



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA (UNESP)
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

DAYANE SILVESTRE BOTINI

**Leucoplasia em pregas vocais: eficácia da vitamina A no
tratamento inicial**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de mestre em Medicina

Orientadora: Professora Titular Regina Helena Garcia Martins

Botucatu

2021

DAYANE SILVESTRE BOTINI

**Leucoplasia em pregas vocais: eficácia da vitamina A
no tratamento inicial**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (UNESP) “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do título de mestre em Medicina

Orientadora: Professora Titular Regina Helena Garcia Martins

Botucatu

2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Botini, Dayane Silvestre.

Leucoplasia em pregas vocais : eficácia da vitamina A
no tratamento inicial / Dayane Silvestre Botini. -
Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Regina Helena Garcia Martins
Capes: 40102025

1. Leucoplasia - Tratamento. 2. Pregas vocais.
3. Retinóides. 4. Vitamina A.

Palavras-chave: Leucoplasia; Pregas vocais; Retinoide;
Vitamina A.

Aos meus pais, Elso e Sônia, por serem o meu porto seguro durante toda essa caminhada. Sem vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Professora Titular Regina Helena Garcia Martins**, pela orientação, competência e profissionalismo tão importantes. Agradeço toda a oportunidade e credibilidade dada a mim durante esta jornada. Sua dedicação em transmitir o conhecimento nos inspira a continuarmos firmes e exercer de forma carinhosa a nossa profissão.

À minha família, em especial, meus pais, **Elso e Sônia**, e meu irmão, **Jonas**, por acreditarem em minha capacidade e compartilharem comigo a alegria de todas as minhas vitórias.

Ao meu noivo, **Gustavo**, por me incentivar do início ao fim deste projeto.

À minha madrinha, **Solange**, por me inspirar e me apoiar desde sempre.

Aos meus **amigos**, por tornarem o caminho mais leve.

Aos **residentes** a mim contemporâneos, pela amizade e cumplicidade nos bons e maus momentos.

Aos **Professores** do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Dra. Silke, Dr. José Vicente, Dr. Norimar, Dr. Christiano, Dr. Gustavo, Dr. Marão, Dr. Bruno, Dra. Eliana, Dra. Alessandra, e Dr. Carlos pela competência e por todo o conhecimento compartilhado.

Às **fonoaudiólogas** do ambulatório de Otorrinolaringologia, por todo o companheirismo e apoio no acolhimento dos nossos pacientes.

Ao **Prof. Sérgio Augusto Rodrigues**, do Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia da Faculdade de Ciência Agrônomicas - UNESP, pela disponibilidade em realizar a análise estatística dos resultados obtidos.

Aos **funcionários** do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ambulatório e da enfermagem de Otorrinolaringologia, pela atenção e todo auxílio durante a residência.

Aos **funcionários** da sessão de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu pela solicitude em sempre ajudar.

Aos **pacientes** que participaram do estudo, por sua disposição, seu tempo dispendido e pela confiança em nosso trabalho.

À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”** por me proporcionar enorme crescimento profissional e pessoal.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

“A menos que modifiquemos nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

Albert Einstein

RESUMO

Botini D.S. Leucoplasia em pregas vocais: eficácia da vitamina A no tratamento inicial [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2021.

Introdução: A leucoplasia laríngea é definida como uma lesão branca na mucosa, cuja gênese relaciona-se ao depósito de queratina no epitélio, estimulado pelo tabagismo crônico. Por ser considerada lesão pré neoplásica, o tratamento de escolha é cirúrgico, mas há quem advogue um tratamento clínico inicial com vitamina A, entretanto, a literatura é escassa na comprovação da eficácia deste tratamento.

Objetivo: Avaliar a eficácia do tratamento clínico com vitamina A no manejo inicial da leucoplasia de pregas vocais.

Material e Método: Estudo de coorte longitudinal. Foram selecionados pacientes com diagnóstico de leucoplasia de pregas vocais, confirmado pelo exame de videolaringoestroboscopia. As imagens endoscópicas foram fotografadas e os exames gravados. A partir dessas imagens, com auxílio do *software* Image J, foi feito o cálculo proporcional das dimensões da placa leucoplásica. Aos pacientes elegíveis foi prescrito tratamento com vitamina A por dois meses na dose de 50.000UI duas vezes ao dia. Após esse período, os pacientes repetiram o exame de videolaringoestroboscopia para análises comparativas dos exames pré e pós tratamento. A interpretação da eficácia do tratamento foi baseada em quatro desfechos: I - melhora completa: ausência de lesão; II - melhora parcial até 50% em relação à lesão inicial; III - melhora parcial entre 51 a 99% em relação à lesão inicial; IV - aumento da lesão.

Resultados: completaram o tratamento e todas as avaliações 15 pacientes (oito mulheres e sete homens). Destes, seis pacientes apresentavam lesões bilaterais, totalizando 21 pregas vocais. Tabagismo foi reportado por 86,8% dos pacientes. Na comparação pré e pós tratamento, em sete pregas vocais observou-se remissão completa das lesões (desfecho I), em seis observou-se melhora parcial (desfecho II) e em oito observou-se aumento das lesões (desfecho IV).

Conclusão: Na amostra estudada, o tratamento medicamentoso das leucoplasias laríngeas com vitamina A na dose diária de 100.000UI por dois meses mostrou-se eficaz na diminuição ou erradicação das lesões em 62% dos casos, especialmente nas lesões de aspecto regular. Entretanto, o pequeno tamanho amostral e o curto tempo de *follow up* não nos permitem padronizar a vitamina A no tratamento inicial das leucoplasias, sendo necessários estudos adicionais.

Palavras-chave: Leucoplasia, pregas vocais, vitamina A, retinoide

ABSTRACT

Botini D.S. Vocal fold leukoplakia: effectiveness of vitamin A in the initial treatment [thesis]. Botucatu, SP: Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista; 2021.

Introduction: Laryngeal leukoplakia is defined as a white lesion in the mucosa, its genesis is related to the deposit of keratin in the epithelium, stimulated by chronic smoking. Because it is considered a pre-neoplastic lesion, the treatment of choice is surgical, but there are those who advocate an initial clinical treatment with vitamin A, however, the literature is scarce in proving the effectiveness of this treatment.

Objective: To evaluate the effectiveness of clinical treatment with vitamin A in the initial management of vocal fold leukoplakia.

Material and Method: Longitudinal cohort study. Patients diagnosed with vocal fold leukoplakia were selected, confirmed by the exam of videolaryngostroboscopy. The endoscopic images were photographed and the exams were recorded. From these images, using the Image J software, the proportional calculation of the dimensions of the leukoplastic plaque was made. Eligible patients were prescribed vitamin A treatment for two months at a dose of 50,000 IU twice daily. After this period, the patients repeated the videolaryngostroboscopy exam for comparative analysis of the pre and post-treatment exams. The interpretation of treatment efficacy was based on four outcomes: I - complete improvement: absence of injury; II - partial improvement up to 50% in relation to the initial injury; III - partial improvement between 51 to 99% in relation to the initial injury; IV - increased lesion.

Results: 15 patients (eight women and seven men) completed treatment and all evaluations. Of these, six patients had bilateral lesions, totaling 21 vocal folds. Smoking was reported by 86.8% of patients. In the comparison before and after treatment, seven vocal folds showed complete remission of the lesions (outcome I), in six there was partial improvement (outcome II) and in eight there was an increase in the lesions (outcome IV).

Conclusion: In the sample studied, drug treatment of laryngeal leukoplakia with vitamin A at a daily dose of 100,000 IU for two months proved to be effective in reducing or eradicating lesions in 62% of cases, especially in regular-looking lesions. However, the small sample size and the short follow-up time do not allow us to standardize vitamin A in the initial treatment of leukoplakia, requiring additional studies.

Keywords: Leukoplakia, vocal folds, vitamin A, retinoid

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. OBJETIVO | 17 |
| 3. MATERIAL E MÉTODO | 18 |
| <input type="checkbox"/> Critérios de exclusão | 21 |
| <input type="checkbox"/> Critérios de perda | 21 |
| <input type="checkbox"/> Metodologia estatística..... | 22 |
| 4. RESULTADOS..... | 23 |
| <input type="checkbox"/> Sexo..... | 23 |
| <input type="checkbox"/> Hábitos e vícios..... | 24 |
| 5. DISCUSSÃO | 30 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 40 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 41 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|-----------|
| Figura 1. Exame de laringoscopia direta. Placa extensa de leucoplasia em prega vocal direita (seta)..... | 12 |
| Figura 2. Processo de análise proporcional das dimensões da placa leucoplásica (em porcentagem), com o programa Image J software, a partir das dimensões totais da prega vocal acometida (a e b). | 19 |
| Figura 3. Relação dos hábitos e vícios encontrados na população avaliada. | 24 |
| Figura 4. Desfechos e suas porcentagens | 27 |
| Figura 5. Box plot referente à extensão da lesão leucoplásica no pré e pós tratamento com vitamina A..... | 28 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----------|
| Tabela 1. Extensão da prega vocal (em pixels), da leucoplasia (em pixels) e do segmento acometido (%) no pré e pós-tratamento | 25 |
| Tabela 2. Porcentagem de melhora ou piora pós tratamento com vitamina A, e comparação com desfecho, aspecto da lesão e status do tabagismo para cada paciente | 26 |
| Tabela 3. Média (desvio padrão) e mediana (mínimo e máximo) das proporções de extensão de acometimento da lesão (%) no pré e pós tratamento com vitamina A | 28 |

1.INTRODUÇÃO

O termo leucoplasia define, genericamente, uma lesão branca da mucosa que se inicia, *a priori*, na camada basal, a partir da deposição anormal de queratina, estendendo-se à porção mais superficial do epitélio (PARKER *et al.*, 2017). Na laringe, esse tipo de lesão se manifesta principalmente nas pregas vocais, especialmente na porção fonatória anterior, englobando, nesta denominação, desde uma hiperplasia hiperkeratótica do tecido até displasias de alto grau, sendo, tais lesões, consideradas precursoras de neoplasias malignas (Figura 1) (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007; PINTO *et al.*, 2012; STANÍKOVÁ *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2018). No entanto, o fato de o termo “leucoplasia” não se correlacionar estritamente às características histológicas e, ainda, considerando que menos de 20% das leucoplasias são, de fato, displasias, não podemos firmar tal denominação como sinônimo de câncer ou malignidade (GALE *et al.*, 2009; FERLITO *et al.*, 2012; GALE *et al.*, 2014; GALE *et al.*, 2016).



Figura 1. Exame de laringoscopia direta. Placa extensa de leucoplasia em prega vocal direita (seta).

Fonte: Acervo pessoal da Professora Titular Regina Helena Garcia Martins.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer, o câncer de laringe representa cerca de 25% dos tumores de cabeça e pescoço e 2% de todas as doenças malignas, daí a importância de um diagnóstico precoce e certo (INCA, 2018). Acomete predominantemente homens de meia idade. O tabagismo e o etilismo são os principais fatores independentes de risco envolvidos na etiopatogenia das lesões malignas e pré-malignas da laringe, os quais produzem também efeito sinérgico entre si (PINTO *et al.*, 2012; GALE *et al.*, 2014). Em 2006, Vaezi *et al.* descreveram um aumento de 23% no risco de câncer a cada cinco anos de tabagismo ativo, associado a um acréscimo de 17% quando o alcoolismo também estiver presente. Deve-se ressaltar ainda que os pacientes tabagistas crônicos apresentam, frequentemente, sintomas gastroesofágicos e ingestão constante de cafeína. A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem alta prevalência dentre os pacientes com lesões laríngeas (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2007). O tempo dos sintomas e a quantidade de ácido regurgitado são preditores da relação da DRGE com o surgimento de alterações no epitélio laríngeo, incluindo paquidermia em comissura glótica posterior, pólipos, edemas e leucoplasias.

Clinicamente as leucoplasias podem ser lesões assintomáticas ou apresentarem-se, inicialmente, como um quadro clássico de disfonia permanente (PINTO *et al.*, 2012). Apesar do fato de que a disfonia possa ser um sintoma inicial de uma doença maligna, o próprio quadro disfônico compromete, em maior ou menor grau, a capacidade comunicativa do indivíduo, interferindo negativamente tanto em relações sociais triviais quanto nas laborais. A hiperproliferação celular e o excesso de queratina sobre a camada basal resultam em rigidez da onda mucosa, dando à voz um grau de rugosidade (RZEPAKOWSKA *et al.*, 2017). Macroscopicamente, as leucoplasias expressam-se de formas variadas: únicas ou múltiplas, uni ou bilaterais, contínuas ou separadas, associadas ou não a outros tipos de lesões laríngeas. Acometem

preferencialmente a face superior das pregas vocais, especialmente, a porção fonatória anterior (PINTO *et al.*, 2012).

A investigação da leucoplasia deve partir da anamnese e exame físico, assim como identificação dos possíveis fatores de risco envolvidos. Mas, nesta situação em especial, a visualização direta ou indireta da lesão e sua documentação fotográfica são imprescindíveis (SENNES *et al.*, 1998). Para tal, podemos lançar mão de lentes rígidas ou flexíveis. A complementação do exame com a laringoestroboscopia é mandatória, pois revela as condições vibratórias da onda mucosa, direcionando-nos ao melhor tratamento. A manutenção da onda mucosa intacta, na presença de leucoplasia, indica que a lesão se restringe às camadas superficiais do epitélio, permitindo e apontando um tratamento clínico inicial conservador, a fim de evitarmos disfonia permanente, principalmente em profissionais da voz, bem como procedimentos hospitalares sob anestesia geral em pacientes com comorbidades (CHEN *et al.*, 2017). Por outro lado, a diminuição ou ausência de onda mucosa indica avanço da lesão para as camadas mais profundas do epitélio e está potencialmente relacionada à malignidade. Nestes casos, a conduta é preferencialmente cirúrgica, a fim de se definir o diagnóstico e tratamento precoces (RZEPAKOWSKA *et al.*, 2017).

Na literatura não há um consenso entre os autores quanto ao manejo das lesões leucoplásicas da laringe. Dentre os tratamentos propostos são citados: excisão cirúrgica por diversas técnicas (bisturi, crioterapia, terapia fotodinâmica, laser ou vaporização), tratamento medicamentoso, tópico ou sistêmico (anti-inflamatórios, antifúngicos, retinóicos, carotenoides, ácido fólico), abandono dos vícios agravantes (cigarro e álcool) e o *watchful waiting*. A conduta conservadora é justificada pela falta de comprovação da relação direta entre o aspecto clínico da lesão e os achados histológicos,

ou seja, uma mesma lesão pode apresentar graus diferentes de atipia intralesional, ainda que apresente aspecto macroscópico homogêneo (CHEN *et al.*, 2017).

A vitamina A tem sido utilizada no tratamento clínico das leucoplasias laríngeas. Tal conduta é defendida devido inúmeras e importantes ações no organismo pela vitamina. Trata-se de um micronutriente que pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis, com atuação na visão (pela formação da rodopsina ou púrpura visual nos bastonetes da retina, permitindo a adaptação da visão noturna), ação imunológica (por estimular a fagocitose, a citotoxicidade mediada por células, a expressão de receptores de interleucina-2, a liberação seletiva de interleucina-1 por monócitos, a porcentagem de linfócitos-T auxiliares e marcadores de células "Natural Killer" – NK) e anticarcinogênica (pela supressão do fenótipo maligno e inibição da proliferação celular) (BEITUNE *et al.*, 2003). A vitamina A tem também importante atuação na diferenciação, crescimento e manutenção dos epitélios. Pela sua ação inibitória da queratinização, tem sido utilizada nas ceratites actínicas orais e leucoplasias. Já no epitélio respiratório, induz e controla a diferenciação do muco (EL BEITUNE *et al.*, 2003).

Diversos estudos testaram a efetividade do uso de retinoides, tanto tópico quanto oral, em lesões leucoplásicas de boca, com resultados satisfatórios (HONG *et al.*, 1986; LODI *et al.*, 2016). No entanto, a recidiva das lesões após a suspensão do fármaco é um vértice em comum entre os autores. Ainda, devemos considerar os possíveis efeitos adversos da medicação, como conjuntivite, hipertrigliceridemia e um possível efeito teratogênico (ROTHMAN *et al.*, 1995; WHO, 1998), na proposta de tratamento das leucoplasias com os derivados retinóicos, uma vez que a dose e tempo de tratamento também apresentam grande variação entre os diversos estudos (SANKARANARAYANAN *et al.*, 1992; STICH *et al.*, 1998).

Embora o tema “leucoplasia” seja extenso na literatura, o manejo clínico desta condição, especificamente em pregas vocais, ainda é pouco explorado e carece de estudos detalhados sobre os fármacos utilizados para esse fim (SADRI *et al.*, 2006). Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a eficácia do tratamento clínico inicial com vitamina A nas lesões leucoplásicas das pregas vocais.

2. OBJETIVO

Avaliar a eficácia do tratamento clínico com Vitamina A no manejo inicial da leucoplasia de pregas vocais, comparando as dimensões das lesões antes e dois meses após o tratamento medicamentoso.

3.MATERIAL E MÉTODO

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), sob o protocolo de número 4.572.784. Foram selecionados, por amostra de conveniência, os pacientes atendidos nos ambulatórios de Distúrbios da Voz da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, entre fevereiro de 2018 e dezembro 2020, com diagnóstico videolaringoscópico de leucoplasia de pregas vocais, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1). Todos os pacientes preencheram um questionário contendo dados de anamnese, incluindo idade, sexo, hábitos e vícios, sintomas vocais e respiratórios e monilíase de vias aéreas.

Todos os pacientes com o diagnóstico de leucoplasia foram submetidos ao exame de videolaringoscopia utilizando-se um telescópio rígido (8mm de diâmetro, 70°, marca Asap, Alemanha) ou um nasofibroscópio flexível (3.5mm, Olympus, Japão), reservado aos pacientes com reflexo nauseoso exacerbado, acoplado a um sistema de captura de imagem (XE-50, Eco V 50W X-TFT/USB, ILO Electronic GnbH, Carl Zeiss, Alemanha), microcâmera Asap (Alemanha), microfone de lapela (Leson, Brazil) e fonte de luz estroboscópica (Endo – Stroboscope, Atmos, MedizinTechnik GmbH & Co. KG, Alemanha). As pregas vocais foram fotografadas durante a inspiração, em completa abdução.

A partir dessas imagens, com auxílio do *software* Image J, foi feito o cálculo proporcional das dimensões da placa leucoplásica. Inicialmente, mediu-se a

extensão longitudinal da prega vocal, obtida a partir de uma linha imaginária longitudinal partindo de sua inserção na comissura glótica anterior até a apófise vocal correspondente (Figura 2a). Em seguida calculou-se a dimensão da placa de leucoplasia, traçando-se uma linha longitudinal entre os limites de sua maior extensão (Figura 2b). Uma vez determinado o tamanho da prega vocal e o tamanho da leucoplasia, o programa nos forneceu a porcentagem da prega vocal comprometida pela lesão (%) em extensão linear. O número restrito de imagens endoscópicas de cada paciente, assim como o padrão de iluminação, não nos permitiu o cálculo da área comprometida pela lesão através do *software* Image J.

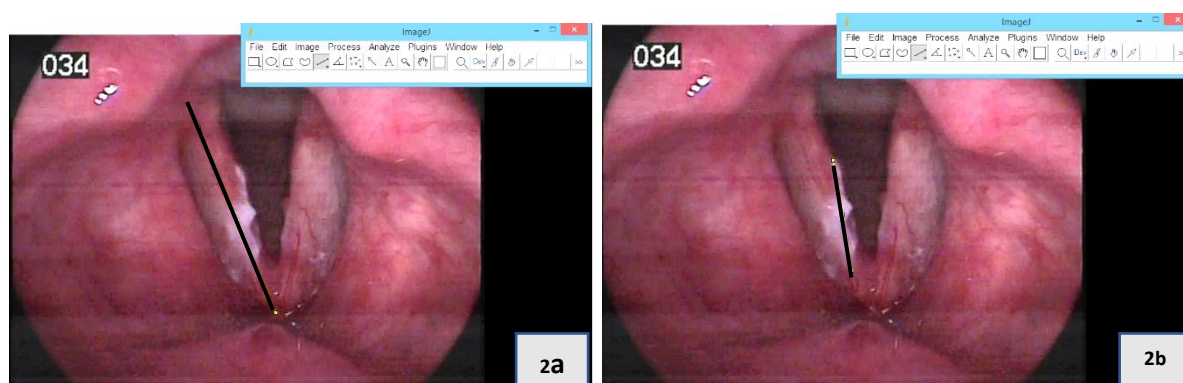


Figura 2. Processo de análise proporcional das dimensões da placa leucoplásica (em porcentagem), com o programa Image J software, a partir das dimensões totais da prega vocal acometida (a e b).

Nas avaliações videolaringoestroboscópicas o movimento mucocondulatório da onda mucosa foi analisado como presente, diminuído ou ausente e simétrico ou assimétrico. Pacientes com diminuição ou ausência de movimento mucocondulatório durante o exame de videolaringoestroboscopia e, ainda, os que tinham forte suspeita de lesão infiltrativa e/ou maligna, não foram incluídos no estudo e foram

conduzidos à laringoscopia direta para microcirurgia de laringe, devido ao risco de malignidade das alterações encontradas.

Os pacientes elegíveis ao estudo, com diagnóstico de leucoplasia de prega vocal, e com movimento mucoondulatório presente, simétrico ou não, porém sem suspeita de malignidade, foram submetidos ao tratamento com vitamina A, na dose de 50.000UI duas vezes ao dia por dois meses. Todos os pacientes foram informados quanto aos possíveis efeitos colaterais do medicamento e orientados a suspender temporariamente o tratamento nessas situações, além de antecipar o retorno ambulatorial. As medidas não cirúrgicas adotadas incluíram ainda orientação sobre cessar o tabagismo e o etilismo, evitar abuso vocal e iniciar o tratamento anti refluxo por meio de omeprazol[®] (20 mg duas vezes ao dia por dois meses), além de orientações dietéticas e comportamentais anti refluxo. Após dois meses, todos foram submetidos à nova anamnese para avaliação da evolução dos sintomas e exame comparativo endoscópico. Em caso de persistência da lesão, as dimensões da mesma foram novamente calculadas, bem como a porcentagem correspondente da lesão leucoplásica em relação à prega vocal comprometida.

Para a interpretação da eficácia do tratamento, os desfechos finais foram divididos em quatro grupos:

I - melhora completa: ausência de lesão;

II - melhora parcial até 50% em relação à lesão inicial;

III - melhora parcial entre 51 a 99% em relação à lesão inicial;

IV - aumento da lesão.

O exame laringoestroboscópico também foi repetido após dois meses e as mesmas características da onda mucosa foram avaliadas e computadas. Os diagnósticos laríngeos endoscópicos foram analisados por dois profissionais experientes em laringologia. As imagens pré e pós tratamento foram analisadas às cegas quanto à identificação do paciente e quanto ao momento do estudo, em período posterior à captação das imagens.

Os pacientes que apresentaram aumento ou nenhuma regressão da lesão leucoplásica ou que apresentaram alteração da onda mucosa foram encaminhados à microcirurgia por laringoscopia direta. A presença de displasia, à análise histopatológica, bem como seu grau foram registrados.

Todos os pacientes permanecem em seguimento ambulatorial, mesmo após o final da pesquisa, para vigilância de possível recrudescência das lesões. Aos pacientes que se recusaram a participar do estudo foi garantido o acompanhamento normal ambulatorial, da mesma forma que os participantes.

- **Crítérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo os pacientes com monilíase laríngea, pacientes com hipersensibilidade aos retinoides e, ainda, pacientes com suspeita de gravidez.

- **Crítérios de perda**

Pacientes que abandonaram o seguimento, ou que perderam os retornos ambulatoriais devido a pandemia do Covid-19, não sendo possível sua reavaliação

após o uso da vitamina A, foram considerados como perda, e foram excluídos das análises finais.

- **Metodologia estatística**

Inicialmente, os dados originais da proporção da extensão das pregas vocais com alguma lesão laríngea (em %) foram resumidos por meio das estatísticas descritivas como a média, o desvio padrão, a mediana, e o valor mínimo e máximo. Também foram calculadas as estatísticas descritivas das diferenças entre as proporções do segmento com lesão laríngea observadas em cada prega vocal, obtidas pela subtração entre as proporções depois do tratamento com vitamina A e a proporção antes do tratamento.

O teste *t-student* pareado foi utilizado para verificar se houve diferença significativa entre as proporções do seguimento acometido pela lesão depois do tratamento com vitamina A em relação às proporções antes do tratamento. Foi aplicada a transformação arco-seno nos dados antes da execução do teste, pois os dados originais apresentam-se no intervalo 0 e 1 (proporções).

4. RESULTADOS

Dentre os pacientes atendidos no ambulatório Distúrbios da Voz da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP entre fevereiro de 2018 a dezembro de 2020, 45 tiveram o diagnóstico de leucoplasia laríngea. Destes, 22 não completaram os critérios de inclusão, e outros dois foram excluídos devido diagnóstico de monilíase laríngea. O grupo de estudo foi então composto por 21 pacientes, mediante concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. De um total de 21 pacientes que foram submetidos ao tratamento com vitamina A, um abandonou o tratamento, e outros cinco perderam o seguimento devido a pandemia do Covid-19. Assim, efetivamente, 15 pacientes realizaram o tratamento e preencheram as avaliações pré e pós tratamento com vitamina A. Durante o uso do medicamento, nenhum deles relatou efeitos adversos relacionados à dose de vitamina A administrada. Ao exame de videolaringostroboscopia, o movimento mucocondulatório esteve presente em todos os casos.

Para nossa análise consideramos cada prega vocal uma entidade individual. Assim, considerando que seis pacientes tinham lesão bilateral, totalizamos 21 placas leucoplásicas, em 15 pacientes, para a análise estatística.

- **Sexo**

Dentre os 15 pacientes incluídos no estudo, oito eram mulheres (53,4%) com média de idade de 62 anos (mínimo 50; máximo 73), e sete (46,6%) eram homens, com média de idades de 61,8 anos (mínimo 47; máximo 76).

- **Hábitos e vícios**

O tabagismo isolado foi referido por 11 pacientes (73,4%) e tabagismo associado ao etilismo foi reportado por dois pacientes (13,4%). Apenas dois pacientes negavam vícios. Dentre os 13 pacientes tabagistas, oito cessaram o tabagismo, ao menos até o retorno de dois meses, sendo que todos estes apresentavam placas leucoplásicas em ambas as pregas vocais.

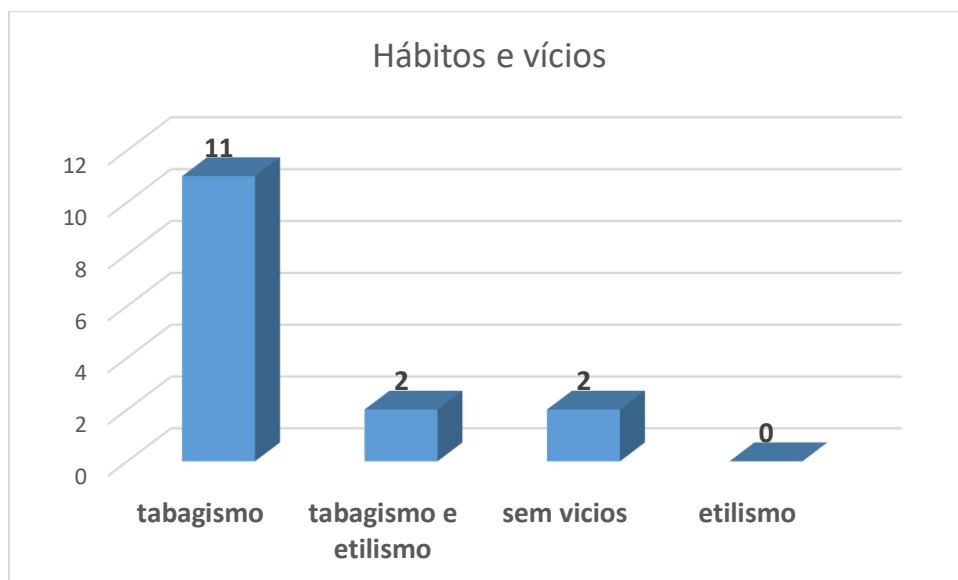


Figura 3. Relação dos hábitos e vícios encontrados na população avaliada.

Tabela 1. Extensão da prega vocal (em pixels), da leucoplasia (em pixels) e do segmento acometido (%) no pré e pós-tratamento

| Paciente | Pré tratamento Vitamina A | | | Pós tratamento Vitamina A | | | |
|--------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | | Extensão da prega vocal | Extensão da leucoplasia | Extensão acometida % | Extensão da prega vocal | Extensão da leucoplasia | Extensão acometida % |
| A | 1 | 238 | 90 | 37,82 | 465 | 351 | 75,48 |
| A | 2 | 132 | 116 | 87,88 | 275 | 251 | 91,27 |
| B | 3 | 293 | 137 | 46,76 | 215 | 125 | 58,14 |
| B | 4 | 332 | 146 | 43,98 | 246 | 111 | 45,12 |
| C | 5 | 316 | 35 | 11,08 | 257 | 56 | 21,79 |
| C | 6 | 334 | 71 | 21,26 | 252 | 72 | 28,57 |
| D | 7 | 227 | 135 | 59,47 | 317 | 147 | 46,37 |
| D | 8 | 226 | 117 | 51,77 | 287 | 96 | 33,45 |
| E | 9 | 264 | 102 | 38,64 | 299 | 0 | 0 |
| E | 10 | 312 | 182 | 58,33 | 293 | 0 | 0 |
| F | 11 | 277 | 83 | 29,96 | 273 | 44 | 16,12 |
| F | 12 | 301 | 62 | 20,60 | 314 | 0 | 0 |
| G | 13 | 263 | 47 | 17,87 | 263 | 53 | 20,15 |
| H | 14 | 251 | 149 | 59,36 | 207 | 125 | 60,39 |
| I | 15 | 132 | 33 | 25,00 | 187 | 45 | 24,06 |
| J | 16 | 297 | 122 | 41,98 | 315 | 68 | 21,59 |
| K | 17 | 402 | 194 | 48,26 | 384 | 102 | 26,56 |
| L | 18 | 147 | 28 | 19,05 | 129 | 0 | 0 |
| M | 19 | 233 | 40 | 17,17 | 337 | 0 | 0 |
| N | 20 | 234 | 78 | 33,33 | 320 | 0 | 0 |
| O | 21 | 265 | 117 | 44,15 | 302 | 0 | 0 |
| Média | | 260,7619 | 99,2381 | 38,74857 | 282,7143 | 78,38095 | 27,0981 |

Tabela 2. Porcentagem de melhora ou piora pós tratamento com vitamina A, e comparação com desfecho, aspecto da lesão e status do tabagismo para cada paciente.

| Paciente | Prega Vocal | % de melhora ou piora | Desfecho | Aspecto da lesão | Cessou tabagismo |
|-----------------|--------------------|------------------------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| A | 1 | -99,58 | IV | irregular | NÃO |
| A | 5 | -3,86 | IV | irregular | NÃO |
| B | 2 | -24,34 | IV | irregular | SIM |
| B | 7 | -2,59 | IV | irregular | SIM |
| C | 3 | -96,66 | IV | plana | SIM |
| C | 4 | -34,38 | IV | plana | SIM |
| D | 10 | 22,03 | II | plana | SIM |
| D | 12 | 35,39 | II | plana | SIM |
| E | 19 | 100,00 | I | plana | SIM |
| E | 21 | 100,00 | I | plana | SIM |
| F | 11 | 46,19 | II | plana | SIM |
| F | 15 | 100,00 | I | plana | SIM |
| G | 6 | -12,76 | IV | irregular | NÃO |
| H | 8 | -1,74 | IV | plana | NÃO |
| I | 9 | 3,76 | II | irregular | * |
| J | 13 | 48,57 | II | plana | NÃO |
| K | 14 | 44,96 | II | plana | SIM |
| L | 16 | 100,00 | I | plana | SIM |
| M | 17 | 100,00 | I | plana | NÃO |
| N | 18 | 100,00 | I | plana | * |
| O | 20 | 100,00 | I | plana | SIM |

*Pacientes sem vícios

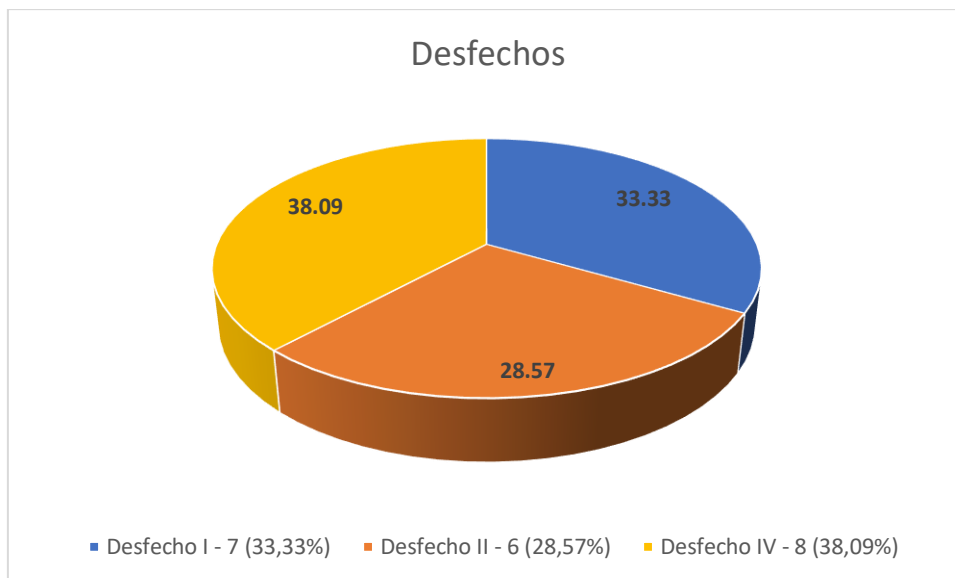


Figura 4. Desfechos e suas porcentagens

Observou-se o desfecho I em sete casos (33,33%) com melhora completa da lesão, desfecho II em seis casos (28,57%) com melhora parcial das lesões até 50% quando comparada a lesão inicial e oito casos (38,09%) no desfecho IV, com aumento da lesão. Nenhum paciente se enquadrou no desfecho III.

Quanto ao padrão da lesão, as placas com aspecto irregular tenderam a um pior desfecho, quando comparadas às lesões planas. Em relação ao tabagismo, dentre os seis pacientes que não cessaram o vício durante o estudo, quatro evoluíram com piora das lesões. Ainda assim, o número pequeno de pacientes envolvidos e o curto tempo de follow não nos permite afirmar real impacto do cigarro sobre a evolução da leucoplasia.

Tabela 3. Média (desvio padrão) e mediana (mínimo e máximo) das proporções de extensão de acometimento da lesão (%) no pré e pós tratamento com vitamina A.

| Estatística | Proporção da extensão de acometimento da lesão laríngea (em %) | | | Valor p * |
|----------------------|--|------------------------|---------------------------|-----------|
| | Pré Vit. A | Pós Vit. A | Diferença Pré-Pós | |
| Média (DP) | 38.75 (18.75) | 27.10 (27.06) | -11.65 (21.80) | 0.038 * |
| Mediana (Min-Max) | 38.64 [11.08; 87.88] | 21.79 [0.00; 91.27] | -13.84 [-58.33; 37.66] | |

* Diferença significativa entre os grupos pré e pós tratamento com Vitamina A pelo teste *t-student* pareado

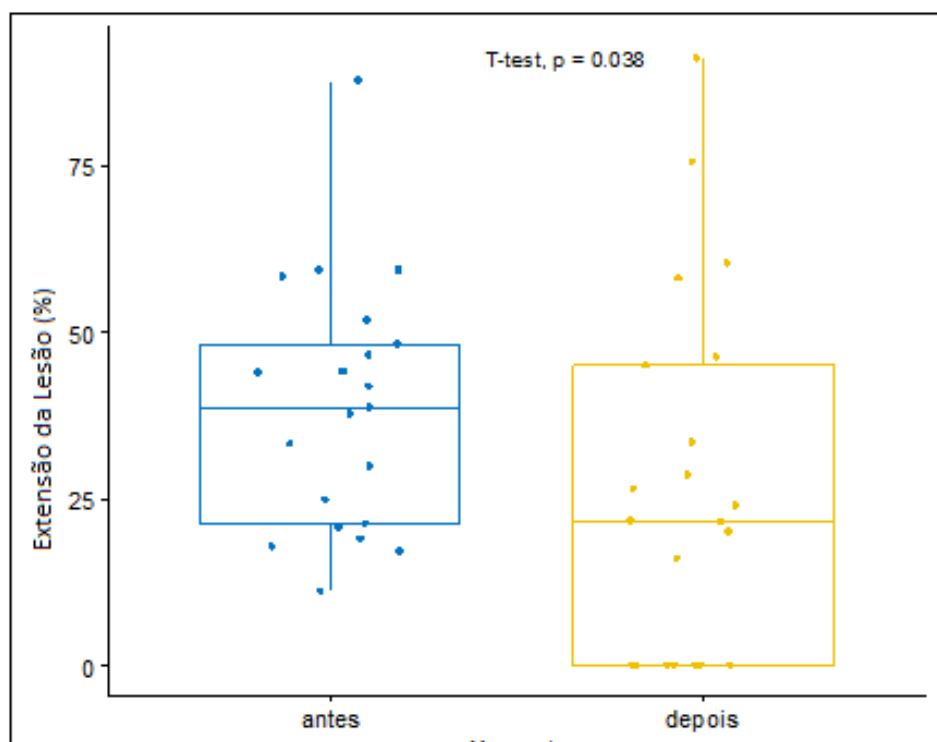


Figura 5. Box plot referente à extensão da lesão leucoplásica no pré e pós tratamento com vitamina A.

Aos pacientes incluídos no desfecho IV (n-8), que tiveram aumento das lesões, foi indicado laringoscopia direta para microcirurgia. Destes, seis foram submetidos ao procedimento até o momento, cujos resultados anatomopatológicos indicaram: ausência de displasia (n-3) e displasia leve (n-3).

5. DISCUSSÃO

Baseado nos agentes causais, comuns a ambos os sexos, as leucoplasias são diagnosticadas tanto em laringes femininas quanto em masculinas. No presente estudo observamos um discreto aumento dessas lesões em mulheres, além da relevância do tabagismo como fator causal. Um número elevado de mulheres com lesões laríngeas de etiologia tabágica tem sido destacado por alguns autores nas últimas décadas (BYEON, 2015). Dentre as possíveis justificativas tem-se a própria ultraestrutura da laringe feminina, predispondo-as ao desenvolvimento de lesões, uma vez que uma menor quantidade de ácido hialurônico é observada nas camadas superficiais da lâmina própria das pregas vocais femininas, quando comparadas às masculinas (BUTLER *et al.*, 2001).

Essa é também uma das justificativas para a maior prevalência de outras lesões tabágicas nas laringes das mulheres, como ocorre no edema de Reinke (MARTINS *et al.*, 2016). Há de se considerar que nas últimas décadas o hábito de fumar passou a ser frequente entre as mulheres, aumentando assim as estatísticas de morbidades relacionadas ao tabagismo nesse sexo.

Constatamos que a maioria dos pacientes incluídos neste estudo eram tabagistas (87%), indicativo da relevância desse fator etiológico na origem das leucoplasias. Os efeitos do tabagismo sobre a mucosa laríngea têm sido bastante estudados por diversos autores. O cigarro possui mais de 4700 componentes nocivos, destacando-se entre eles o alcatrão (BLOT, 1992; MARTINS *et al.*, 2012) o qual, quando associado ao álcool, oferece danos ainda maiores. Estima-se que 76% dos cânceres de cabeça e pescoço tenham relação com a associação tabaco e álcool, no entanto, seus potenciais efeitos carcinogênicos individuais são difíceis de se estimar. Acredita-se que a

vasodilatação provocada pelo álcool nas mucosas facilite a penetração dos componentes nocivos do cigarro, aumentando também a susceptibilidade do epitélio da via aérea superior ao efeito térmico deste (PUROHIT *et al.*, 2005; MARTINS *et al.*, 2012). Um estudo experimental em animais expôs um grupo de ratos à inalação de fumaça de cigarro, outro grupo à ingestão de álcool etílico e outro grupo à exposição de ambos os agentes agressores. Danos às mucosas das vias aéreas foram reproduzidos experimentalmente nas três situações, ratificando o papel negativo dessas substâncias ao epitélio respiratório individualmente. O efeito sinérgico entre cigarro e álcool, no entanto, embora já descrito na literatura, não foi estatisticamente relevante nos resultados deste experimento (MARTINS *et al.*, 2012).

No presente estudo constatamos que 13 pacientes tabagistas cessaram o vício após o início do tratamento. Revisando os desfechos desses pacientes observamos que cinco deles evoluíram para o desfecho I, com cura completa, quatro enquadraram-se no desfecho II, com melhora parcial e outros quatro evoluíram para o desfecho IV, com aumento da lesão. No entanto, o número pequeno de pacientes não nos permitiu avaliar os efeitos da eliminação do vício sobre a lesão leucoplásica. O tempo pequeno de seguimento de dois meses também é outro fator limitante, considerando o período longo de exposição ao tabaco.

Neste estudo, avaliamos o tratamento de leucoplasias de pregas vocais com vitamina A. Observamos, pela tabela 1, que 62% das lesões leucoplásicas apresentaram melhora completa (33,33%; desfecho I) ou parcial (28,57%; desfecho II) após o tratamento. Entretanto em oito pregas vocais houve aumento do tamanho da leucoplasia (38,09%, desfecho IV). Mesmo assim houve diferença estatística entre os desfechos nos momentos pré e pós tratamento a favor do uso do medicamento.

A vitamina A é considerada protetora dos epitélios, incluindo a mucosa de cobertura das pregas vocais. Após o metabolismo hepático, a vitamina A é estocada nas *stellate cells* de diversos órgãos incluindo as máculas flavas das pregas vocais, posicionadas em suas extremidades, correspondendo a um importante sítio extra-hepático de estocagem e de reposição. Na deficiência de vitamina A esses sítios encontram-se desfalcados em estoque. O déficit de vitamina A pode predispor a hiperqueratose epitelial e até mesmo malformações laringotraqueais em neonatos.

Os estudos iniciais com vitamina A em lesões laríngeas datam de décadas anteriores. Stich *et al.* (1988) descreveram os efeitos da administração da vitamina A em pacientes com leucoplasia laríngea em um ensaio clínico randomizado. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu 200.000UI de vitamina A, duas vezes por semana, por seis meses, enquanto o outro, recebeu placebo. Dentre os 21 pacientes que receberam vitamina A, 57,1% tiveram remissão completa da lesão e nenhum desenvolveu nova leucoplasia; contra 3% e 21%, respectivamente, no grupo placebo (33 pacientes). A busca pela menor dose de vitamina A que ofereceria proteção efetiva segue como ponto de desconexão entre os diversos autores até hoje, esbarrando, ainda, no tempo de *follow up* desses pacientes.

Issing *et al.* (1996) avaliaram, em 20 pacientes com leucoplasia laríngea, a resposta ao uso de 300.000UI de palmitato de retinol na primeira semana, seguido de 1.500.000UI até a quinta semana. O *follow-up* de 18 meses dos pacientes que tiveram resposta total ou parcial à terapêutica proposta, com dose de manutenção de 150.000UI, mostrou que 75% dos pacientes tiveram remissão completa das lesões e 25% remissão parcial. Os autores salientam os efeitos benéficos do palmitato de retinol no tratamento

das leucoplasias, especialmente em pacientes em que a cirurgia é impossível ou não desejada.

A dose diária preconizada de vitamina A em adultos, nos casos de deficiência, variam entre 100.000UI a 300.000UI, sem haver determinação exata do tempo de utilização. No tratamento das leucoplasias os autores utilizam também doses muito variadas, como 200.000UI a 300.000UI por semana e a maioria dos estudos não esclarece o tempo de uso (STICH *et al.*, 1988; SANKARANARAYANAN, *et al.*, 1997).

Comparando a posologia utilizada em nosso estudo às de outros autores, constatamos que a dose utilizada por nós é bem superior. No entanto, não identificamos nenhum caso de superdosagem ou intoxicação em nossos pacientes. Portanto, essa posologia foi considerada segura e eficaz no tratamento medicamentoso da leucoplasia laríngea. Utilizando a vitamina A em doses semelhantes à utilizada em nosso estudo, porém para lesões benignas (nódulos e pólipos), Okur *et al.* (2012) não obtiverem sucesso na eliminação das lesões laríngeas com a posologia de 90.000UI por dia, por dois meses.

Deve-se considerar ainda os processos envolvidos no metabolismo da vitamina A, desde a disponibilidade do nutriente ofertado na dieta até seu potencial de absorção, características estas individuais para cada organismo. Como componente dietético, a vitamina A é consumida na forma de vitamina A pré-formada, sendo esta 75% do total ingerido, e o restante na forma de pró-vitamina A, representada pelos carotenoides. Aquela é encontrada na forma de ésteres lipídicos nos tecidos animais, como no fígado, no rim, e também na nata, manteiga e gema de ovo. Os carotenoides, por sua vez, estão mais presentes em plantas e vegetais amarelos e verde-escuros (LI *et al.*, 1996; EL BEITUNE *et al.*, 2003). Considerando o padrão alimentar, acredita-se que em países subdesenvolvidos, uma menor quantidade de vitamina A esteja presente na dieta,

frente às dificuldades e limitações socioeconômicas em se obter uma dieta rica em derivados animais (SILVEIRA, 1996).

A absorção dos derivados retinóicos é feita predominantemente no aparelho gastrointestinal, que, quando em condições normais, permite absorção quase integral da vitamina A ingerida (MAHAM *et al.*, 2000). No entanto, algumas condições clínicas comprometem o metabolismo, levando a condições de carência vitamínica. A deficiência primária é resultado da ingestão insuficiente, já a deficiência secundária se deve a má-absorção por baixa ingestão de lípidos, insuficiência pancreática ou biliar, prejuízo no transporte causado por abetalipoproteinemia, doença hepática, desnutrição protéico-calórica ou deficiência de zinco (VANNUCCHI, 1991; BOOTH *et al.*, 1992; MAHAN *et al.*, 2000).

Quando consideramos os depósitos de vitamina A no organismo, 50 a 80% são estoques hepáticos, onde a vitamina A é ligada à proteína ligadora de retinol (RBP). Esse estoque é capaz de minimizar as variações na ingestão de vitamina A, mantendo os níveis séricos da mesma praticamente inalterados, em uma faixa estreita de 40,1 a 49,9µg/dl, mesmo em condições de baixa ingestão alimentar de retinoides. Assim, a concentração sanguínea deste composto não é um parâmetro adequado para um estudo individualizado da vitamina A, exceto nos casos de déficit vitamínico grave, quando, então, um nível sérico baixo de vitamina A pode significar depleção também dos estoques hepáticos (SILVEIRA, 1996; MAHAN *et al.*, 2000).

Neste trabalho, por não acreditar que em nosso grupo estivessem incluídos pacientes debilitados e com carência vitamínica grave, não esperaríamos níveis séricos alterados de vitamina A e, por isso, não consideramos inicialmente a dosagem sérica deste

elemento. Ainda que tais níveis tivessem labilidade aumentada frente à ingesta alimentar deste micronutriente e ao metabolismo individual, haveria de se ponderar os custos envolvidos no processo, considerando que os recursos são limitados no ambiente de um hospital universitário público.

Além das dúvidas relacionadas à posologia da vitamina A, a maioria dos estudos está relacionada às lesões orais e não laríngeas. Assim, levando em consideração as semelhanças de tais lesões, os tratamentos conservadores acabaram sendo extrapolados também para as lesões glóticas. Bouquot *et al.* (1991) tabelaram as semelhanças em um estudo, no qual foram analisadas 3857 leucoplasias laríngeas e 4117 leucoplasias orais. As lesões de ambos os locais foram laudadas marjoritariamente como hiperkeratóticas na avaliação histológica. Apresentavam tamanhos próximos (média de 1cm), além disso, 16% das leucoplasias laríngeas apresentaram eritroplaquia ao diagnóstico, encontrada também em 18% das leucoplasias orais. Dentre as leucoplasias laríngeas, 33% tinham tecido neoplásico adjacente, o que foi encontrado em 34% das leucoplasias orais. Em relação à recorrência pós tratamento, o valor foi de 16% e 18%, para leucoplasias laríngeas e orais, respectivamente. Quanto às características epidemiológicas, a média de idade ficou entre as décadas de 50 e 60, em sua maioria presente em homens e tabagistas. Os autores sugerem grande similaridade entre as lesões, considerando a mesma entidade ocorrendo em locais diferentes.

Ainda mantendo um paralelo com as leucoplasias orais, vários autores descrevem alta recorrência das lesões nos pacientes que cessaram o uso da vitamina A. Daí a importância de um seguimento próximo naqueles que foram manejados de maneira conservadora. Em nosso estudo, esta informação não foi possível de ser obtida, pois a

pesquisa se limitou ao período de dois meses, embora muito dos pacientes mantenham retornos ambulatoriais por período maior até o momento atual.

Neste estudo, a presença do movimento mucocondulatório, identificado pela laringostroboscopia, foi mandatória no recrutamento dos pacientes elegíveis ao tratamento não cirúrgico. Consideramos de extrema importância essa avaliação como indicativo da normalidade das condições do epitélio e das camadas superficiais da lâmina própria. Pela teoria de Hirano (1974), a cobertura (epitélio e camada superficial da lâmina própria) se move independentemente do corpo (ligamento vocal e músculo vocal). Essa dissociação de movimentos pode ser identificada na laringostroboscopia como onda mucosa, ou movimento mucocondulatório. A presença de lesão superficial sobre a mucosa, comprometendo apenas o epitélio permite a manutenção do movimento mucocondulatório. Entretanto, em lesões mais profundas observa-se diminuição da amplitude do mesmo ou até sua ausência, em casos mais graves.

El-Demerdash *et al.* (2015) avaliaram 46 pacientes, com um total de 60 lesões leucoplásicas laríngeas. Os pacientes foram submetidos à videoestroboscopia pré-operatória, analisando-se a amplitude da vibração da onda mucosa, simetria e propagação da onda sobre a lesão. A sensibilidade e especificidade em predizer doença invasiva, baseado na ausência ou redução da onda mucosa, foi de 96,8 e 92,8% respectivamente, com uma acurácia de 95%. Com tais resultados, embora a presença de alterações da onda mucosa não conclua o diagnóstico de lesão maligna, essa alteração deve ser considerada importante na decisão terapêutica. Os autores sugerem a inclusão da videoestroboscopia como exame rotineiro na avaliação de pacientes com leucoplasia, por ser uma ferramenta simples, não invasiva, e com boas taxas de acurácia (EL-DEMERDASH *et al.*, 2015).

Em 2017, A. Rzepakowska *et al.* avaliaram 175 pacientes com lesões laríngeas, consideradas pré-malignas, malignas ou com presença de irregularidades nas pregas vocais. Todos foram submetidos a videolaringoestroboscopia pré-operatória. Ao final do estudo, os autores identificaram altos valores de sensibilidade para detecção de lesões malignas e pré-malignas com base em características da estroboscopia (mobilidade de prega vocal, presença de onda mucosa, fechamento glótico, simetria e amplitude de vibração) sendo considerado um bom método de *screening* para nortear a conduta inicial em lesões laríngeas (RZEPAKOWSKA *et al.*, 2017).

Em nosso estudo, os pacientes que apresentaram ausência ou diminuição de onda mucosa na avaliação inicial com estroboscopia ou apresentaram aspecto macroscópico sugestivo de malignidade foram encaminhados para laringoscopia direta com decorticação, ficando excluídos do tratamento clínico com vitamina A, devido alta suspeita de neoplasia. Dentre esses, quatro (66%) tiveram laudo histológico compatível com carcinoma espinocelular, corroborando os achados dos autores supracitados.

Para alguns autores o aspecto da lesão é importante. Lesões planas e regulares estão relacionadas a um melhor prognóstico, enquanto lesões aveludadas, salientes e irregulares são mais resistentes ao tratamento medicamentoso (CHEN *et al.*, 2017). Em nosso estudo também observamos tal relação. Dentre as 15 lesões com aspecto plano e regular, sete delas (46,66%) foram incluídas no desfecho I, e cinco no desfecho II (33,33%). Apenas três lesões (20%) regulares encontram-se classificadas no desfecho IV. Ao contrário, dentre as seis lesões com aspecto irregular, cinco delas (83,33%) tiveram o desfecho IV e apenas uma (16,66%) enquadrou-se no desfecho II. Assim, além da videolaringoestroboscopia, acreditamos que o aspecto da lesão também é um fator importante para a escolha do tratamento cirúrgico ou medicamentoso.

Destacamos aqui algumas limitações deste estudo que merecem discussão adicional. A primeira delas é o tratamento adjuvante com inibidor de bomba de prótons padronizado a todos os pacientes com leucoplasias laríngeas. Nos retornos, sempre confirmamos as informações quanto à adesão ao tratamento proposto, com *feedback* positivo dos pacientes em relação ao uso regular do medicamento. Procuramos, com essa medida, eliminar mais um importante fator causal de processos inflamatórios das mucosas laríngeas, correspondendo à laringite ácida. Sabemos, entretanto, que o tratamento do refluxo gastroesofágico não se limita aos inibidores de bomba, devendo se estender às medidas dietéticas e comportamentais. A indicação dos inibidores de bomba de prótons nos portadores de leucoplasia laríngeas é justificada pelas diversas publicações correlacionando o refluxo gastroesofágico às várias lesões laríngeas, incluindo entre elas as leucoplasias. Li *et al.* (2014) investigaram a presença de refluxo em portadores de leucoplasia e câncer glótico inicial e observaram positividade em 35,3% dos pacientes com leucoplasia e 26% no câncer glótico. Desta forma, entendemos que na metodologia da nossa pesquisa, seria interessante a composição de mais um grupo de estudo incluindo pacientes que não tomaram o inibidor de bomba, mas apenas a vitamina A, para nos certificarmos dos benefícios dela exclusivamente.

Outras limitações deste estudo incluem o tempo de tratamento e de seguimento, para detectarmos possíveis recidivas, e de prescrições de doses menores e escalonadas a fim de evitarmos superdosagens, embora não tenhamos registros de intoxicação.

Pelo exposto, percebe-se que o tratamento com vitamina A em leucoplasias, embora venha sendo estudado há décadas, é tema com muitas frentes ainda

pouco investigadas e que merecem estudos adicionais relacionados ao tipo de lesão, doses, tempo de uso e tempo de *follow up*.

6. CONCLUSÃO

Na amostra estudada, o tratamento medicamentoso das leucoplasias laríngeas com vitamina A na dose diária de 100.000UI por dois meses mostrou-se eficaz na diminuição ou erradicação das lesões em 62% dos casos, especialmente nas lesões de aspecto regular. Entretanto, o pequeno tamanho amostral e o curto tempo de *follow up* não nos permitem padronizar a vitamina A no tratamento inicial das leucoplasias, sendo necessários estudos adicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Byeon H. The association between lifetime cigarette smoking and dysphonia in the Korean general population: findings from a national survey. *PeerJ*. 2015. 28;3:e912. doi: 10.7717/peerj.912.

Blomhoff R, Blomhoff HK. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*. 2006;66(7):606-30. doi: 10.1002/neu.20242.

Booth SL, Johns T, Kuhnlein HV. Natural food sources of vitamin A and provitamin A. *Food Nutr Bull*. 1992; 14: 6-19.

Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck*. 1991;13(6):488-97. doi: 10.1002/hed.2880130604.

Butler JE, Hammond TH, Gray SD. Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *Laryngoscope*. 2001;111(5):907-11. doi: 10.1097/00005537-200105000-00029.

CÂNCER DE LARINGE. **Inca – Instituto Nacional do Câncer**, 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-laringe>>. Acesso em: 01 de maio de 2018.

Chen M, Cheng L, Li CJ, Chen J, Shu YL, Wu HT. Nonsurgical Treatment for Vocal Fold Leukoplakia: An Analysis of 178 Cases. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6958250. doi: 10.1155/2017/6958250.

D'Ambrosio DN, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*. 2011;3(1):63-103. doi: 10.3390/nu3010063

El Beitune P, Duarte G, de Moraes EN, Quintana SM, Vannucchi H. Deficiência da vitamina A e associações clínicas: revisão [Vitamin A deficiency and clinical associations: a review]. *Arch Latinoam Nutr*. 2003;53(4):355-63.

El-Demerdash A, Fawaz SA, Sabri SM, Sweed A, Rabie H. Sensitivity and specificity of stroboscopy in preoperative differentiation of dysplasia from early invasive glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(5):1189-93. doi: 10.1007/s00405-015-3530-z.

Fang TJ, Lin WN, Lee LY, Young CK, Lee LA, Chang KP, Liao CT, Li HY, Yen TC. Classification of vocal fold leukoplakia by clinical scoring. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1998-2003. doi: 10.1002/hed.24368.

Ferlito A, Devaney KO, Woolgar JA, Slootweg PJ, Paleri V, Takes RP, Strojan P, Bradley PJ, Rinaldo A. Squamous epithelial changes of the larynx: diagnosis and therapy. *Head Neck*. 2012;34(12):1810-6. doi: 10.1002/hed.21862.

Gale N, Gnepp DR, Poljak M, Strojan P, Cardesa A, Helliwell T, Šifrer R, Volavšek M, Sandison A, Zidar N. Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(2):84-91. doi: 10.1097/PAP.000000000000106.

Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, Cardesa A. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology*. 2009;54(6):639-56. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03111.x.

Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol*. 2014 ;8(1):16-23. doi: 10.1007/s12105-014-0530-z.

Garcia Martins RH, Marques Madeira SL, Fabro AT, Rocha Nde S, de Oliveira Semenzati G, Alves KF. Effects of exposure of tobacco smoke and alcohol on the tongue and pharynx of rats. *Inhal Toxicol*. 2012 ;24(3):153-60. doi: 10.3109/08958378.2011.649190.

Haldorsen T, Martinsen JI, Kjærheim K, Grimsrud TK. Adjustment for tobacco smoking and alcohol consumption by simultaneous analysis of several types of cancer. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):155-65. doi: 10.1007/s10552-016-0847-x.

Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C, et al. 13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med*. 1986;315(24):1501-5. doi: 10.1056/NEJM198612113152401.

Hong WK, Itri LM: Retinoids and human cancer. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (eds) *The Retinoids*. Raven Press, New York, 1994, pp 597–658

Issing WJ, Struck R, Naumann A. Long-term follow-up of larynx leukoplakia under treatment with retinyl palmitate. *Head Neck*. 1996 Nov-Dec;18(6):560-5. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199611/12)18:6<560::AID-HED11>3.0.CO;2-C.

Jabarin B, Pitaro J, Marom T, Muallem-Kalmovich L. Dysplastic Changes in Patients with Recurrent Laryngeal Leukoplakia: Importance of Long-Term Follow-Up. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(10):623-626. PMID: 30324779.

Jackler RK, VanWinkle CK, Bumanlag IM, Ramamurthi D. Alcohol-flavoured tobacco products. *Tob Control.* 2018;27(3):294-300. doi: 10.1136/tobacco control-2016-053609.

Kim CM, Chhetri DK. Triological Best Practice: When Is Surgical Intervention Indicated for Vocal Fold Leukoplakia? *Laryngoscope.* 2020;130(6):1362-63. doi: 10.1002/lary.28527.

Sato K, Hirano M, Nakashima T. Vitamin A-storing stellate cells in the human vocal fold. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(1):106-10. doi: 10.1080/0036554021000028077.

Kleinsasser O. The classification and differential diagnosis of epithelial hyperplasia of the laryngeal mucosa on the basis of histomorphological features. II. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1963;42:339-62.

Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(1):249-61. doi: 10.1016/s0031-3955(05)70472-7.

Kriukov AI, Romanenko SG, Pavlikhin OG, Eliseev OV. [Inhalation therapy of laryngeal inflammation]. *Vestn Otorinolaringol.* 2008;(3):53-5.

Li E, Norris AW. Structure/function of cytoplasmic vitamin A-binding proteins. *Annu Rev Nutr.* 1996;16:205-34. doi: 10.1146/annurev.nu.16.070196.001225.

Li C, Zhang N, Wang S, Cheng L, Wu H, Chen J, Chen M, Shi F. A new classification of vocal fold leukoplakia by morphological appearance guiding the treatment. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(6):584-89. doi: 10.1080/00016489.2018.1425000.

Li T, Molteni A, Latkovich P, Castellani W, Baybutt RC. Vitamin A depletion induced by cigarette smoke is associated with the development of emphysema in rats. *J Nutr.* 2003;133(8):2629-34.

Li X, Huang Z, Wu T, Wang L, Wu J. Role of laryngopharyngeal reflux on the pathogenesis of vocal cord leukoplakia and early glottic cancer. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014;49(5):362-7.

Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LCI, Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD001829. DOI: 10.1002/14651858.CD001829.

Mahan LK & Stump SE. What is a vitamin? In: KRAUSE'S. *Food Nutrition, & Diet Therapy.* W.B. 10ª edição, Saunders Company 2000; p.68-109

Martins RH, do Amaral HA, Tavares EL, Martins MG, Gonçalves TM, Dias NH. Voice Disorders: Etiology and Diagnosis. *J Voice.* 2016;30(6):761.e1-761.e9. doi: 10.1016/j.jvoice.2015.09.017.

Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):2849-59. doi: 10.1007/s00784-019-02958-1.

Mesolella M, Iengo M, Testa D, Ricciardiello F, Iorio B. Chemoprevention using folic acid for dysplastic lesions of the larynx. *Mol Clin Oncol*. 2017;7(5):843-846. doi: 10.3892/mco.2017.1424.

Nishimoto K, Toya Y, Davis CR, Tanumihardjo SA, Welham NV. Dynamics of vitamin A uptake, storage, and utilization in vocal fold mucosa. *Mol Metab*. 2020;40:101025. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101025.

Okur E, Kahveci OK, Aycicek A, Altuntaş A. The effect of retinyl palmitate on healing of benign vocal fold lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(1):239-42. doi: 10.1007/s00405-012-2163-8.

Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr*. 2012;54(2):93-8.

Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, Myers JN, Gillenwater AM, Goepfert H, El-Naggar AK, Lewin JS, Lippman SM, Hong WK. Biochemoprevention for dysplastic lesions of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(10):1083-9. doi: 10.1001/archotol.125.10.1083.

Papadimitrakopoulou VA. Chemoprevention of head and neck cancer: an update. *Curr Opin Oncol*. 2002;14(3):318-22. doi: 10.1097/00001622-200205000-00011.

Parker NP. Vocal fold leukoplakia: incidence, management, and prevention. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(6):464-468. doi: 10.1097/MOO.0000000000000406.

Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy*. 1997;52(39 Suppl):1-34. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb05047.x.

Pinto J A, Wambier H, Branco S T, Caracho B F, Kohler R, Prestes R R. Premalignant lesions of the larynx: literature review. *Rev. Bras. Cir. Cabeça e Pescoço*. 2012; 41:42-7.

Purohit V, Khalsa J, Serrano J. Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. *Alcohol*. 2005;35(3):155-60. doi: 10.1016/j.alcohol.2005.05.001.

Rzepakowska, Anna et al. The predictive value of videostroboscopy in the assessment of premalignant lesions and early glottis cancers. *Otolaryngology Polska*, [S.L.], v. 71, n. 4, p. 14-18, 31 ago. 2017. Index Copernicus. <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.2243>.

Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(9):843-52. doi: 10.1007/s00405-006-0078-y.

Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, Nair MK, Mathews C, Mahalingam TR, Balaram P, Nair PP. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment. *Oral Oncol*. 1997;33(4):231-6. doi: 10.1016/s0964-1955(97)00010-9.

Sennes L U, Tsuji D H, Guimarães J R R. Câncer de Laringe: Diagnóstico e Tratamento. *Internacional Archives of Otorhinolaryngology* 1998;2:49.

Silveira SA. Avaliação antropométrica e dos níveis plasmáticos de vitamina A em indivíduos infectados pelo HIV-1 em pacientes com SIDA [Dissertação de Mestrado]. Ribeirão Preto: Departamento de Clínica Médica – Moléstias Infecciosas e Tropicais da USP; 1996.

Staníková L, Šatanková J, Kučová H, Walderová R, Zeleník K, Komínek P. The role of narrow-band imaging (NBI) endoscopy in optical biopsy of vocal cord leukoplakia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):355-359. doi: 10.1007/s00405-016-4244-6.

Stich HF, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. The response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. *Cancer Lett*. 1988 ;40(1):93-101. doi: 10.1016/0304-3835(88)90266-2.

Tateya I, Tateya T, Surles RL, Kanehira K, Tanumihardjo S, Bless DM. Vitamin A deficiency causes metaplasia in vocal fold epithelium: a rat study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(2):153-8. doi: 10.1177/000348940811700214.

Tavaluc R, Tan-Geller M. Reinke's Edema. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):627-35. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.006.

Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr, Dikkers FG, Rinaldo A, Takes RP, Olofsson J, Ferlito A. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head Neck*. 2011 ;33(4):581-6. doi: 10.1002/hed.21421.

Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, Colabianchi N. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study. *Am J Med*. 2006;119(9):768-76. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.01.019.

Vannucchi H. Interaction of vitamins and minerals. *Arch Latinoam Nutr*. 1991;41(1):9-18.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, THE MICRONUTRIENT INITIATIVE. WHO/NUT/98.4: Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation Recommendations and report of a consultation. 1 ed. [S. L.]: Anais Who, 1998. 34 p.

Xie A, Liu J. Chemoprevention of oral cancer in leukoplakia patients: A systematic review and meta-analysis. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(9):1415-1419.

Zhang N, Cheng L, Chen M, Chen J, Yang Y, Xie M, Li C, Chen XL, Zhou L, Wu HT. Relationship between laryngoscopic and pathological characteristics of vocal cords leukoplakia. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(11):1199-1203. doi: 10.1080/00016489.2017.1347826.

ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “*Leucoplasia em pregas vocais: Manejo clínico inicial*”, que será desenvolvido pela médica Dayane Silvestre Botini, mestranda do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP, com a orientação da Dra. Regina Helena Garcia Martins, Professora Titular e professora permanente do curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu UNESP.

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia da Vitamina A no tratamento das leucoplasias (lesões brancas) de pregas vocais. Apesar de ser usado, com bons resultados relatados por médicos e pacientes, em lesões da cavidade oral, ela ainda não tem o seu efeito comprovado na laringe. Para isso, é preciso fazer um estudo controlado, rigoroso, avaliando os seus resultados.

Como será o estudo?

Após aprovação pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, esclarecimento e consentimento do paciente, este responderá a um questionário contendo os dados de identificação, hábitos e vícios, sintomas vocais, respiratórios, gastroesofágicos, e outras doenças.

Com relação aos exames que serão realizados, o primeiro será o exame das pregas vocais, realizado por meio de uma fibra de luz que será introduzida apenas na boca e voltada para a região da garganta. Somente se o Senhor(a) não conseguir realizar este exame pela boca, devido a reflexo de vômito, o mesmo será realizado pelo nariz, no qual, um fio de luz de pequeno diâmetro será introduzido pelo nariz descendo até a garganta. Nestes casos, poderá ser necessário o uso de anestésico tópico aplicado somente nas fossas nasais sob a forma de spray, com efeito rápido, em torno de 5 minutos, sendo este o tempo necessário para realizar o exame. Esses exames são realizados na rotina nos pacientes com alterações de voz, são indolores, simples, rápidos, e permitem gravação e registro fotográfico. Os riscos relacionados a estes exames dizem respeito a um possível desconforto sentido como reflexo de vômito, crise de tosse ou sangramento nasal de pequena quantidade

Este estudo não será financiado por essa instituição, assim como não receberá financiamento de qualquer empresa farmacêutica. Sendo assim, caso o senhor (a) aceite o tratamento clínico proposto, com a vitamina A, deverá arcar com os custos da medicação: aproximadamente 28 reais o tratamento com 2 meses de duração, sem possibilidade de ressarcimento por esta instituição da quantia gasta. Importante ressaltar que há descrito em estudos anteriores, possíveis efeitos colaterais relacionado ao uso de altas doses de vitamina A, como conjuntivite e hipertrigliceridemia. No entanto, em nosso estudo, a dose escolhida para administração (baseada em ensaios clínicos prévios de outros autores) não foi relacionada a efeitos adversos nem durante, nem após o término de seu uso.

Todos os dados que obtivermos com a sua participação estarão sob sigilo e serão usados meramente para avaliar o resultado do tratamento. Todo paciente poderá desistir do estudo a qualquer momento e ficará garantido o seguimento ambulatorial daqueles que não aceitarem participar do estudo. Fica garantido também atendimento médico em nosso serviço relacionado a possíveis efeitos adversos do uso da vitamina A ou resultantes da realização dos exames endoscópicos. Não será disponível nenhuma compensação financeira, deixando claro que o participante tem direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Caso nossos resultados forem positivos em relação a vitamina A, traremos como benefício à comunidade uma nova alternativa de tratamento, mais conservador, para os portadores de leucoplasia de pregas vocais, seja para os pacientes que não desejam operar, seja

para aqueles que possuem outras contraindicações clínicas para uma abordagem cirúrgica com anestesia geral.

Se o Senhor (a) tiver alguma dúvida adicional, poderá entrar em contato com o Comitê de ética e Pesquisa desta Instituição através do telefone (14) 38801609. Endereço: na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Horário de funcionamento: de 2ª a 6ª feira das 08:00 às 12.00 e das 13.30 às 17 horas. Este documento será elaborado em duas vias, uma será entregue ao participante e outra ficará com o pesquisador.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardado através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ___/___/_____

Pesquisador

Dayane Silvestre Botini

Rua Mario Caçace, 142 – Vila Nogueira,
Botucatu/SP

dayanebotini@hotmail.com

Participante da Pesquisa

Nome:

Dra Regina Helena Garcia Martins

Rua: Prof. Rafael Laurindo nº 496 – Jd
Paraíso, Botucatu/SP

rmartins@fmb.unesp.com.br