

Maria Beatriz Pires de Magalhães

O USO DO LICOPENO NO TRATAMENTO DA LEUCOPLASIA BUCAL

Monografia apresentada ao programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da UFMG como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador:

Prof. Dr. Evandro Neves Abdo

Belo Horizonte

Faculdade de Odontologia da UFMG

2011

Ata de aprovação

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me possibilitou o existir e deu me oportunidades.

A paciente, por confiar.

A família, pela presença mesmo nos momentos em que estive ausente.

Ao Prof. Dr. Evandro Neves Abdo, o orientador, pela forma segura e paciente com que me conduziu.

Aos professores do curso de especialização, por abrirem as portas do conhecimento, compartilhando o seu saber.

Aos colegas do curso de especialização, pela aventura vivida juntos, no mundo do aprendizado.

Ao João, meu amor, companheiro de vida e aos nossos filhos Rita, Tânia, Flávia e Renato por acreditarem em mim, me ajudarem com a tecnologia e estarem comigo nesta jornada.

RESUMO

Sendo a leucoplasia a lesão pré-maligna que mais sofre transformação maligna seu estudo visa compreender melhor o seu comportamento na transformação maligna e o próprio câncer (CA) oral, visto que estas lesões pré-malignas estão presentes em até 60% junto ao CA oral. O desenvolvimento dos quimioterápicos dá oportunidade para o controle do CA por métodos não invasivos. O uso do licopeno inibe as células cancerosas humanas orais, induzindo sua apoptose. É apresentado um caso clínico de uma paciente atendida no Clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Minas Gerais (FOUFG), onde esta paciente com diagnóstico clínico e histopatológico de Leucoplasia Bucal, medindo inicialmente 4,5cm, é tratada com o uso do licopeno de tomate.

Palavras-chave: leucoplasia bucal, licopeno e pré-maligno.

ABSTRACT

Considering that leukoplakia is the premalignant lesion which suffers the most malignant transformation, the study aims to better understand their behavior in the malignant transformation and oral cancer(CA) itself, since these premalignant lesions are present in up to 60% with the oral CA. The development of chemotherapy provides an opportunity to control the CA by noninvasive methods. The use of lycopene inhibits human oral cancer cells, inducing apoptosis. A case report of a patient diagnosed with clinical and histopathological oral leukoplakia initially measuring 4.5 cm treated with the use of lycopene from tomatoes at the Service of Stomatology, School of Dentistry, Federal University of Minas Gerais (FOUFMG) is presented.

Keywords: oral leukoplakia, premalignant and lycopene.

LISTA DE ABREVIÇÕES E SIGLAS

ADH	Acool Desidrogenase
AU	Unidade de Alcool
CA	Cancer
CE	Carcinoma Epidermóide
FOUFMG	Faculdade de Odontologia da Universidade de Minas Gerais
LB	Leucoplasia Bucal
LPV	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSCC	Carcinoma de Células Escamosas
PPR	Parcial Removível
SNC	Sistema Nervoso Central
UV	Ultra Violeta
WHO	Organização Mundial Saúde

LISTA DE FIGURAS E TABELA

Tabela 1 – Classificação clínica da leucoplasia bucal	17
Figura 1 – Esquema para condução do diagnóstico diferencial da leucoplasia bucal .	19
Figura 2 – Lesão inicial	41
Figura 3 – Aspecto após dois meses de uso de licopeno	42
Figura 4 – Aspecto pós-operatório da Criocirurgia após dois meses	43
Figura 5 – Aspecto pós-operatório da Criocirurgia após três meses	44
Figura 6 – Controle após dois meses de novo ciclo de tratamento com licopeno.....	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

3 METODOLOGIA

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CLASSIFICAÇÃO

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 LOCALDE MAIOR INCIDÊNCIA

4.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.3 MECANISMO

4.4 FATORES DE RISCO

4.4.1 LEUCOPLASIA X TABACO

4.4.2 LEUCOPLASIA X ÁLCOOL

4.4.3 LEUCOPLASIA X FATOR MICROBIANO

4.4.3.1 PAPILOMA VÍRUS (HPV)

4.4.3.2 CÂNDIDA

4.5 PREVALENCIA

4.6 TRATAMENTO

4.6.1 FITOTERÁPICO LICOPENO

5 CASO CLÍNICO

6 DISCUSSÃO

7 CONCLUSÕES

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9 ANEXOS

1 INTRODUÇÃO

Leucoplasia é uma palavra de origem grega (leu-co-pla-ZI-a) s.f. [De *leuco-* + gr. *pláx*, placa + -ia.]. Significa afecção crônica das mucosas. Caracterizada pela formação de placas brancas ceratósicas, indolores. Considerada um pré-câncer. São encontrados os seguintes sinônimos: *leucoplaquia*. Al., *Leukoplakie*; esp., *leucoplaquia*, *leucoplasia*; fr., *leucoplasie*; ingl., *leukoplakia*, *leukoplasia*., it., *leucoplasia* (PACIORNIK, 1978).

A primeira referência encontrada sobre leucoplasia data de 1851, Sir James Paget descreveu a leucoceratose e placa do fumante e em 1877, Schwimmer descreveu uma lesão na língua como leucoplasia. (BOUQUOT, 1991).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), 1977, denominou de leucoplasia “uma placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada com nenhuma outra doença.”

Assim como outras lesões brancas, a aparência da leucoplasia deve-se ao espessamento da camada de ceratina e da camada espinhosa, o que dificulta visualizar a vascularização (NEVILLE *et al.*, 2009).

Leucoplasia é um termo clínico e seu comportamento tende para a transformação maligna (WARNAKULASURIYA *et al.* , 2007).

As lesões pré-cancerosas e o próprio câncer oral são mais comuns em pessoas que usam o tabaco em suas várias formas. Estas lesões estão presentes em até 60 % junto ao câncer oral (MARTORELL-CALATAYUDI *et al.* 2009).

O aumento da mortalidade por câncer (CA) no mundo é razão suficiente para que se estudem as causas e como o CA se desenvolve (BÁNÓCZY *et al.*, 2001).

Das lesões de mucosa oral, a leucoplasia é a que apresenta o maior índice de transformação maligna (GUPTA *et al.*, 1980 e MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009).

O carcinoma de células escamosas oral (OSCC) corresponde a 90% das lesões malignas da cavidade oral (NEVILLE *et al.*, 2002 e BARNES *et al.*, 2005).

Mashberg *et al.*(1995) questionam a leucoplasia como pré-cancerígeno. Afirmam ser a ceratina uma resposta a um irritante local, carcinogênico ou não e que nem todo o irritante local pode ser considerado carcinogênico. Segundo esses autores, a barreira inflamatória submucosa, que aparece como área eritroplásica, está sempre presente nas lesões malignas. As áreas eritroplásicas, e não as leucoplásicas é que têm significado pré-maligno.

Nas últimas três décadas, esta porcentagem manteve-se estável, mesmo considerando a cavidade oral como sendo de fácil acesso (MASHBERG *et al.* 1995 e NEVILLE *et al.* 2002).

O prognóstico do carcinoma epidermóide (CE) não melhorou nas últimas quatro décadas. O tratamento prévio viria reduzir a incidência desta neoplasia (MARTORELL-CALATAYUD *et al.*, 2009).

Os quimiopreventivos estão na dieta como micronutrientes e demonstram um grande potencial para induzir apoptose. São encontrados nos constituintes do chá verde e outros fitos químicos tais como os carotenóides (licopeno) e retinóides. O mecanismo molecular dos agentes quimiopreventivos ainda não é bem conhecido. Com o desenvolvimento desta área abre-se a oportunidade para o controle do câncer através de métodos não invasivos (HSU *et al.*, 2004).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desta monografia é apresentar uma revisão de literatura referente à leucoplasia bucal (LB), os fatores de risco, sua característica de lesão pré-maligna e a possibilidade de tratamento com o uso do licopeno.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Será apresentado um caso clínico de leucoplasia bucal em uma paciente em tratamento com o uso de licopeno de tomate que está sendo acompanhada na Clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (FOUFMG).

3 METODOLOGIA

Nesta revisão de literatura foram utilizados artigos e livros publicados na língua inglesa, espanhola e portuguesa, a partir do ano de 1977. A pesquisa dos artigos foi feita através de sites de busca como o Pubmed, a partir do Portal de Periódicos Capes, acessado pela Biblioteca da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Foi feita pesquisa também na Biblioteca da Faculdade de Odontologia da UFMG e na Biblioteca Campus da Saúde UFMG. Alguns artigos foram obtidos através da pesquisa livre pela Internet utilizando-se o site <http://www.google.com.br>, inserindo as palavras-chaves: oral leukoplakia, lycopene, features, potential e significance. Consta o atual trabalho de 45 referências.

4 REVISÃO DE LITERATURA

A leucoplasia tem etiologia e, portanto investigação semelhante ao CA oral (BÁNÓCZY *et al.*, 2001).

Parece claro que os quimioterápicos derivados de plantas (fitoquímicos), promovam a regulação do ciclo das células. Os constituintes da dieta podem retardar, deter ou induzir a apoptose celular. As células tumorais parecem ser mais sensíveis aos efeitos da dieta. Elas envelhecem e morrem em maior número sob os efeitos de dieta (MANSON, 2003).

A progressão do tumor é caracterizada pelo desequilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. No OSCC, 50% dos tumores apresentam alteração no p53, perdendo a capacidade de apoptose no controle celular. Este desequilíbrio vai ocasionar um maior número de células neoplásicas. Isto induz a neoplasia (STOLL *et al.*, 2000).

Quando o ciclo celular é desregulado, aparece o câncer. O CA pode ser visto como uma doença relacionada com a alteração da dieta. A regulação do ciclo celular é melhor quando se ingere cerca de 440g/dia de frutas e verduras. Esta forma de alimentação pode prevenir até 20% dos cânceres de boca, faringe, esôfago, estômago, colo e reto (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

Por causa de dienos conjugados na sua estrutura, o licopeno é duas vezes mais eficiente como supressor do *singlet* oxigênio do que o beta-caroteno e dez vezes mais do que a vitamina E (BURTON-FREEMAN e REIMERS, 2011).

4.1 CLASSIFICAÇÃO

Várias formas de classificação têm sido propostas na literatura científica. Serão relatadas algumas aqui.

A leucoplasia foi classificada por Amagasa *et al.*, (1977) clinicamente em quatro tipos conforme tabela 1.

Tabela 1 Classificação clínica da leucoplasia bucal

Tipo I: mancha/placa branca sem componente vermelho
Tipo II: mancha/placa branca com erosão ou componentes vermelho
Tipo III: mancha/placa branca salpicada, com elevações
Tipo IV: mancha/ placa branca com elevações marcantes

Fonte: traduzido de AMAGASA *et al.* (1977) – apud AMAGASA *et al.* (2006)

Já Mashberg e Samit (1995) sugerem que o clínico deva ser encorajado a usar adjetivos tais como vermelho, branco, pontilhado, mistos, granular, a fim de ser mais assertivo. As terminologias leucoplasia e eritroplasia não deveriam ser utilizadas.

Em outra classificação clínica, a leucoplasia foi classificada em homogênea, não homogênea e eritroplasia. A forma homogênea pode apresentar-se lisa, ondulada, enrugada e com rachaduras superficiais. Já a não homogênea, apresenta-se como verrucosa, nodular (salpicada), ulcerada com excrescências brancas ou vermelhas irregulares. A eritroleucoplasia, análoga a leucoplasia, apresenta com área vermelha. A não homogênea apresenta alto grau de malignização (AXÉLL *et al.*, 1996).

O termo Lesão Epitelial Precursora tem sido usado para englobar a leucoplasia, a eritroplasia e a lesão mista (branca e vermelha). A leucoplasia pode apresentar com freqüência hiperplasia, enquanto a lesão mista e a eritroplasia mostram displasia quase sempre (BARNES *et al.*, 2005).

As placas brancas foram chamadas leucoplasia e as vermelhas (marrom lamacento) eritroplasia. A maior parte das leucoplasias não apresenta displasia e sim hiperplasia. As salpicadas (vermelho e branco) apresentam com freqüência alto grau de displasia. A maioria das leucoplasias regride quando o fator etiológico é removido. Também a maioria não apresenta transformação maligna (BARNES *et al.*, 2005).

A leucoplasia inicialmente é fina ou branda, com biópsia geralmente negativa. Pode-se tornar espessa ou homogênea. Pode permanecer nesta fase por tempo indeterminado, desaparecer ou desenvolver irregularidades maiores na superfície. É então denominada leucoplasia nodular ou granular. Se apresentar projeções agudas, é denominada verrucosa ou verruciforme. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LPV), é uma lesão múltipla, em placa ceratótica, que surge em outras regiões da mucosa oral. Sua fase inicial assemelha-se a hiperkeratose e a final não se distingue do carcinoma verrucoso (NEVILLE *et al.*, 2009).

A LPV é uma doença multifocal, de ampla área, que pode ser descrita como condição e não lesão. É uma desordem potencialmente maligna (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007).

A malignização da leucoplasia pode ocorrer diretamente de qualquer um dos tipos (AMAGASA *et al.*, 2006 e NEVILLE *et al.*, 2009).

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 LOCAL DE MAIOR INCIDÊNCIA

O exame em pacientes de alto risco (fumante, etilista e os que apresentam histórico de CA aero digestivo alto), assintomático deve incluir uma avaliação da cavidade oral e orofaringe. Isto inclui a língua, assoalho da boca, palato mole, úvula, tonsilas palatinas, e a parte lingual do triângulo retromolar. Fazer também uma documentação cuidadosa. Deve ser examinado detidamente o assoalho da boca, a porção ventral e lateral da língua, o palato mole e a orofaringe. São locais de maior incidência. A investigação não deve deter-se em duas ou três semanas. Deve ser um acompanhamento intenso e constante (MASHBERG e SAMIT, 1995).

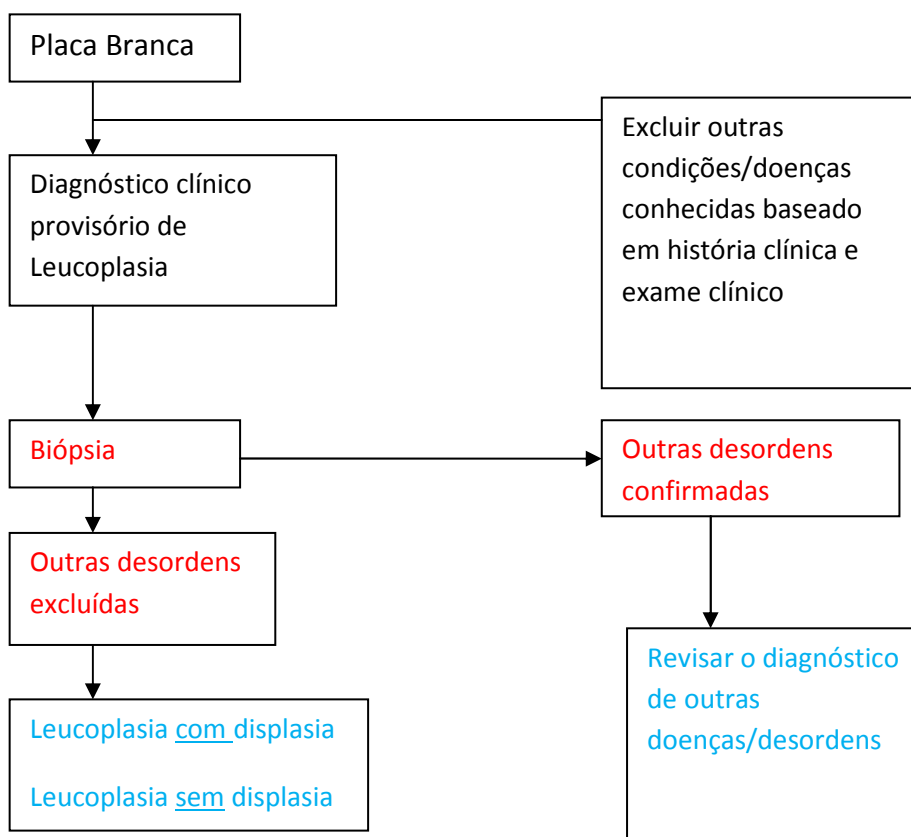
Para Reibel (2003) o assoalho da boca e a face ventral da língua seriam mais expostos aos cancerígenos depositados na saliva.

4.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial se faz de outras lesões brancas da boca, tais como: líquem plano, morsicatio, ceratose friccional, ceratose da bolsa de tabaco, estomatite actínica, leucoedema, nevo branco esponjoso (NEVILLE *et al.*, 2009).

O esquema abaixo auxilia na condução do diagnóstico diferencial:

(Figura1)



Fonte: WARNAKULASURIYA *et al.* (2007) – traduzido do original

4.3 MECANISMO

Onde há redução ou perda de diferenciação, a proliferação celular recebe o nome de displasia (do gr. *dys* = imperfeito, irregular). Trata-se de alteração do crescimento celular com redução ou perda da especialização morfológica funcional das células. Já o aumento da taxa de divisão celular com diferenciação normal é chamado de hiperplasia (do gr. *plasis* = formação) (BRASILEIRO FILHO G., 2006).

Embora células displásicas individuais possam estar presentes ao acaso em toda a espessura do epitélio, a presença de um grupo destas células na camada basal é considerada uma lesão. Dependendo do grau de envolvimento temos:

Displasia leve 30% de envolvimento

Displasia moderada 60% de envolvimento

Displasia severa 90% de envolvimento (MASHBERG e SAMIT 1995)

Já o carcinoma *in situ* apresenta displasia em toda ou quase toda a espessura do epitélio escamoso, porém sem invasão do estroma. Como em presença de processo regenerativo ou reparativo o epitélio escamoso pode apresentar alterações que simulam a displasia, a história clínica e a morfologia destas alterações podem contribuir para esclarecer. Nesta situação, estas alterações não podem ser consideradas como lesão pré-maligna (BARNES *et al.*, 2005).

Para Reibel (2003), o entendimento do processo de desenvolvimento do CA em etapas (displasia e carcinoma *in situ*) pode ser a maneira mais assertiva de prever uma transformação maligna. Ele acredita também que o processo de estágios ajuda no entendimento da biologia molecular no desenvolvimento do CA.

São denominado pré-câncer certas alterações na mucosa oral, que possam apresentar: alterações na aparência de cor branca ou vermelha, e que podem estar presentes nas margens do OSCC. Apesar de poderem ser observadas morfológica e histologicamente, não apresentam franca invasão. Podem apresentar alterações cromossômicas, genômicas e moleculares que também estão presentes no carcinoma invasivo. Apesar destas características, o câncer não é um processo de etapas. Ele pode surgir em área de mucosa aparentemente normal (WARNAKULASURIYA *et al.* 2007).

Embora o mecanismo da malignização da leucoplasia não seja conhecido (AMAGASA *et al.* 2006) foi observado que a leucoplasia ocorre em média 5 anos antes do câncer oral (NEVILLE *et al.*, 2009).

4.4 FATORES DE RISCO

A exposição a carcinogênicos como tabaco, castanha betel e álcool, leva a desregulação do gene supressor de tumor, oncogene e a alterações citoquímicas e mutações mitocondriais que estão presentes no OSCC. Estas alterações mostram vários graus das lesões pré-malignas (MITHANI *et al.*, 2007).

O estilo de vida escolhido, com múltiplas exposições a cancerígeno, ou seja, como a poluição industrial, ocupações com exposições específicas, deficiências nutritivas e distúrbios hormonais é responsável por muitos cânceres orais e morte (BARNES *et al.*, 2005).

O estilo de vida é a escolha individual e adoção do que foi deliberado. Deste modo, a pessoa que tem pouca ou nenhuma escolha devido a sua ocupação (como no caso do pescador que fica exposto a alta incidência de luz UV), não está adotando um estilo de vida. O contrário ocorre com o homem que mora na costa e que recebe a mesma radiação. Este sim escolheu um estilo de vida. As características genéticas individuais junto ao estilo de vida escolhido respondem por diversos cânceres orais e mortes. Os mais importantes comportamentos de estilo de vida que representam fatores de risco para o câncer oral são: uso de tabaco, mascar betel, etilista inveterado e dieta deficiente em nutrientes (PETTI, 2009).

O consumo de tabaco na América Latina data da pré-história. O tabaco contém pequenas porções do alcalóide nicotina, cuja estrutura é semelhante aos neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC), dando sensação de bem estar. São exemplos dopamina, serotonina e acetilcolina. As substâncias psicotrópicas eram usadas por aves que a obtinham de frutas fermentadas, tornando-se embriagadas. As lhamas, observadas por antigos índios peruanos, escolhiam e mascavam coca, em dia de trabalho duro, durante as longas jornadas com cargas pesadas, e eles aprenderam o hábito com elas. O café foi descoberto por pastores, que observaram as suas cabras ficando mais ativas, após comer frutas vermelhas de um arbusto (ENGEL, 2002).

O ser humano é um animal frugívoro. Essa dieta deu origem a um organismo capaz de metabolizar o etanol. No entanto, geneticamente há variações desta habilidade. Em regiões quentes, as frutas fermentam rapidamente e apresentam uma concentração baixa e constante de álcool. A investigação do consumo do álcool pelo *homo sapiens* tem levado ao entendimento de que o consumo moderado de álcool trás uma redução sistemática do risco cardiovascular e doenças sistêmicas, quando comparado com a abstinência ou abuso do uso (DUDLEY, 2000 e 2002).

O comportamento social humano evolui através da seleção natural e está no seu código genético. Assim, a compreensão científica sobre abuso de substâncias pelos humanos, pode ser entendida em uma perspectiva evolucionária (HILL, 2002).

Segundo World Cancer Research Fund (2007), a nutrição e a atividade física podem exercer proteção ao organismo contra esses danos. São fatores de risco para o CA, o álcool, o tabaco, agentes infecciosos, radiação, agentes químicos.

É reconhecido o papel do álcool e do tabaco no aparecimento do CA de cavidade oral. No entanto de 154 pacientes com carcinoma epidermóide (CE) de boca, em tratamento no Hospital Mário Penna, em Belo Horizonte, 91,8% destes pacientes afirmaram não saber serem o fumo e o álcool fatores de risco. Estes pacientes também acreditavam ser a lesão proveniente de um resfriado, mordida, ferimento com prego, espinha de peixe (ABDO *et al.*, 2006). Para proteção, deve-se aliar uma nutrição saudável a abstinência de fumo e álcool (ABDO *et al.*, 2002 e WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2007).

4.4.1 LEUCOPLASIA X TABACO

A carcinogênese está envolvida com radicais em três etapas: a iniciação, a promoção e a progressão. O cigarro está envolvido na primeira etapa da carcinogênese, pela ativação do oxidante benzopireno e ou pela ativação da ligação carcinogênica de DNA. Uma vez estabelecido o tumor o controle é genético, sendo então mínima a reação patológica envolvendo radicais (PRYOR, 1997).

O hábito do tabaco e a faixa etária são semelhantes em pacientes com leucoplasia ou CA oral. Ainda é esperado também que haja semelhança biológica e de riscos. No entanto, esta relação não é clara, pois a abstinência do cigarro pode não levar a remissão da lesão e é possível a presença de leucoplasia em quem nunca fumou. Observa-se também que quando presente o uso de tabaco, a sua remoção leva a reversão da leucoplasia (SILVERMAN, 2003).

As espécies de oxigênio reativo participam do início dos danos ao DNA e de outras moléculas celulares. O tabaco é conhecido por ser um fator de risco das lesões pré-cancerosas e do câncer. Produz um aumento da oxidação, causando mutações, oxidação de lipídios e proteínas e alteração na maneira de transmitir o dano celular (MARSEREJIAN *et al.*, 2006).

4.4.2 LEUCOPLASIA X ALCOOL

Em 1997 a Organização Mundial de Saúde (OMS), julgou ser o consumo de álcool um fator de risco aumentado, para o CA de orofaringe.

A ingestão de cinco ou mais unidades de álcool (AU=12 g de etanol) caracteriza o indivíduo como etilista inveterado. Este pode apresentar um alto índice de leucoplasia (WORLD HEALTH ORGANISATION, 1999).

Convém lembrar que uma lata de cerveja light (330 ml), um copo de vinho (125 ml) ou uma dose de destilado (40 ml) correspondem a aproximadamente 12 g de etanol (PETTI e SCULLY, 2006).

O acetaldeído pode ser produzido *in vitro* pelos *streptococos* do grupo *viridans*, presente na flora normal, a partir do etanol, pela sua enzima álcool desidrogenase (ADH). A presença da placa dental, e seus microorganismos, podem constituir um fator de risco (BAGAN E SCULLY, 2008).

4.4.3 LEUCOPLASIA X FATOR MICROBIANO

4.4.3.1 PAPILOMA HERPES VÍRUS (HPV)

O HPV tem sido associado ao CA orofaríngeo. O HPV-16 e o HPV-18 são os mais comuns (NEVILLE *et al.*, 2002)

Já Barnes *et al.* (2005), acreditam que o HPV parece ser uma infecção secundária ao local.

4.4.3.2 CÂNDIDA

Alguns tipos de *Cândida* produzem nitrosaminas que, se removidas, induzem a leucoplasia heterogênea a transformar-se em homogênea. A leucoplasia homogênea é de baixo risco. Isto sugere um fator carcinogênico (REIBEL, 2003).

4.4.4 LEUCOPLASIA X BETEL E ARECA

Comum na Índia e Ásia, o preparado típico consiste em folha de betel envolvendo uma mistura de noz de areca, usualmente com tabaco e condimentos adoçados. Esta realça um alcalóide originado da areca, e que dá uma sensação de euforia. Mascar esse preparado, cria na boca uma cicatriz que é a fibrose submucosa, condição pré-cancerosa (NEVILLE *et al.*, 2002).

4.5 PREVALÊNCIA

Em 2385 pacientes examinados, 53 foram diagnosticados com leucoplasia. A taxa de prevalência foi de 2,2% (53), sendo 1,9% (45) do tipo homogênea e 0,3% (8) não homogênea. Dos 53 pacientes com leucoplasia, 43 eram homens e 10 mulheres. Dentre os homens, 13 estavam na quarta década de vida e 16 na quinta década. O que aparece como estatisticamente significativo quando comparada com as mulheres

($p < 0.001$). A maioria dos casos era leucoplasia homogênea (45 casos) e as não homogêneas somaram oito casos, também com significância estatística ($p < 0.001$). Como resultado sugere que as avaliações em massa devam ser feitas preferivelmente em homens acima de 40 anos (BOKOBRATIC, 2000).

Foram feitos exame clínico de rotina em 2000 pacientes entre julho de 1998 e fevereiro de 2001, na Turquia, Ankara University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. Sendo 1073 mulheres (53,6%) e 927 homens (46,4%), com idade entre 9 e 80 anos, com idade média de 25,2 anos. Destes pacientes, 80 apresentaram lesão pré-cancerosa (4,0%). A leucoplasia bucal estava presente em 50 pacientes (2,5%), principalmente em homens. Neste estudo 62,5% das leucoplasias bucais estavam localizadas na mucosa bucal (DELILBASI *et al.*, 2002).

É conhecida a condição de lesão pré-maligna das leucoplasias. Esta transformação se dá entre 10% e 20%. O risco de desenvolver malignidade é 5 vezes maior em pacientes com leucoplasia do que nos pacientes sem leucoplasia. Não se deve confundir a leucoplasia com a leucoceratose sem displasia, presente como reação a um irritante crônico e que desaparece ao remover-se o estímulo. (MISHRA *et al.*, 2005).

Amagasa *et al.* (1999)-apud- Amagasa *et al.* (2006) cita que de 444 paciente com leucoplasia, a transformação maligna ocorreu em 35 pacientes. A taxa de transformação maligna foi de 7,9%.

Ainda Amagasa *et al.* (2006), comenta que a transformação maligna da leucoplasia bucal tende a crescer quando o paciente é acompanhado por longo tempo e a diminuir quando este acompanhamento é rápido. Por este motivo, a taxa de transformação maligna após o acompanhamento pode não ser real. Os pacientes acompanhados por um tempo mais longo apresentariam uma taxa de transformação maligna mais alta.

4.6 TRATAMENTO

Estando presentes fatores irritantes tais como tabaco, eles devem ser removidos e após 3 a 4 semanas, persistindo a leucoplasia, iniciar o acompanhamento citológico ou histopatológico. No caso de tratar-se de leucoplasia idiopática persistente, ela apresenta capacidade de malignizar (MISHRA *et al.*, 2005).

Quando em uso de tabaco e álcool, o risco de lesões orais pré-malignas diminuiu para todos os participantes quando aumentaram o consumo de vitamina C na dieta. Já o consumo de vitamina E e Beta-caroteno, principalmente entre os tabagistas, aumentou

este risco. Não houve dados que comprovassem o benefício do licopeno. Na dieta rica em vitamina C, vários micronutrientes estão presentes. Devemos considerar a possibilidade da ação deles, principalmente em pacientes expostos aos carcinogênicos (MARSEREJIAN *et al.*, 2006).

O uso regular e moderado de álcool (um a dois copos de vinho tinto por dia) está associado com a diminuição do risco de leucoplasia, quando comparado com um consumidor ocasional ou o não uso. Os polifenóis presentes apresentaram alto poder antioxidante, podendo reduzir o risco de leucoplasia, enquanto o destilado pode aumentar este risco. Este risco diminuído pode ser artificial, pois o risco é crescente, assim como o risco do câncer oral (PETTI e SCULLY, 2006).

4.6.1 FITOTERÁPICO LICOPENO

Sendo o tratamento da LB com uso do licopeno o foco deste trabalho, o fitoterápico licopeno será apresentado com maiores detalhes.

O licopeno é um dos mais comuns carotenóides presentes na dieta e no plasma humano (HERBER e LU, 2002).

Está presente no melão, grapefruit, mamão e principalmente no tomate (BURTON-FREEMAN B. e REIMERS K., 2011).

Sua principal fonte são os tomates. A cor vermelha do tomate é devido ao acúmulo de licopeno. Sua formação se faz pela regulação do gene licopeno ciclase, durante o processo de amadurecimento. A transcrição-regulação deste gene, conservado da evolução do tempo de bactérias cianogênicas, é o mecanismo predominante (RONEN *et al.* 1999).

O consumo de tomates e seus subprodutos é inversamente relacionado com a incidência de alguns doenças sistêmicas como o câncer e cardiovasculares (HEBER e LU, 2002 e BURTON-FREEMAN e REIMERS, 2011).

O licopeno induz uma proteína chave para a formação de um *gap* de junção, *connexina 43*, que é a chave protéica, localizada na membrana celular, que inativa as células cancerosas. Potencialmente inibe a proliferação da linha de células cancerosas humanas orais KB-1. É mais eficaz do que o beta-caroteno no fator de inibição celular (MULLER *et al.*, 2002).

A captação do licopeno pelas células cancerosa humana oral KB-1 se dá mais lentamente e em altas concentrações do que com o beta caroteno, que é um inibidor menos efetivo. Foi conduzida pesquisa em células cancerosas humanas orais, KB-1 em solução tetrahidrofuram com diferentes concentrações de licopeno e com beta

caroteno. Ambos podem ser considerados eficazes agentes anticarcinogênico oral, sendo o licopeno o que mostrou melhores resultados, favorecendo a comunicação na transcrição com um *gap* de junção, a *connexina 43* (LIVING *et al.*, 2002).

Na concentração de 20 milimicras, o licopeno induz apoptose em células malignas T-linfoblasto em 24 horas (MULLER *et al.*, 2002).

Singh *et al.*, (2004), dividiram 58 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de leucoplasia bucal em três grupos. Grupo A com 20 pacientes foram tratados com 8mg de licopeno/dia em duas tomadas, grupo B com 20 pacientes tratados com 4mg/dia dividido em duas tomadas e o grupo C controle com 18 pacientes, foi oferecido cápsulas de placebo, todos durante três meses. Houve resposta com regressão da LB com o uso do licopeno nos três grupos: grupo A 80%, grupo B 66.5% e grupo C 12,5%. A resposta clínica se deu medindo bidimensionalmente a lesão. Histologicamente observou-se a regressão com mudança na displasia. O licopeno foi considerado, pelos resultados apresentados, um importante antioxidante para tratar a leucoplasia, e indicado como protetor dos danos celulares, barrando a progressão da displasia.

O licopeno atrai a atenção pela sua ação na proteção de certos cânceres, doenças cardíacas, danos a pele pela ação da UV, osteoporose e outras condições como disfunção cognitiva. Sua ação antioxidante inclui mecanismos de proteção tais como antitrombótico e antiinflamatório (BURTON-FREEMAN e REIMERS, 2011).

O licopeno presente no soro humano está na forma de isômero *cis-lycopene* (50% a 90%) e no tomate principalmente na forma *all-trans-lycopene*. A hipótese é que a transformação do *all-trans-lycopene* em isômero *cis-lycopene* se dá quando ocorre o processamento dos alimentos durante o cozimento ou na própria digestão (ERDMAN, 2005).

Após colher e processar a 104°C por 30min o tomate, o seu suco foi enlatado. Em seguida passou por evaporação a 60°C sob vácuo. Com acréscimo de orégano, manjerona, manjerição e pimenta do reino foram feitas duas preparações: suco A, cozido a 75°C durante 15 a 20 minutos resultando em 95% *all-trans-lycopene* e o suco B que foi cozido a 125°C por 40 minutos resultando em 55% *all-trans-lycopene*. Obsevou-se que a temperatura mais alta e por mais tempo é favorável a uma maior concentração de isômero *cis-lycopene* (UNLU *et al.*, 2007).

5 CASO CLÍNICO

Paciente de 75 anos de idade, sexo feminino, leucoderma, não fumante, não etilista, procedente de Candeias-MG compareceu a Clínica de Estomatologia da FOUFG, em 10/09/2010, com queixa do aparecimento de uma placa branca e de dor na bochecha esquerda. Há três anos consultou uma dentista por causa da placa branca na mucosa jugal esquerda. Esta solicitou que removesse a Prótese Parcial Removível (PPR), usada sobre a placa e realizou biópsia, em 15/09/2008, cuja conclusão do diagnóstico histopatológico foi de leucoplasia. A dentista aconselhou-a a procurar um especialista, que realizou nova biópsia em 31/10/2008, concordando com a hipótese clínica de leucoplasia. Em pesquisa de fungo por esfregaço da mesma região, em 25/05/2010, por pedido médico, foi encontrado resultado negativo. Há dois anos o especialista tem mantido controle clínico. Ao exame clínico extra-oral apresentou perda de dimensão vertical, conjuntiva clara, linfonodos sem alterações, ATM sem alterações, PA 110/60mmhg, pulso 79 bat/min, respiração 17/min, estado emocional psíquico bom-normal. Mancha vermelha na pele da face direita, de cerca de 1cm e na região do ângulo da mandíbula, mancha café com leite. Ao exame intra oral apresentou lábios ressecados com grânulos de Fordyce, língua fissurada, gengiva com hiperemia, orofaringe e assoalho bucal sem alteração. Na região do palato duro esquerdo, apresentou uma placa branca, assintomática, granular, contorno com limites definidos e irregulares que se estendia pelo rebordo alveolar vestibular esquerdo, até altura mesial do dente 2.4, continuando pela mucosa jugal adjacente ao rebordo. Observar FIG. 2. Apresentou edentulismo parcial correspondendo ao dentes 18, 17, 16, 25, 26, 27, 28, 38, 37, 36, 45, 46, 47 e 48. A lesão apresentou 4,5cm no seu maior diâmetro. Foi observado ainda ulceração na comissura labial direita, com sangramento. A história médica, social e cultural não foi contributória. As hipóteses de diagnósticos clínicos foram Leucoplasia bucal, e na comissura labial direita, Queilite angular. A paciente foi submetida à biópsia incisiva, na região da mucosa jugal afetada com placa branca granular, em 17/09/2010, que revelou o diagnóstico de Hiperqueratose com atipia leve. O quadro histopatológico foi compatível com o diagnóstico clínico de Leucoplasia. A paciente foi tratada com uso sistêmico do Licopeno de tomate Herbarium®, 6,0 mg 240 cápsulas, tomando uma cápsula três vezes ao dia após as três refeições, por três meses, com retorno em dois meses. A paciente seguiu o tratamento usando uma caixa do licopeno Herbarium® e cinco caixas do Licopeno de tomate, TOMAT®, da Aspen®, de 5,0 mg, três vezes ao dia. Ao exame clínico após dois meses, a lesão estava medindo 4cm e apresentava-se bem mais lisa. Observar FIG. 3. A paciente foi instruída a usar Licopeno de tomate, TOMAT®, da Aspen®, 5,0 mg, 4 vezes ao dia. Após cinco meses do início do tratamento com licopeno, a lesão estava estável, e as mãos da paciente com

tonalidade amarelada. Foi então suspenso o uso do licopeno e planejada a Criocirurgia. Em 18/02/2011 foram feitas duas aplicações de 60", na região jugal, por contato com sonda de 1cm. Em 25/02/2011, em acompanhamento da cicatrização, a paciente apresentou área de úlcera com escara na região e história de dor de 0 a 10, em 6. Foram realizadas novas aplicações de Criocirurgia nas seguintes datas: 18/03/11 por contato com sonda de 1cm, 06/05/11 e 10/06/11 por vaporização. Em 12/08/2011 a paciente apresentou placa branca junto a vestibulo cervical do dente 24 e rebordo próximo. A textura do rebordo alveolar ainda diferenciava da mucosa normal, sendo mais fina e levemente avermelhada com cerca de 1cm de diâmetro. Observar FIG. 4. A paciente relatou dor do lado esquerdo até região dos olhos, como se estivesse queimando. Na comissura labial direita a Queilite angular não se encontrava presente. Em 09/09/11 a área vermelha estava contornada por halo branco. Observar FIG. 5. Foi prescrito novo ciclo de tratamento com Licopeno de tomate, TOMAT®, da Aspen® por 90 dias. Em 04/11/2011, novo controle foi realizado. O halo branco e a área vermelha não estavam presentes. Foi notada área branca com 0,5cm no seu maior diâmetro sobre o rebordo alveolar esquerdo. Observar FIG. 6. Atualmente a paciente encontra-se sendo acompanhada pela Clínica de Estomatologia da FOUFMG.

6 DISCUSSÃO

A aparência esbranquiçada da leucoplasia, destacando-se da mucosa normal, a torna mais evidente, tendo o seu diagnóstico clínico favorecido. Desde que sua presença é notada, desperta o interesse.

A classificação da leucoplasia (o seu entendimento) é apresentada na literatura de formas variadas, de acordo com o autor estudado.

A leucoplasia se mostrou como lesão pré-maligna e o seu diagnóstico e acompanhamento visam diminuir a incidência de Câncer Oral. Sendo sua etiologia semelhante a do Câncer Oral, quando a leucoplasia aparece, é um alerta para que se reforce a prevenção aos fatores de risco.

A remoção de fatores irritantes mecânicos e químicos tais como prótese ou dentes quebrados, tabaco e alto consumo de álcool, deve ser considerada antes de se instituir um tratamento. A ceratose pode estar ligada ao uso de prótese, e a presença do fumo está relacionada com sua origem.

O tratamento com uso do licopeno chama a atenção por contribuir de forma sistêmica para o controle destas lesões sem apresentar efeitos secundários adversos.

O licopeno originado do tomate, através dos processamentos, apresentou uma considerável concentração da forma de isômero *cis-lycopene* que é como o organismo humano o metaboliza. Sua maior concentração na dieta humana mostrou-se favorável para a prevenção da leucoplasia, podendo deste modo, contribuir para a prevenção do câncer bucal.

Apesar da definição da leucoplasia não relacioná-la com causa, é sabido da presença do fumo em pacientes com diagnóstico de leucoplasia. Quando o uso do fumo não está presente, como na paciente do caso clínico, o tratamento torna-se de prognóstico duvidoso.

A paciente do caso clínico apresentado procurou a Clínica de Estomatologia da FOUFMG, após três anos em tratamento com dentistas e médicos. Ela desejava como relatou que fosse feito um tratamento para a leucoplasia. A perspectiva de que o licopeno pudesse agir sobre a leucoplasia foi considerada com entusiasmo pela equipe. Achados na literatura abriam a possibilidade do sucesso do tratamento.

Durante o acompanhamento da paciente, foi observada inicialmente uma diminuição da lesão de 4,5cm para 4,0cm e, um alisamento de sua superfície, concordando com os trabalhos publicados. Após cinco meses do início do uso de licopeno, a lesão mostrou-se estável e as mãos da paciente apresentaram coloração amarelada. Foi interrompido o uso do licopeno e realizadas quatro aplicações de Criocirurgia no

intervalo de quatro meses, sendo a última aplicação em 10/06/2011. Mesmo considerando a possibilidade de retração gengival em vestibular do dente 2.4, foi feita uma aplicação de Criocirurgia na região, por vaporização. Em avaliação de cicatrização após 63 dias, em 12/08/2011, apesar de diminuir consideravelmente, a lesão permaneceu em vestibular do dente 2.4 e de maneira escassa em área palatina. A paciente apresentava área avermelhada no rebordo palatino superior esquerdo com cerca de 1cm de diâmetro. Novo acompanhamento foi realizado após um mês. Havia um halo branco contornando a área vermelha vista no último controle. Foi prescrito novo tratamento com Licopeno de tomate, TOMAT® da Aspen®, 5mg, tomando 1 cápsula 3 vezes ao dia, após as três refeições, durante 90 dias. Em controle realizado após dois meses, a lesão chegou a medir 0,5cm.

O desaparecimento completo da leucoplasia não foi alcançado em nenhum momento do tratamento da paciente, quer com o uso do licopeno ou com a Criocirurgia.

No caso da paciente apresentada, foi notada uma regressão da leucoplasia. Podemos relacionar esta melhora com o uso do licopeno de tomate. Concordando com a literatura, o uso do licopeno de tomate trouxe benefício para a paciente do caso clínico, revertendo a leucoplasia de não homogênea para homogênea e diminuindo sua área. A paciente continua sendo acompanhada pela Clínica de Estomatologia da FOUFG.

7 CONCLUSÃO

Na revisão de literatura houve referência da leucoplasia bucal como lesão pré-maligna e que a malignização pode ocorrer em qualquer etapa da leucoplasia incluindo quando a mucosa é de aparência normal. No entanto, ressalta a importância da eritroplasia e da eritroleucoplasia na transformação maligna. O tratamento com o uso do licopeno é discutido.

Houve benefício no uso do licopeno de tomate no tratamento da leucoplasia, no caso clínico relatado, que apresentou tendência a reversão.

O verdadeiro papel do licopeno para o tratamento da leucoplasia bucal precisa de novos estudos.

O controle dos fatores de risco é importante, independente da forma de tratamento escolhida.

8 REFERÊNCIAS

- ABDO E.N., GARROCHO A.A. AGUIAR M.C.A. Avaliação do nível de informação dos pacientes sobre o álcool e o fumo como fatores de risco para o câncer bucal. *Rev. ABO Nac.*, Belo Horizonte, v. 14, n.1, Fevereiro/Março 2006.
- ABDO E. N., PASSOS B. J., GARROCHO A. A. Nutrição e câncer bucal. *Revista do CROMG*, Belo Horizonte, v. 8, n.4, Outubro/Novembro/Dezembro 2002.
- AMAGASA T., FUJII E., SUZUKI T., YAMASHIRO M., OGURA L., MIYAKURA T., NEGISHI A., UZAWA N., AND IWAKI H. Clinical characteristics of precancerous lesions and early squamous cell carcinoma in the oral cavity. *J Japan Society Oral Tumors*, v.11, p. 357-363, 1999 (in Japanese).
- AMAGASA T., MITCHI K., UESO T. Clinical classification of oral leukoplakia. *Japan J Oral Surg.*, Japan, v .23, p. 89-96, 1977 (in Japanese).
- AMAGASA T., YAMASHIRO M. and ISHIKAWA H. Oral Leukoplakia relates to malignant Transformation. *Oral Science Internatioanl.*, Tokyo, p. 45-55, November, 2006.
- AXÉLL T., PINDBORG J.J., SMITH C., van der WALL I. *et al.* Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesion: conclusions of an international symposium held in Uppsala Sweden, may 18-21 1994. *J Oral Pathol Med.*, Uppsala, v. 25, p. 49-54, 1996.
- BAGAN J.V., SCULLY C. Recent advances in Oral Oncology 2007: Epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis and prognostication., Valencia, London, *Oral Oncology*, v. 44, p. 103-108, 2008.
- BÁNÓCZY J., GINTER Z., DOMBI C. Tobacco Use and Oral Leukoplakia. *Journal of Dental Education*, Budapest, v. 65, n. 4, p. 322-327, 2001.
- BARNES L., EVESON J.W., REKHART P., SIDRANSKY D. (Eds.): World Health Organization. *Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours* IARC PRESS: Lyon 2005.
- BOKOR-BRATIC M. The prevalence of precancerous oral lesions. Oral leukoplakia. *Archive of Odontology*, Novi Sadi, Yugoslavia, v. 8, n. 4, p. 169-70, 2000.
- BRASILEIRO FILHO G., PEREIRA F.E.L., GUIMARÃES R.C. Distúrbio do Crescimento e da Diferenciação Celular. In: BRASILEIRO FILHO G. (Editor) *Bogliolo Patologia*. 7. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, cap. 8, p. 175-236.

- BOUQUOT J.E. Reviewing oral leukoplakia-clinical concepts for the 1990s. *Amer Dent Assoc.*, Morgantown, v.122, n. 6, jun, p. 80-82, 1991.
- BURTON-FREEMAN B. and REIMERS K. Tomato Consumption and Health: Emerging Benefits. *American Journal of Lifestyle Medicine*, Omaha, March/April, v.5, p.182-91, 2011.
- DELILBASI Ç., AKMAN H., REDZEP E., AKAL U.K., Prevalence of Oral Precancerous Lesions in a Selected Turkish Population, *Turk J Med Sci.*, Ankara, v. 33, p. 39-42, 2003.
- DUDLEY R. Evolutionary Origins of Human Alcoholism in Primate Frugivory. *The Quarterly Review of Biology*, Austin, v. 75, n. 1, p. 3-15, mar., 2000.
- DUDLEY R. Fermenting fruit and the historical ecology of ethanol ingestion: is alcoholism in modern humans an evolutionary hangover? *Addiction*, Austin, v.97, p. 381-388, 2002.
- ERDMAN J.W.J. How Do Nutritional and hormonal Status Modify the Bioavailability, Uptake, and Distribution of Different Isomers of Lycopene? *J. Nutr.*, Urbana, v. 135, p..2046S-2047S, 2005.
- ENGEL C. Wild Health. *How animals keep themselves well and what we can learn from them*. Boston: Houghton Mifflin Company, 2002, p. 276.
- GUPTA P.C. , MEHTA D.K., DAFTARY J.J., PINDBORG R.B. et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol.*, Bombay, v.8, p.287-333, 1980.
- HEBER D., LU Q.Y . Overview of Mechanisms of Action of Lycopene. *Exp Bio Med.*, Los Angeles, v. 227, n. 10, p. 920-923, 2002.
- HILL E.M., NEWLIN D.B. Evolutionary approaches to addiction: introduction. *Addiction*, Detroit, v, 97., p. 375-379, 2002.
- HSU S., SINGH B., SCHUSTER G. Induction of apoptosis in oral cancer cells: agents and mechanisms for potential therapy and prevention. *Oral Oncology*, Augusta, v. 40, p. 461-473, 2004.
- LIVNY O., KAPLAN I., REIFEN R., POLAK-CHARCON S., MADAR Z., SCHWARTZ B, Lycopene Inhibits Proliferation and Enhances Gap-Junction Communication of KB-1 Human Oral Tumor Cells. *The Journal Of Nutrition*, Nutrition and Cancer, Jerusalem, p. 3754-3759, 2002.

- MANSON M.M. Cancer prevention—the potential for diet to modulate molecular signaling. *Trends Mol Med.*, Leicester, v. 9, n.1, p. 11-18, 2003.
- MARTORELL-CALATAYUD A., BOTELLA-ESTRADA R., BAGÁN-SEBASTIAN J.V., LLÉN-BARONA C. La Leucoplasia oral: definición de parâmetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitude terapêutica. *Actas Dermosifiliogr.*, Valencia, v. 100, p, 669-84, 2009.
- MASEREJIAN N., N. GIOVANNUCCI E., ROSNER B., JOSHIPURA K. Prospective study of vitamins C, E and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int. J. Cancer*, Boston, v. 120, p. 970-977 2006.
- MASHBERG A., SAMIT A. Early Diagnosis of Asymptomatic Oral and Oropharyngeal Squamous Cancers. *Ca Cancer J Clin.*, Newark, v. 45, p. 328-351, 1995.
- MISHRA M., MOHANTY J., SENGUPTA S., TRIPATHY S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. *J Dermatol Venereol Leprol.*, Orissa, India, v. 71, p. 161-165, 2005.
- MITHANI S.K., MYDLARZ W.K., GRUMBINE F.L., SMITH I.M., CALIFANO F.A. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Diseases*, Baltimore, v. 13, p. 126-133, 2007.
- MULLER K., CARPENTER K.L.H., CHALLIS I.R., SKEPPER J.N., ARENDS M. J. Carotenoids Induce Apoptosis in the T-lymphoblast Cell Line Jurkat E6.1. *Free Radic Res*, Cambridge, v.36, n. 7, p. 791-802, 2002.
- NEVILLE B.W., DAMM D.D., ALLEN C.M., BOUQUOT J., E. *et al. Patologia Oral e Maxilofacial*. 3^o ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 972p.
- NEVILLE B.W., DAY T.A. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.*, Charleston, v.52, n.4, p. 195-215, 2002.
- PACIORNIK, R. *Dicionário Médico*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978
- PETTI S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology*, Rome, Italy, v. 45, p. 340-350, 2009.
- PETTI S., SCULLY C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: A matched case-control study. *European Journal of Cancer*, Rome., v. 42, p. 521-527, 2006.
- PRYOR W. A. Cigarette Smoke Radicals and the Role of Free Radicals in Chemical Carcinogenicity. *Environmental Health Perspectives*, Louisiana, v.105, n. 4, June, 1997.

- RONEN G., COHEN M., ZAMIR D., HIRSCHBERG J. Regulation of carotenoid biosynthesis during tomato fruit development: expression of the gene for lycopene epsilon-cyclase is down-regulated during ripening and is elevated in the mutant Delta. *The Plant Journal*, Jerusalem, v. 17 , n.4, p. 341-361, 1999.
- REIBEL J. Prognosis of Oral Pre-Malignant Lesion: Significance of Clinical Histopathological and Molecular Biological Characteristics. *Crit Rev Oral Med.*, Copenhagen, v. 14, n. 47-62, 2003.
- SILVERMAN JR. S. Leukoplakia and Erythroplasia. In: American Cancer Society. *Oral Cancer*. Fifth Edition. (2003) Cap. 3, p. 29-47.
- SINGH M., KRISHANAPPA R., BAGEWADI A., KELUSKAR V. Efficacy of oral lycopene in the treatment of oral leukoplakia. *Oral Oncology*, Belgaum, Karnataka, India, v. 40, p. 591-596, 2004.
- STOLL C. BARETTON G., AHRENS C., LOHRS U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*, Berlin, v.436 p. 102-108, 2000.
- UNLU N.Z., BOHN T., FRANCIS D. M., NAGARAJA H. N., CLINTON S. K. and SCHWARTZ S. J. Lycopene from heat-induced *cis*-isomers-rich tomato sauce is more bioavailable than from all-*trans*-rich tomato sauce in human subjects. *British Journal of Nutrition*, Columbus, v. 98, p. 140-146, 2007.
- WARNAKULASURIYA S., JOHNSON N. W., van de WAAL I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.*, London, v. 36, p. 575-80, 2007.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/ American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington DC: AICR, 2007
- WORLD HEALTH ORGANISATION. Global Status report on alcohol World Health Organization. P.9-31. 1999. Site www.who.int/entity/substance_abuse/publications/en/GlobalAlcohol_overview.pdf. Acesso em 04/10/11 21:28.

9 ANEXOS

Figura 2: Lesão inicial



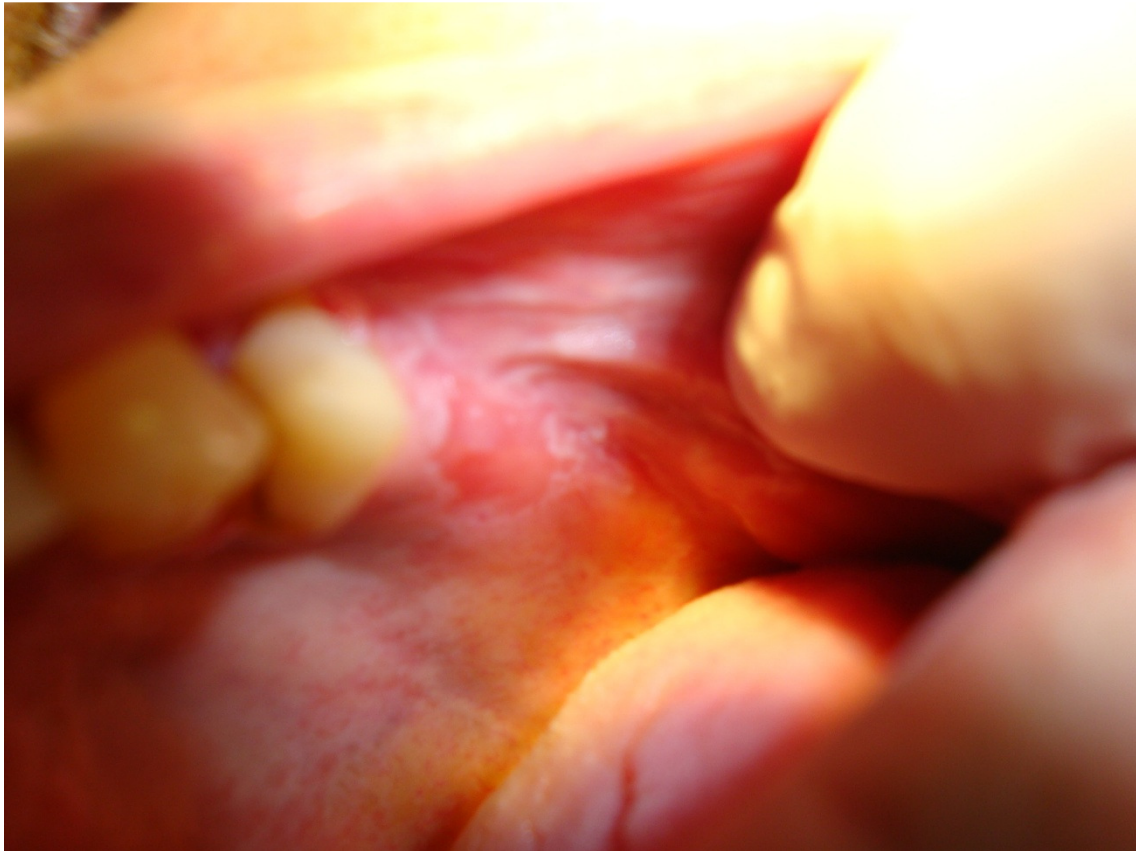
Placa branca granular, medindo 4,5cm.

Figura 3: Aspecto após 2 meses de uso de licopeno



Lesão medindo 4 cm e apresentando-se mais lisa

Figura 4: aspecto pós-operatório da Criociurgia após dois meses.



Mancha avermelhada e medindo 1cm de diâmetro.

Figura 5: aspecto pós-operatório da Criocirurgia após três meses.



A mancha vermelha está contornada por halo branco

Figura 6: Controle pós-operatório da Criocirurgia após cinco meses. Dois meses após novo ciclo de tratamento com licopeno.



Manchas brancas suaves, com 0,5cm de diâmetro.