

LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA: RELATO DE CASO CLÍNICO

PROLIFERATIVE VERRUCOUS LEUKOPLAKIA: CLINICAL CASE REPORT

Eduarda E. Coelho¹; Giovanni A. C. Polignano²

¹ Discente do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO. ² Docente do Curso de Graduação em Odontologia do UNIFESO. Responsável pelo Serviço de Diagnóstico Bucal do Centro de Especialidades Odontológicas da Policlínica Antônio Ribeiro Neto do Sistema Único de Saúde do Rio de Janeiro. Cirurgião Dentista pela UFF.

RESUMO

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma forma agressiva e rara da Leucoplasia Oral (LO). Inicialmente com aspecto de placa branca hiperqueratótica, que eventualmente se torna multifocal, a lesão mostra forte predileção pelo sexo feminino, apresentando uma proporção de mulheres para homens de (4:1). A LVP é caracterizada como uma lesão não-homogênea, com alto risco de malignização. É multifocal, de superfície exofítica e dimensões superiores a 2cm que com seu desenvolvimento tende a adquirir uma textura verrucosa diferenciada, podendo progredir até ao ponto onde a lesão pode ser caracterizada microscopicamente como carcinoma verrucoso. Uma vez que a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa ainda não tem critérios de diagnóstico específicos, muitos pacientes são diagnosticados de forma tardia. Diversas vezes, o diagnóstico é realizado apenas quando a lesão se mostra resistente às formas de tratamento. Justificando o mau prognóstico dos pacientes. A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é resistente a todos os tipos de tratamentos, vindo sempre a ter recidivas. O objetivo do trabalho é identificar na literatura evidências científicas que justificam as recidivas da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa. O presente estudo foi desenvolvido de acordo com pesquisas realizadas nas bases de dados como: BVS, MEDLINE, SciELO, PUBMED, junto ao relato de caso desenvolvido na Clínica-Escola do UNIFESO.

Descritores: Leucoplasia verrucosa proliferativa; Recidiva; Patologia.

ABSTRACT

Proliferative Verrucous Leukoplasia (PVL) is an aggressive and rare form of Oral Leukoplasia (OL). Initially with the appearance of a hyperkeratotic white plaque, which eventually becomes multifocal, the lesion shows a strong predilection for the female sex, a female to male ratio of (4:1). LVP is characterized as a non-homogeneous lesion with a high risk of malignancy. It is multifocal, with an exophytic surface and dimensions greater than 2cm, which, with its development, tends to acquire a differentiated verrucous texture, and may progress to the point where the lesion can be microscopically characterized as verrucous carcinoma. Since Proliferative Verrucous Leukoplasia does not yet have specific diagnostic criteria, many patients are diagnosed late. Often, the diagnosis is made only when the lesion is resistant to treatment. Justifying the poor prognosis of patients. Proliferative Verrucous Leukoplasia is resistant to all types of treatments, and it always recurs. The aim of this study is to identify scientific evidence in the literature that justify the recurrences of Proliferative Verrucous Leukoplasia. The present study was developed according to research carried out in databases such as: BVS, MEDLINE, SciELO, PUBMED, together with the case report developed at the Clínica-School of UNIFESO.

Keywords: Proliferative verrucous leukoplakia; Relapse; Pathology.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), leucoplasia é definida como “uma mancha branca ou placa que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença”. O termo é especificamente clínico e não provoca uma alteração histopatológica específica do tecido. O diagnóstico da leucoplasia depende, além dos aspectos clínicos, também da exclusão das demais doenças que se manifestam como placa branca na mucosa oral. Lesões como líquen plano, queratose friccional, estomatite nicotínica e nevo branco esponjoso devem ser descartadas antes de ser realizado um diagnóstico clínico de leucoplasia. Sua causa ainda é desconhecida, embora haja várias hipóteses como tabaco, álcool, radiação ultravioleta, trauma, entre outras (NEVILLE, 2021).

As leucoplasias possuem diversas variantes,

dentre elas a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP), uma lesão rara, distinta, com alto risco de transformação maligna e grande taxa de recidivas mesmo após realizados diferentes formas de tratamento. (MALTA *et al.*, 2017). É caracterizada inicialmente como uma lesão branca, homogênea e aparentemente não nociva que tende a evoluir de forma lenta para uma lesão eritematosa, com superfície verrucosa, tornando-se agressiva. Seu diagnóstico é realizado baseado em dados clínicos e histopatológicos após longo período de acompanhamento e geralmente é determinado de maneira tardia, aumentando a chance de malignização e a piora no prognóstico dos pacientes. (LANEL; JUNIOR, 2012).

A associação da leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) com a infecção do papiloma vírus humano (HPV) ainda é pouco relatada, porém, em estudos reali-

zados por Lanel; Junior (2012) alguns autores obtiveram resultados da presença do vírus, principalmente do subtipo 16 e 18 com incidência variada de 20 a 100% dos casos pesquisados. Visto também por outros estudos realizados por Rintala *et al.* (2019) sobre biomarcadores tumorais foram analisados 19 artigos a fim de encontrar a relação da LVP com outras infecções como o Papilomavírus Humano (HPV), desses 19, 6 obtiveram resultados a respeito. Dentre os autores, foram citados Garcia-Lopez (2014), Bagan JV *et al.* (2007), Campisi *et al.* (2004), Fetting *et al.* (2000) e Gopalakrishnan *et al.* (1997) que não obtiveram resultados positivos. Em contrapartida, Pafelsky JM *et al.* (1995), deu a impressão de que o HPV desempenha um papel importante, uma vez que oito em cada nove lesões de LPV foram positivas para HPV, enquanto os outros cinco estudos não obtiveram a mesma impressão.

A LVP pode afetar qualquer região da cavidade oral, porém, de acordo com estudos realizados por Bagan *et al.* (2003) os locais mais acometidos foram gengiva, palato duro, mucosa jugal, língua, lábios e palato mole. Em todos os casos havia presença multifocal de leucoplasia. Ainda não existem protocolos padronizados para o tratamento da LVP, a mesma se mostra resistente a qualquer método terapêutico, porém é possível realizar a remoção cirúrgica da lesão através de bisturi convencional ou *laser*. Silvermen e Gorsky (1997) em estudos mostraram que apesar das tentativas de intervenção, o número de recidivas não foi reduzido.

OBJETIVOS

Objetivo primário

Relatar um caso clínico que está sendo acompanhado na clínica de Estágio em Diagnóstico e Patologia Bucal.

Objetivos secundários

Definir a LVP.

- Identificar seu diagnóstico diferencial.
- Compreender seu aspecto histopatológico.
- Definir as formas de tratamento.
- Identificar na literatura evidências científicas que justificam as recidivas da Leucoplasia Verrucosa Proliferativa.

REVISÃO DE LITERATURA

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa

Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) é uma forma agressiva e rara da Leucoplasia Oral (LO) (CAMPI-SI *et al.*, 2004). Foi descrita em 1985 pela primeira vez por Hansen *et al.*, (1985) como uma lesão de etiologia desconhecida e longo tempo de progressão.

Inicialmente com aspecto de placa branca hiperqueratótica, que eventualmente se torna multifocal, a lesão mostra forte predileção pelo sexo feminino, apresentando uma proporção de mulheres para homens de (4:1) (GHAZALI *et al.*, 2003). Comumente a LVP é resistente a todos os métodos terapêuticos, com recidivas frequentes.

Seu potencial de malignização é alto, principalmente pelo fato do diagnóstico ser feito de forma tardia, o que leva a uma piora no prognóstico do paciente (LANEL; JUNIOR, 2012).

Características Clínicas

De acordo com Brandão *et al.*, (2021), A LVP se apresenta normalmente por meio de leucoplasias multifocais, do tipo não homogêneo, na mucosa oral, afetando geralmente a gengiva, o rebordo alveolar, o palato duro, a borda lateral da língua e o assoalho bucal.

Suas características são variáveis e podem ocorrer em 4 espectros clínicos principais apresentados na tabela a seguir.

Tabela 1: Espectros clínicos da LVP.

Espectro 1	Leucoplasias extensas com apresentação focal (apenas um lado da mucosa bucal).
Espectro 2	Leucoplasias multifocais difusas em mucosa bucal.
Espectro 3	Leucoplasias com superfícies verrucosas ou papilar associada a áreas eritematosas focais.
Espectro 4	CEC ou carcinoma verrucoso que se desenvolveu em áreas de leucoplasias multifocais (evento que acontece aproximadamente 8 anos após do diagnóstico inicial da leucoplasia verrucosa proliferativa).

Fonte: Diagnóstico e Tratamento Odontológico para Pacientes Oncológicos por Brandão T. B *et al.*, (2021).

Características Histopatológicas

A LPV exibe projeções papilares, pontiagudas e cristas epiteliais rombas, largas na superfície e espessura variável de queratina. Pode ser difícil diferenciar de um carcinoma verrucoso inicial. A aparência microscópica da LVP varia de acordo com o estágio da lesão. LVPs iniciais aparecem como uma hiperqueratose indistinguível de uma leucoplasia convencional. A doença se desenvolve para uma proliferação exofítica, papilar com o tempo, similar às lesões localizadas da leucoplasia verrucosa. Em estágios mais avançados, esta proliferação papilar manifesta invaginação do epitélio pavimentoso bem especificado, com amplas cristas epiteliais sendo o quadro de difícil diferenciação do carcinoma verrucoso. Nos estágios finais, o epitélio se torna francamente invasivo e menos diferenciado, transformando-se em carcinoma epidermoide. O diagnóstico de LVP exige cuidadosa correlação clínica e dos achados microscópicos (NEVILLE, 2021).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da leucoplasia depende, além dos aspectos clínicos, também da exclusão das demais doenças que se manifestam como placa branca na mucosa oral. Lesões como líquen plano, queratose friccional, estomatite nicotínica e nevo branco esponjoso devem ser descartadas

antes de ser realizado um diagnóstico clínico de leucoplasia (NEVILLE, 2021).

O diagnóstico da LVP normalmente é realizado de acordo com estudos feitos por Hansen *et al.*, (1985), que refere que a lesão tem maior incidência em mulheres, com idade média superior aos 60 anos, como uma lesão branca inicial isolada que vai progredindo e mudando o seu aspecto à medida que o tempo passa.

Uma vez que a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa ainda não tem critérios de diagnóstico específicos, muitos pacientes são diagnosticados de forma tardia. Diversas vezes, o diagnóstico é realizado apenas quando a lesão se mostra resistente às formas de tratamento. Justificando o mau prognóstico dos pacientes (GOPALAKRISHNAN *et al.*, 1997).

Cerero-Lapiedra *et al.*, (2010) consideraram que os critérios pré-existent sobre o diagnóstico da LVP não eram suficientes. Por isso propuseram que fosse feita uma relação de critérios maiores e menores, para chegar ao diagnóstico mais preciso da lesão. Os critérios estão apresentados na tabela a seguir:

Tabela 2: Critérios maiores e menores para diagnóstico da LVP.

Critérios Maiores	Critérios Menores
A- Lesão leucoplásica com mais de 2 localizações orais, frequentemente encontrada na gengiva, rebordo alveolar e palato.	a- Uma LO que ocupe pelo menos 3cm quanto juntas todas as áreas afetadas.
B- Existência de uma área verrucosa.	b- Paciente do sexo feminino.
C- Lesões que tenham espalhado durante o desenvolvimento da lesão.	c- Paciente (homem ou mulher) não fumante.
D- Área já tratada onde houve recidiva.	d- Evolução da doença maior que 5 anos.
E- Histopatologicamente, podem ir de simples hiperqueratose epitelial até hiperplasia verrucosa, CV ou CCE, seja <i>in situ</i> ou infiltrada.	

Fonte: Critérios Major e Minor de diagnóstico propostos por Cerero-Lapiedra *et al.*, (2010).

Evolução-Tratamento

O principal objetivo do tratamento da LVP é a prevenção da transformação maligna (POVEDA-RODA *et al.*, 2010). Brandão *et al.*, (2021) entende que aproximadamente 70% das leucoplasias verrucosas proliferativas

sofrerão transformação maligna em um prazo médio de 8 anos após diagnosticada a lesão e desenvolverão CECs (convencionais ou verrucosos) de caráter agressivo em termos de comportamento clínico vindo a gerar altas taxas de mortalidade nos pacientes afetados.

De acordo com Fetting *et al.*, (2000), a Leucoplasia Verrucosa Proliferativa é resistente a todos os tipos de tratamentos, vindo sempre a ter recidivas.

Apesar de ainda não existirem protocolos padronizados para o tratamento da LVP, os métodos mais empregados são a cirurgia convencional e o uso de *laser* (SCHOELCH *et al.*, 1999). A cirurgia tem sido o tratamento mais utilizado na LVP, apesar da elevada taxa de recidivas é o método que permite a análise e classificação histopatológica da lesão e a detecção precoce da transformação maligna.

Estudos realizados por Bagan *et al.*, (2011) verificaram que 86,7% dos tratamentos cirúrgicos recidivaram e 83,3% surgiram novas lesões. Acredita-se que a elevada taxa de recorrência possa ser devido a alterações moleculares subcelulares no epitélio oral que não podem ser diagnosticadas clinicamente e histopatologicamente na lesão precoce da LVP, resultando à uma margem cirúrgica insatisfatória (ZARKRZEWSKA *et al.*, 1996).

Nos casos em que a LVP se apresenta na análise como carcinoma *in situ*, microinvasivos, CECs convencionais, ou carcinomas verrucosos deverão ser encaminhados para tratamento médico, principalmente o profissional especializado em Cirurgia de Cabeça e Pescoço (BRANDÃO *et al.*, 2021).

MÉTODO

Paciente do gênero feminino, melanoderma, 73 anos, fazia uso de prótese total superior e inferior, procurou a Clínica-Escola de Odontologia Prof. Laucyr Pires Domingues do UNIFESO de Teresópolis no ano de 2019 com a queixa principal de “*mancha branca indolor*”, se queixou também da “*língua escurecida*”. Durante o exame físico intraoral identificou-se um crescimento linear exofítico verrucoso, não removível a raspagem e de limites difusos em fundo de vestibulo do lado esquerdo (Figura 1).

Figura 1: Lesão de superfície verrucosa indolor localizada em fundo de vestibulo e gengiva superior.


Fonte: Prof. Giovanni Castanheira.

No histórico familiar, foi relatado casos de câncer, diabetes e cardiopatias na família, mas nada que houvesse relevância sobre o caso. Agentes de risco como etilismo, tabagismo ou dependência de drogas não foram apresentados. Fatores sexuais também foram descartados.

Observou-se um baixo nível de higiene oral da paciente, alegando que usa prótese total. No momento, por causa de suas patologias orais, o uso da prótese tinha sido suspenso por tempo indeterminado. Foi realizada a adequação do meio bucal, raspagem da língua (Figura 2 e 3).

Figura 2 e 3: Adequação do meio bucal com a finalidade de reduzir a micro-organismos patogênicos.


Foi utilizada a técnica diagnóstica com o corante Azul de Toluidina, chegando a hipótese de leucoplasia verrucosa proliferativa para a lesão localizada em fundo de vestibulo.

Diante do presente caso, na elaboração do plano terapêutico decidiu-se iniciar o tratamento pela adequação do meio bucal e biópsia incisional de fundo de vestibulo superior esquerdo, feita em região corada pela técnica do A.T, utilizando bisturi comum e lâmina 15, o material foi enviado ao laboratório para exame histopatológico realizado no dia 25 de novembro de 2020.

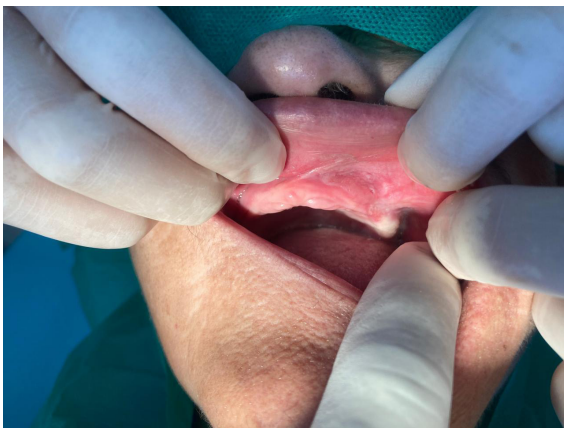
Obteve-se o resultado do exame histopatológico com o diagnóstico de hiperplasia escamosa, com hiperqueratose e com displasia leve. O tecido conjuntivo subepitelial revelou fibrose e leve inflamação crônica. Foi concluído, então, o quadro morfológico compatível com ceratose, com displasia leve. Estabelecido o diagnóstico, deu-se início a preparação para o procedimento cirúrgico.

Começamos com a aferição da PA, que no dia estava normal (120/80 mmHg), a paciente estava com seus exames recentes que mostravam seu estado de saúde atual bom e sem nenhuma alteração que nos impedisse de realizar a cirurgia no dia. Foi feita a anestesia local em toda a volta da lesão, logo após demos início usando o bisturi elétrico, onde o mesmo fazia a remoção junto a cauterização da área afetada, sem ocorrência de prejuízo para a paciente.

Foi ressaltada a importância do acompanhamento e da visita periódica ao dentista, visto que a lesão mesmo após submetida ao procedimento cirúrgico tem grande taxa de recidiva.

A paciente continua na Clínica de Estágio em Diagnóstico e Patologia Bucal devido a diversas recorrências da lesão.

Figura 4 e 5: Recidiva da lesão e remoção com bisturi elétrico.



Fonte: Prof. Giovanni Castanheira.

Em consulta recente, devido a recidiva da lesão, foi realizado um novo exame clínico utilizando novamente a técnica do Azul de Toluidina (Figura 6), a área corada em azul é a recidiva da LVP, entretanto o quadro atual da paciente é bom e a doença está controlada. Em exame histopatológico, feito no dia 31 de agosto de 2021, em fundo de vestibulo, região anterior foi diagnosticado displasia leve, com leucoplasia verrucosa.

Figura 6: Última foto da paciente utilizando a técnica do A.T. Doença controlada.



Fonte: Prof. Giovanni Castanheira.

O tratamento para a LVP confirmada por exame histopatológico vem ocorrendo por meio de várias intervenções cirúrgicas realizadas desde o diagnóstico inicial em 2019.

DISCUSSÃO

Hansen *et al.* descreveu a LVP pela primeira vez em 1985 como uma lesão de etiologia incerta que poderia ter relação com fatores externos como uso de tabaco e álcool. Neville (2021), concordou com essa hipótese. Em contrapartida, estudos mais recentes como os de Lanel; Junior (2012) indicam que tais fatores não podem ser considerados de risco para a doença. O caso clínico apresentado afirma essa possibilidade, visto que a paciente em questão não fazia uso de álcool, tabaco ou drogas.

No presente relato, a paciente tinha como queixa principal uma mancha branca indolor de crescimento linear exofítico verrucoso, com limites difusos em fundo de vestibulo. Nesse sentido, corrobora com os estudos feitos por Costa (2015), segundo o qual a LVP pode ser considerada inicialmente uma lesão inócua, esbranquiçada e homogênea podendo desenvolver, com o passar do tempo, áreas eritematosas, superfície verrucosa, envolvimento multifocal e comportamento agressivo.

De acordo com Bagan *et al.* (2003) as localizações mais afetadas pela LVP são gengiva, palato duro, mucosa jugal, língua, lábios e palato mole. Já Neville (2021) aponta que o vermelhão do lábio, mucosa jugal e gengiva são os mais comumente afetados. Excluindo algumas áreas sugeridas por Bagan *et al.* (2013).

Todas as literaturas apontam que a lesão possui predileção pelo sexo feminino, geralmente após a sexta década de vida.

A LVP possui alta taxa de recidiva, alguns autores como Silverman e Gorsky (1997), defendem que os pacientes devem sofrer tratamentos mais agressivos. Embora, outros considerem que o método mais eficaz é mudar o objetivo do tratamento, buscando o controle da lesão ao invés da cura, é o caso de Gillenwater *et al.* (2013).

CONCLUSÃO

Conclui-se então que a LVP é uma lesão rara e agressiva da cavidade oral com alto potencial de malignização que merece atenção do Cirurgião-Dentista, tendo em vista que seu prognóstico pode ser favorável quando seu diagnóstico é feito inicialmente. É importante que se obtenha o histopatológico da lesão, além do conhecimento das características individuais da LVP, pois seus aspectos são muito semelhantes com diversas patologias orais em estágio inicial. Seu tratamento é baseado na remoção cirúrgica, muitas vezes, sem sucesso devido à grande taxa de recidivas, o que até a presente revisão realizada em 2021 nas bases de dados BVS, MEDLINE, SciELO, PUBMED e no caso relatado, não se obteve uma justificativa. É proposto que sejam feitos novos estudos para a compreensão deste acontecimento.

REFERÊNCIAS

1. BAGAN, J. V. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma. **J Oral Pathol Med.**, v. 32, n. 7, p. 379-382, Aug. 2003.
2. BAGAN, J. V. *et al.* Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 65, n. 1, p. 46-49, Jan. 2007.
3. BAGAN, J. V. *et al.* Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases. **J of Oral Oncology.**, v. 47, n. 8, p. 732-735, Aug. 2011.
4. BARBOSA, A. C. F.; **Diagnóstico precoce do cancro oral.** 2020. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Dentária) – Faculdade de Medicina Dentária do Porto, Universidade do Porto.
5. BRANDÃO, T. B. *et al.* **Diagnóstico e Tratamento Odontológico para Pacientes Oncológicos.** Rio de Janeiro: GEN, 2021.
6. CAMPISI, G. *et al.* Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. **Oral Oncol.**, v. 40, n. 8, p. 835-840, Set. 2004.
7. CERERO-LAPIEDRA, R. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 15, n. 6, p. 839-845, Nov. 2010.
8. COSTA, F. M. **Diagnóstico e tratamento da leucoplasia proliferativa verrucosa.** Dissertação (Mestrado). Orientador: Doutor Pedro Ferreira Trancoso – faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2015.
9. FETTING, A. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 90, n. 6, p. 723-730, Dec. 2000.
10. GHAZALI, N.; BAKRI, M. M.; ZAIN, R. B.; Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? **J Oral Pathol Med.**, v. 32, n. 7, p. 383-392, Aug. 2003.
11. GILLENWATER, A. M. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity. **Anatomic Pathology.**, v. 20, n. 6, p. 416-423, Nov. 2003.
12. GOPALAKRISHNAN, R. *et al.* Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 83, n. 4, p. 471-477, Apr. 1997.
13. HANSEN, L. S.; OLSON, J. A.; SILVERMAN, S. Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.**, v. 60, n. 3, p. 285-298, Sep. 1985.
14. LANEL, V.; JUNIOR, C. A. L. Leucoplasia verrucosa proliferativa: estudo sobre os principais aspectos clínicos e demográficos. **Revista de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.**, v. 19, n. 2, p. 76-80, Abr-Jun. 2012. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S0104-56952012000200007&script=sci_arttext. Acesso em: 29 de abril de 2021.
15. MALTA, G. H. N. *et al.* **Leucoplasia verrucosa proliferativa: relato de caso.**; v. 7, n. 1, p. 68-72, 2017.
16. NEVILLE, B.W.; DAMM, D.D. **Patologia: Oral & Maxilofacial.** 4. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2021.
17. PAFELSKY, J. M. *et al.* Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papilloma vírus type 16. **Journal of Oral Pathology & Medicine.**, v. 24, n. 5, p. 193-197, May. 1995.
18. POVEDA-RODA, R. *et al.* Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v. 15, n. 3, p. 3-9, Jan. 2010.
19. RINTALA, M. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia and its tumor markers: Systematic review and meta-analysis. **Journal of the Sciences and Specialties of the Head and Neck.**, v. 41, n. 5, p. 1499-1507, May. 2019.
20. SCHOELCH, M. L. *et al.* Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. **The Laryngoscope.**, v. 119, n. 6, p. 949-953, Jun. 1999.
21. SILVERMAN, S, Jr.; GORSKY, M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 84, n. 2, p. 154-157, Aug. 1997.
22. ZARKRZEWSKA, J. M. *et al.* Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 82, n. 4, p. 396-401, Oct. 1996.