup>

Os homens são apontados como os principais afetados pela eritroplasia oral.<sup>1,3,4</sup> ESTRADA PEREIRA et al. (2010) analisando a prevalência das lesões eritroplásicas, em 15 pacientes com eritroplasia oral, constatou 10 casos em homens.<sup>22</sup> Porém Shafer e Waldron (1975) apud OLIVEIRA (2011) ao verificarem 58 casos de eritroplasia oral não encontraram nenhuma indicação de predileção por gênero.<sup>2</sup> Quanto a faixa etária, em pesquisas realizadas na Índia com 45 casos confirmados de eritroplasia oral, a maior porcentagem das lesões ocorreram entre 45 à 54 anos.<sup>1,16,22</sup>

As principais características descritas da evolução da eritroplasia oral para a malignidade são: lesões bem definidas com avermelhamento intenso na região da mucosa palatina, frequentemente associadas a outras alterações palatais como a queratose palatal (clareamento difuso da mucosa palatina), excrescências (caracterizadas por nódulos de 1 à 3mm), associação com placas ou manchas brancas, áreas de ulceração e áreas não pigmentadas.<sup>1</sup>

### **3.3 DISPLASIA EPITELIAL**

O aspecto vermelho da lesão é basicamente resultado da atrofia epitelial e da transparência dos vasos sanguíneos adjacentes. Há ausência de queratina e ocorrência de infiltrado inflamatório subepitelial composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos.<sup>17</sup>

Nos dias atuais a avaliação de risco das lesões potencialmente malignas como a eritroplasia oral, é realizada com base nos critérios histopatológicos. Antes de planejar qualquer tipo de intervenção nessas lesões, deve-se excluir a possibilidade de malignidade e determinar se há displasia e seu grau, visto que o tratamento deve ser orientado pelo diagnóstico, obtido por meio da biópsia.<sup>10,18</sup>

A displasia epitelial é uma condição caracterizada por alterações microscópicas, arquiteturais e citológicas do epitélio oral.<sup>19</sup> Dentre as alterações citológicas podemos citar: variações anormais no tamanho e forma nuclear, no

tamanho e forma celular, relação núcleo-citoplasma aumentada, aumento do tamanho do núcleo, figuras mitóticas atípicas, maior número e tamanho de nucléolos, e hiperchromia. Quanto as alterações na arquitetura celular podemos observar: estratificação epitelial irregular, perda de polaridade das células basais, números mitóticos aumentados, queratinização anormal em células únicas (disqueratose), perólas de queratina entre outros.<sup>11,12</sup>

A displasia epitelial oral é classificada em três categorias: leve, moderada e grave/severa (que representam carcinoma in situ ou invasivo). REICHART et al. (2005) descreve essa classificação da seguinte forma<sup>1</sup>:

Displasia leve: Em geral, distúrbios arquitetônicos limitados ao terço inferior do epitélio, acompanhados de atipias citológicas mínimas, definem os critérios mínimos de displasia. Displasia moderada: O distúrbio arquitetônico que se estende até o terço médio do epitélio, é o critério inicial para o reconhecimento dessa categoria. Após isso é então dada consideração ao grau de atipia citológica. A presença de atipia acentuada pode indicar que uma lesão deve ser classificada como displasia grave, apesar de não se estender para o terço superior do epitélio. Alternativamente, lesões com características levemente atípicas que se estendem para o terço médio do epitélio podem merecer ser classificadas como displasia leve. Displasia grave: O reconhecimento da displasia grave começa com mais de dois terços do epitélio, mostrando distúrbio arquitetural com atipia citológica associada.

Além disso, os patologistas precisam de algumas diretrizes para melhorar a consistência na interpretação das transições nos graus de gravidade das displasias. Apesar da classificação aponta-se que a avaliação do patologista sobre o grau de displasia epitelial é subjetiva, e diversos estudos publicados atestam a variação inter e intra patologistas.<sup>1,20</sup> O principal objetivo do manejo da displasia inclui a prevenção, detecção e tratamento precoce antes da transformação maligna.<sup>15</sup>

Shafer e Waldron (1975) apud OLIVEIRA (2011), em sua investigação sobre 58 casos de eritroplasia oral, na Universidade de Odontologia de Atlanta nos Estados Unidos, constataram que 51% dos casos foram diagnosticados como carcinomas invasivos, 40% como carcinoma *in situ* ou displasia severa, e 9% como displasias leves ou moderadas.<sup>2</sup> Nos estudos de ESTRADA PEREIRA et al. (2010) dos 15 pacientes diagnosticados com eritroplasia, 46,7% apresentaram displasia epitelial moderada, 33% displasia leve, e 20% displasia grave, onde constatou-se relação direta entre o grau de displasia, e a duração em anos de estilo de vida tabagista.<sup>22</sup>

MORET et al. (2008) em análise retrospectiva de 11.250 lesões da cavidade oral, na Venezuela, detectaram 8 lesões eritroplásicas onde, em metade dos casos, verificaram quadro de displasia moderada, em 37,5% displasia leve e 12,5% displasia grave.<sup>17</sup> SILVEIRA et al (2009) estudando 101 lesões da mucosa oral em 96 pacientes, encontraram 7 lesões de eritroplasia, das quais 69% apresentavam displasia grave ou carcinoma in situ.<sup>21</sup>

### 3.4 TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

A intensidade da displasia epitelial foi listada como o distúrbio tecidual mais importante para a evolução da eritroplasia e de outras lesões potencialmente malignas da cavidade oral.<sup>1,22</sup> Em pacientes expostos a longos anos de consumo nocivo de substâncias carcinogênicas como o tabaco, se origina uma resposta de defesa do organismo a persistente agressão dos agentes irritantes. Quando o agente carcinogênico não é eliminado, o epitélio oral evolui para um maior risco de dano biológico, juntamente com alterações teciduais que induzem alterações celulares podendo evoluir para transformação neoplásica maligna.<sup>22</sup>

Apesar da eritroplasia ser considerada uma lesão rara, sua progressão para a malignidade é a mais alta entre todas as lesões potencialmente malignas da cavidade oral. Foram apontados na literatura uma taxa de transformação maligna de 44,9% dentre sessenta e duas lesões.<sup>4</sup> REICHART et al. (2005) em sua revisão literária, encontrou dados datados de 1972 à 1995 sobre a taxa de transformação maligna das displasias severas e carcinomas in situ, a taxa de transformação variou de 14% a 50%, com média de 26,3%.<sup>1</sup>

Sobre a transformação maligna da eritroplasia oral ALBORNOZ et al. (2010) Comenta:

Deve-se considerar que a eritroplasia oral está localizada nas regiões anatômicas mais expostas ao dano de substâncias irritantes (tabaco sob qualquer forma) por um mecanismo triplo: químico, físico e mecânico; a lesão evolui por um longo período e pode desencadear no epitélio oral um processo de modificação de sua aparência clínica, com conseqüente variação de seu quadro histomorfológico. Se não for interrompido em seu desenvolvimento, poderá transformar-se em um carcinoma.

Em lesões eritroplásicas quanto mais grave for a displasia, maior a

probabilidade de progressão para a malignidade. Não obstante, lesões não displásicas, também podem evoluir para um processo neoplásico maligno.<sup>20</sup> Os estudos indicam que o acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas decorrem de alterações cromossômicas, genômicas e moleculares. Quanto maior o acúmulo de mutações no tecido, maior a chance de desenvolvimento de mutações críticas para a malignidade.<sup>20</sup>

A transição da mucosa normal para uma lesão potencialmente maligna displásica, é uma interação complexa entre o ambiente e o hospedeiro. Os fatores do hospedeiro incluem a genética e função do sistema imunológico. Os fatores ambientais incluem a exposição à agentes carcinogênicos como, tabaco, álcool, betel entre outros.<sup>15</sup>

Estudos sobre o perfil molecular de risco de malignização para lesões potencialmente malignas como a eritroplasia, identificaram um perfil genético que incluiu a avaliação de marcadores microssatélites que são sequências curtas de ácido desoxirribonucléico (DNA) repetidas em todo o genoma, para observar o desequilíbrio e ou a perda da heterozigidade na sequência genética de cromossomos específicos nessas lesões.<sup>14</sup>

Em um estudo sobre alterações genômicas de 57 pacientes com eritroplasia oral com características displásicas, quarenta e uma lesões de 25 pacientes foram classificadas com conteúdo alterado de DNA (Aneuploidia de DNA), dos quais 23 pacientes (92%) vieram a desenvolver carcinoma oral após observação média de 53 meses. Dos 12 pacientes com 16 lesões no total que apresentaram conteúdo normal de DNA, nenhum desenvolveu carcinoma com um tempo médio de observação de 98 meses. A análise, do conteúdo de DNA foi um prognóstico significativo no fator diagnóstico ( $p < 0,001$ ).<sup>1</sup>

EPSTEIN et al. 2002 aponta que, na evolução da transformação maligna ocorre:<sup>14</sup>

Progressão da mudança genética, com alterações precoces ocorrendo em 2 locais específicos do cromossomo (locais 3p14 e 9p21) O risco de progressão para o câncer é baixo quando nenhuma mudança genética é vista, intermediária se houver perda genética nos braços curtos dos cromossomos 3 e 6 (3p e 9p) e alto se houver perda de 3p e 9p acompanhada de perda

genética em braços cromossômicos adicionais (incluindo 4q, 8p, 11q, 13q e 17p) 7,10,11. Lesões com perda de heterozigidade em 3p ou 9p (ou ambos) e perda genética em 4q, 8p, 11q, 13q ou 17p têm um risco 33 vezes maior de progressão para malignidade do que lesões sem perda genética.

A disfunção da via p53, frequentemente através de mutações e perda de heterozigidade, tem sido associada a carcinomas precoces de cabeça e pescoço e pode ser detectada em lesões potencialmente malignas. As proteínas p53 mutantes têm uma meia-vida prolongada. Portanto, elas são facilmente detectadas em biópsias usando imunohistoquímica. Semelhante ao padrão da expressão de fatores de crescimento epidérmico (EGFR) na displasia, a expressão da proteína p53 pode ser identificada em lesões displásicas com características que recapitulam a avaliação histológica.<sup>14</sup>

AWADALLAH et al. (2018) examinando mutações no gene supressor de tumor p53, através de PCR, e análises diretas de sequenciamento do DNA encontraram um total de 12 mutações no p53 em 11 dos 24 (46%) pacientes com eritroplasia. Trinta e três por cento das lesões com displasia, 50% das lesões com displasia grave e 50% lesões com carcinoma in situ mostraram mutações no gene p53.<sup>1,15</sup>

#### 4. DISCUSSÃO

Atualmente a eritroplasia é definida como uma lesão da mucosa oral, que pode apresentar-se na forma de manchas ou placas de coloração vermelho brilhante, de aparência aveludada, não podendo ser diagnosticada clinicamente e ou histopatologicamente, após a exclusão de outras lesões avermelhadas de origem inflamatória ou neoplásica que atingem a cavidade oral.<sup>3,4,5,6</sup> Para diversos autores essa definição demonstra-se pouco abrangente, devido as variações clínicas que podem ser observadas na prática ambulatorial. A eritroplasia é considerada uma entidade patológica pouco comum, com prevalência média de 0,02% à 6,2% segundo os estudos, embora as pesquisas sobre prevalência se apresentem escassas, principalmente na literatura brasileira.<sup>8,9,10</sup>

A etiopatogênese da lesão eritroplásica ainda permanece uma incógnita, entretanto constata-se que fatores de risco estão presentes no seu estabelecimento. O tabagismo em suas diversas formas (mascado, fumado), apresentou - se nas pesquisas, como o principal fator; podendo aumentar a chance de desenvolvimento da eritroplasia em até 19,8 vezes, quando comparado com grupos de não-fumantes, à depender da dose diária e do tempo em que o paciente iniciou o hábito. A baixa ingestão de frutas, vegetais e vitaminas, em especial quando associada ao tabaco, mostrou-se elevar o risco de eritroplasia.<sup>1,2,6,10,14</sup> Quando associado ao álcool, o tabaco pode amplificar seu efeito em até 3 vezes, pois o álcool atua elevando a habilidade dos carcinogénos em penetrar e atuar na mucosa oral. Portanto, ainda necessita-se de estudos baseados em evidências que comprovem uma relação nexo- causal genuína entre todos esses fatores.<sup>13</sup> A mastigação de betel, prática comum na região sul e sudeste da Ásia tem sido apontada como o fator de maior risco no surgimento de lesões eritroplásicas, podendo elevar em 29 vezes seu aparecimento. Outros fatores também são descritos, tais como: a infecção pelo vírus HPV, e o IMC, entretanto trabalhos que corroborem com este fato, ainda são escassos.<sup>7</sup>

Clinicamente a eritroplasia oral homogênea, é considerada pela (OMS) como “qualquer lesão da mucosa oral que se apresenta como placas vermelhas, brilhantes,

aveludadas, que não podem ser caracterizadas clínica ou patologicamente como qualquer outra lesão reconhecível”. Pode se apresentar também com focos brancos e amarelos (eritroplasia granular), ou focos leucoplásicos (eritroleucoplasia). Essas variantes são muito questionadas pela literatura, visto que não há uma diferenciação óbvia entre elas e as variantes da leucoplasia, o que contribui para a dificuldade na nomeação adequada, resultando em uma quantificação subestimada em estudos sobre a lesão.<sup>1,3,4</sup>

Seu tamanho pode variar de 1cm até mais de 4cm, sendo comumente assintomática, a presença de sensação dolorosa, principalmente na língua e no assoalho da boca em geral indica avanço da lesão para a malignidade.<sup>3,4,15</sup> Os homens com média de idade de 50 anos, são apontados como os principais afetados, contudo, estudos recentes sugerem não haver predileção por sexo, e que o desenvolvimento de lesões eritroplásicas cresce entre populações jovens abaixo de 40 anos, isso pode dar-se devido ao contato cada vez mais precoce com os fatores de risco como tabaco e álcool.

As características histopatológicas da eritroplasia não determinam o diagnóstico, pois pode ser confundida com outras lesões inflamatórias da cavidade oral, cabe ao clínico correlacionar os dados histopatológicos com aparência clínica da lesão, e os dados obtidos por meio da anamnese para chegar ao diagnóstico final.

A presença de displasia epitelial, classificada em grau leve, moderada e severa, no resultado anatomopatológico, pode indicar um maior risco de progressão maligna, embora a malignização possa ocorrer também em lesões eritroplásicas que não apresentam características displásicas. As pesquisas apontam que a transformação maligna pode ocorrer em até 50% casos com displasia severa. Grande parte das eritroplasias já são diagnosticadas como carcinoma in situ ou carcinoma invasivo devido a falta de diagnóstico precoce.<sup>2,10,15,17,18</sup>

A progressão maligna da eritroplasia ocorre por meio de mutações cromossômicas, genômicas e moleculares, que levam a um processo de modificação nas características histomorfológicas do epitélio oral. A exposição frequente aos

carcinógenos elevam a capacidade de alterações genéticas críticas para a malignidade. As mutações mais discutidas entre os autores são a perda da heteroziguidade na sequência genética cromossomal, com aneuploidia do DNA. As alterações precoces ocorrem nos braços curtos dos cromossomos 3 e 9, no processo de malignização da lesão há ainda perdas adicionais nos braços cromossômicos 4q, 8p, 11q, 13q, e 17p. As mutações e perdas de heteroziguidade levam ainda a disfunção da via p53, que atua como supressor de tumor, responsável pelo bloqueio do ciclo celular em caso de dano ao DNA, aumentando o risco de progressão maligna. Os marcadores moleculares, como o conteúdo de DNA e a perda de heteroziguidade, poderiam tornar-se ferramentas adjuvantes importantes para prever o risco de transformação maligna, entretanto sua aplicação na prática de rotina é limitada e ainda não definida.<sup>15,16,19,20</sup>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eritroplasia oral ainda necessita de estudos capazes de esclarecer os mecanismos de transformação maligna, devido apresentar alta susceptibilidade de malignização. Por ser assintomática, comumente não é identificada, principalmente por cirurgiões-dentistas com pouca prática clínica, devido a não realização de exame clínico criterioso para a sua detecção. O exame anatomopatológico apresenta grande importância, para o diagnóstico e tratamento, já que possui a capacidade de revelar alterações epiteliais importantes na progressão para a malignidade, além de contribuir no diagnóstico precoce. Infere-se, portanto, que os cirurgiões-dentistas devem manter uma contínua formação de conhecimento sobre as lesões da cavidade oral, em especial as lesões com potencial maligno.

## REFERÊNCIAS

1. REICHART, Peter A.; PHILIPSEN, Hans Peter. Oral erythroplakia—a review. **Oral oncology**, v. 41, n. 6, p. 551-561, 2005.
2. DE OLIVEIRA, Rossane Mendonça. Eritroplasia oral: uma revisão de literatura. 2011.
3. NEVILLE, Brad W.; DAY, Terry A. Oral cancer and precancerous lesions. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 52, n. 4, p. 195-215, 2002.
4. VILLA, A.; VILLA, C.; ABATI, S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. **Australian dental journal**, v. 56, n. 3, p. 253-256, 2011.
5. HOSNI, Elaini Sickert et al. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 75, n. 2, p. 295-299, 2009.
6. HASHIBE, Mia et al. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 7, p. 639-645, 2000.
7. VAN DER WAAL, Isaïc. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. **Oral oncology**, v. 46, n. 6, p. 423-425, 2010.
8. LIU, Dongjuan et al. Non-invasive techniques for detection and diagnosis of oral potentially malignant disorders. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 238, n. 2, p. 165-177, 2016.
9. AL-ATTAS, Safia Ali et al. Prevalence of potentially malignant oral mucosal lesions among tobacco users in Jeddah, Saudi Arabia. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 15, n. 2, p. 757-62, 2014.
10. THOMAS, Gigi et al. Fatores de risco para múltiplas lesões pré-malignas orais. **Revista internacional de câncer**, v. 107, n. 2, p. 285-291, 2003.
11. RENAUD-VILMER, C.; CAVELIER-BALLOY, B. Les lésions précancéreuses épithéliales buccales. In: **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**. Elsevier Masson, 2017. p. 100-108.
12. DIONNE, Kalen R. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. **International journal of cancer**, v. 136, n. 3, p. 503-515, 2015.
13. PORTER, Stephen et al. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 6, p. 603-611, 2018.

14. EPSTEIN, Joel B.; ZHANG, Lewei; ROSIN, Miriam. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. **Journal-Canadian Dental Association**, v. 68, n. 10, p. 617-621, 2002.
15. AWADALLAH, Michael et al. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 6, p. 628-636, 2018.
16. JIN, Ge. Using biomarkers to detect oral cancer holds potential for saving lives when the cancer is most curable. **Biomarkers in medicine**, v. 4, n. 6, p. 835-838, 2010.
17. MORET, Yuli; RIVERA, Helen; GONZÁLEZ, José María. Correlación clínico–patológica de la eritroplasia bucal com diagnóstico histopatológico de displasia epitelial en una muestra de la población venezolana. **Acta Odontol. Venez.**, Caracas, v. 46, n. 2, p. 1-7, 2008.
18. QUEIROZ, Salomão Israel Monteiro Lourenço et al. Clinical and histopathological evaluation and habits associated with the onset of oral leukoplakia and erythroplakia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 2, p. 144-149, 2014.
19. GREER, Robert O. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. **Otolaryngologic clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 249-75, v, 2006.
20. WARNAKULASURIYA, Saman et al. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 37, n. 3, p. 127-133, 2008.
21. SILVEIRA, Éricka Janine Dantas da et al. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 45, n. 3, p. 233-238, 2009.
22. ESTRADA PEREIRA, Gladys Aída et al. Diagnóstico clínico e histopatológico de la eritroplasia bucal. **Medisan**, v. 14, n. 4, p. 0-0, 2010.
23. MÜLLER, Susan. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 6, p. 591-602, 2018.