

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

MILENA DUARTE MOREIRA

COMPARAÇÃO CLÍNICOPATOLÓGICA E DA EXPRESSÃO DA
CITOQUERATINA-10 ENTRE LIQUEN PLANO E LESÃO LIQUENOIDE
ORAL

VITÓRIA - ES
2024

MILENA DUARTE MOREIRA

**COMPARAÇÃO CLÍNICOPATOLÓGICA E DA EXPRESSÃO DA
CITOQUERATINA-10 ENTRE LIQUEN PLANO E LESÃO LIQUENOIDE
ORAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para conclusão do curso de Mestrado em Ciências Odontológicas.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Danielle Resende Camisasca Barroso.

VITÓRIA - ES

2024

MILENA DUARTE MOREIRA

**COMPARAÇÃO CLÍNICOPATOLÓGICA E DA EXPRESSÃO DA
CITOQUERATINA-10 ENTRE LÍQUEN PLANO E LESÃO LIQUENÓIDE ORAL**

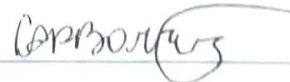
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do
Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovada em 07 de março de 2024.

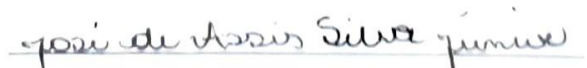
COMISSÃO EXAMINADORA



Profª. Drª. Danielle Resende Camisasca Barroso
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora



Profª. Drª. Líliliana Aparecida Pimenta de Barros
Universidade Federal do Espírito Santo



Prof. Dr. José de Assis Silva Junior
Faculdade de Medicina de Campos

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

M835c Moreira, Milena Duarte, 1997-
 Comparação clínicopatológica e da expressão da Citoqueratina
 10 entre Líquen Plano e Lesão Liquenoide Oral / Milena Duarte
 Moreira. - 2024.
 39 f. : il.

 Orientadora: Danielle Resende Camisasca.
 Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) -
 Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
 Saúde.

 I. Camisasca, Danielle Resende. II. Universidade Federal do
 Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.314

VITÓRIA - ES

2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus, que me deu força e coragem para vencer todos os obstáculos e dificuldades enfrentadas durante o curso, que me socorreu espiritualmente, dando-me serenidade e força para continuar.

Aos meus pais, Rogério Evangelista Moreira e Jaqueline Gomes Duarte Moreira, pela sólida formação dada até à minha juventude, por serem mais do que pais, mas grandes amigos. Sei que eles não mediram esforços para que eu pudesse chegar até aqui. Sem a compreensão, ajuda e confiança deles nada disso seria possível.

Ao meu irmão e irmãs, Davi Duarte Moreira, Ana Carolina Costa Pinheiro e Winne Costa Pinheiro, por terem tido paciência comigo e sempre me incentivarem e apoiarem. Aos meus amigos, que nunca estiveram ausentes, agradeço a amizade e o carinho que sempre me disponibilizaram. E principalmente as minhas amigas Lorryne Lyra Christ, Julia Perez Alves e Bárbara Alves Barberá, por estarem sempre ao meu lado, ouvindo, apoiando e dando todo o suporte que eu precisei.

À minha orientadora e grande incentivadora, Danielle Resende Camisasca, pela orientação, dedicação, paciência e seus conhecimentos repassados durante todo o desenvolvimento do trabalho. E aos meus amigos de curso, que tornaram essa trajetória mais leve.

Gostaria de agradecer também a Viviane, Tércio, Raquel e a prof. Letícia do Laboratório Multiusuário de Histotécnica (CCS/UFES) que colaboraram com a realização da pesquisa. E à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo - Brasil (FAPES).

Gostaria de expressar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, direta e indiretamente, contribuíram para que esta tarefa se tornasse uma realidade. A todos quero manifestar os meus sinceros agradecimentos.

RESUMO GERAL

Introdução: A malignização do líquen plano oral tem sido bastante debatida. A citoqueratina-10 é sugerida como marcador de epitélio displásico, podendo ser usada para avaliar a progressão maligna em desordem orais com potencial de malignização. O objetivo do estudo foi comparar as características clínicas, histopatológicas e a imunomarcagem para citoqueratina-10 entre o líquen plano oral e lesão liquenóide oral. **Metodologia:** Estudo longitudinal retrospectivo comparando líquen plano e lesão liquenóide oral a partir de lesões diagnosticadas no Serviço de Anatomia Patológica Bucal, com análise de dados sócio-demográficos, clínicopatológicos e expressão da CK-10. Foram usados os testes do Qui-Quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney ou t-Student, quando apropriado. Foram considerados significativos os p-valores $<0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 23 líquens planos e 23 lesões liquenoides orais. Houve associação do líquen plano oral com sintomatologia ($p=0,031$). A mucosa jugal foi o sítio mais acometido nos dois grupos, 20 casos (87,0%) no líquen plano, e 16 casos (69,6%) na lesão liquenóide oral. As estrias ($p=0,004$) bilaterais ($p<0,001$) são mais características de líquen plano oral. Houve associação de líquen plano oral com degeneração da camada basal ($p=0,049$), bem como com displasia epitelial leve ($p<0,001$). A imunomarcagem para citoqueratina-10 foi semelhante entre os grupos. **Conclusão:** É necessário continuar o acompanhamento dos casos para identificar padrões diferentes de transformação maligna entre os grupos de lesões, bem como comparar com lesões de maior taxa de malignização.

Palavras-chave: Liquen plano bucal, Citoceratinas, Imuno-Histoquímica.

ABSTRACT

Background: Oral lichen planus malignant transformation potential has been largely debated. Cytokeratin-10 is suggested as an indicator of a dysplastic epithelium and can be used to assess malignant progression in oral potentially malignant disorders. This study aimed to compare clinical, histopathological features and immunostaining for cytokeratin-10 between oral lichen planus and oral lichenoid lesion. **Methods:** Retrospective longitudinal study comparing lichen planus and oral lichenoid lesions diagnosed at the Oral Pathological Anatomy Service, analysing socio-demographic, clinicopathological data and CK-10 expression. Chi-Square, Fisher's exact test and Mann-Whitney or Student's t-tests were used, when appropriate; and p-values $<.05$ were considered significant. **Results:** A total of 23 lichen planus and 23 lichenoid lesions were included. There was an association between oral lichen planus and symptomatology ($p=0.031$). The buccal mucosa was the most affected site in both groups, 20 cases (87.0%) in lichen planus, and 16 cases (69.6%) in oral lichenoid lesion. Bilateral ($p<0.001$) striae ($p=0.004$) are more characteristic of oral lichen planus. There was an association of oral lichen planus with degeneration of the basal layer ($p=0.049$), as well as with mild epithelial dysplasia ($p<0.001$). Cytokeratin-10 immunostaining was similar between groups. **Conclusion:** A continuous follow-up is necessary to identify different patterns of malignant transformation between groups of lesions, as well as a comparison with lesions with a higher malignant transformation rate.

Key words: oral lichen planus; cytokeratin; immunohistochemistry.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	7
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivos específicos.....	10
3 ARTIGO	10
3.1 Informações de título e autoria.....	11
3.2 Resumo	11
3.3 Introdução.....	12
3.4 Materiais e Métodos.....	13
3.5 Resultados.....	16
3.6 Discussão.....	24
3.7 Conclusões.....	27
3.8 Conflitos de interesse.....	27
3.9 Agradecimentos.....	27
3.10 Fonte de financiamento.....	28
3.12 Referências.....	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS.....	31
APÊNDICE A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	35
ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	38

1.INTRODUÇÃO GERAL

O líquen plano é uma doença inflamatória crônica, autoimune, relativamente comum do epitélio escamoso estratificado, que acomete a pele, couro cabeludo, unhas e mucosa genital (glande, vulva e vagina), assim como a mucosa oral. A mucosa oral pode ser o único local de envolvimento e quando manifestada somente na forma oral é denominada como líquen plano oral (LPO). Atualmente a sua fisiopatologia é explicada como uma destruição autoimune mediada por células T das células da camada basal do epitélio¹⁻⁷.

O diagnóstico do LPO é atualmente obtido através dos achados clínicos e histopatológicos e apresentam subtipos determinados por seus padrões clínicos, denominados reticular, erosivo, bolhoso, atrófico, papular e em placa, sendo o padrão reticular mais prevalente e caracterizado pela presença das estrias de Wickham, que são estriações tipicamente simétricas, bilaterais e assintomáticas, que acometem frequentemente a mucosa jugal, língua e gengiva^{3-6,8}. As características histopatológicas típicas do LPO são: zona bem definida em forma de faixa ou banda de infiltrado inflamatório crônico, composto principalmente por linfócitos subepiteliais, na lâmina própria superficial, apresentando degeneração da camada basal do epitélio⁹. Outros achados que podem ser encontrados na microscopia são corpos de Civatte, cristas epiteliais em dente de serra, camada granulosa e presença de ortoceratina. Há debate sobre a presença ou não de displasia epitelial nos casos típicos de LPO^{9,10,11}.

Quando esses achados clínicos e histopatológicos forem preenchidos parcialmente, diagnostica-se a lesão liquenoide oral (LLO), que seria então um líquen plano atípico. Já a reação liquenoide, que também apresenta características clínicas e microscópicas similares de LPO caracteriza-se por mostrar remissão da lesão após a remoção do fator causal (seja ele medicamento, restauração de amálgama, ingestão de determinados alimentos ou outros)¹².

As LLO apresentam lesões brancas (reticular ou placa) ou mistas brancas e vermelhas, geralmente assintomáticas, unilaterais, com tamanho limitado. Na histopatologia apresentam uma combinação de características, como denso infiltrado linfocitário subepitelial, número aumentado de linfócitos intraepiteliais, degeneração dos queratinócitos basais, que formam corpos colóides (Civatte, hialino e citóide), que aparecem como glóbulos eosinofílicos homogêneos¹³.

Alguns estudos trazem que a LLO pode apresentar um risco aumentado de desenvolvimento de câncer bucal quando comparado ao LPO, a taxa de transformação maligna do LPO e LLO, respectivamente, é de aproximadamente 1,4% e 3,8%, conforme recente revisão sistemática^{14,15}. Classicamente, o líquen plano erosivo também é considerado com um subtipo com maior chance de transformação maligna, devido a maior exposição aos agentes carcinogênicos nas áreas parcialmente desprovidas da barreira epitelial¹⁶.

As desordens orais com potencial de malignização (DOPM) têm sido amplamente discutidas na literatura e sua importância clínica tem sido destacada como contribuição para o diagnóstico precoce do câncer. Mais recentemente, em 2022, a OMS atualizou e expandiu a classificação das DOPM, devido ao avanço dos achados clínicos e histopatológicos, e pela primeira vez as LLO foram listadas como DOPM e não apenas mencionadas na discussão sobre LPO. As LLO podem se assemelhar ao LPO, mas não apresentam a aparência clínica ou histopatológica típica, ou seja, não preenche todos os critérios para LPO. Mesmo definindo a LLO como DOPM, o LPO também permanece como uma DOPM¹⁷, ambas com baixas taxas de transformação maligna descritas na literatura¹⁵.

As DOPM apresentam um tecido morfológicamente alterado em que o risco de desenvolvimento de câncer é maior e possuem diferentes probabilidades de desenvolver essa neoplasia maligna, geralmente sob a forma de um carcinoma de células escamosas, ou algum subtipo deste, que é o câncer mais comum da cavidade bucal. Estudos mostram que o LLO tem maior potencial de malignização quando comparado ao LPO, e que deveria ser monitorado duas vezes por ano para detecção precoce de possível transformação maligna^{18,19}.

O processo inflamatório crônico presente no LPO e LLO leva a alterações celulares que mimetizam a displasia¹¹. Esse processo cria um microambiente capaz de influenciar a sobrevivência, crescimento, proliferação e diferenciação da célula, levando a pensar que tais alterações poderiam ser indícios de uma possível transformação maligna²⁰.

A displasia epitelial oral (DEO) é, segundo a maioria dos autores, o fator mais importante para indicar probabilidade de transformação maligna²¹. As lesões que apresentam DEO são comumente classificadas em leve, moderada

e severa ou grave, com base no grau de atipia citológica e alterações arquiteturais no epitélio^{17,22,23}.

Kujan et al. (2006)²⁴ propuseram um novo sistema na gradação da displasia epitelial, nomeado sistema binário, com objetivo de reduzir a subjetividade entre os patologistas na classificação da displasia epitelial. Ele é baseado nos critérios (alterações arquiteturais e citológicas) definidos pela classificação da OMS em 2005, e são divididos em apenas dois graus: baixo risco, apresentando menos de quatro alterações arquiteturais ou menos de cinco citológicas; e alto-risco, exibindo pelo menos quatro mudanças arquiteturais e cinco citológicas²⁴⁻²⁶.

Mahmood et al. (2022)²⁷ na tentativa de simplificar e auxiliar na classificação da displasia epitelial, propuseram dois modelos de prognóstico para demonstrar a transformação maligna e a recorrência. O modelo um é o sistema de pontuação de seis pontos, em que um ponto é atribuído à presença de cada uma das seis características avaliadas (cristas epiteliais bulbosas ou em forma de gota, hipercromatismo, perda de coesão epitelial, perda de estratificação, mitoses suprabasais, pleomorfismo nuclear). O modelo dois é o sistema de pontuação de dois pontos, onde selecionaram duas características com a melhor concordância entre os avaliadores (perda de coesão epitelial e cristas epiteliais bulbosas/ em forma de gota).

Os cânceres orais são responsáveis por 2% a 4% de todos os cânceres existentes. Os cânceres orais, juntamente com os cânceres de orofaringe, são a sexta neoplasia maligna mais comum em todo o mundo. O carcinoma de células escamosas possui uma predominância maior que 90% de todas as neoplasias malignas que podem acometer a cavidade oral. O carcinoma de células escamosas de boca atinge predominantemente homens, acima de 45 anos de idade, de baixo poder aquisitivo, com exposição aos fatores de risco (tabaco e álcool) e suas lesões apresentam-se clinicamente de forma variadas, como leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasias, úlceras exofíticas e endofíticas. Nas últimas três décadas, a taxa de sobrevida em cinco anos permaneceu em torno de 50%^{28-31,8,23}. Contudo, outros grupos, como pacientes jovens e mulheres também podem apresentar a lesão^{20,27}.

A citoqueratina 10 (CK 10) foi sugerida como marcador de epitélio displásico, podendo ser usada para avaliar a progressão maligna em desordem

orais com potencial de malignização com displasia epitelial. A ausência de sua expressão pode estar associada à presença de displasia epitelial em DOPM. Sua expressão é reduzida à medida que aumentam as alterações estruturais e citológicas no epitélio³².

As citoqueratinas são marcadores da diferenciação de células epiteliais e frequentemente são usadas para determinar a origem do tumor e tipagem celular³³. Quando há presença de displasia epitelial, observa-se ausência da expressão de CK10^{32,34}. Portanto, sua expressão pode ser um indicador do início das alterações que levarão à transformação maligna.

Há poucos estudos sobre a CK10 no LPO³⁵ e nenhum estudo na LLO, assim, acreditamos que a expressão da CK10 seria menor no LLO e nas lesões com displasia do que no LPO^{32,36,37}.

A literatura não apresenta parâmetros para identificar a transformação maligna das lesões, sendo a CK10 uma alternativa, visto que há uma relação inversa entre presença de displasia e expressão da CK10. Há também relação da expressão da CK10 com o tecido ceratinizado, porém além disso sua expressão é reduzida com o aumento das alterações estruturais e citológicas observadas nas áreas displásicas e é totalmente negativa nos carcinomas espinocelulares do lábio³², apesar de poder ter marcação em carcinomas bem diferenciados³⁸.

2. OBJETIVOS

Comparar as características clínicas, histopatológicas e a imunomarcagem para CK10 entre LPO e LLO, em busca de possíveis indicadores para o maior potencial de transformação maligna da LLO.

2.1 Objetivos específicos

- Classificar as lesões levantadas como LPO ou LLO, de acordo com os critérios clínicos e histopatológicos propostos;
- Delinear as características microscópicas das lesões estudadas;
- Investigar a associação entre as variáveis sócio-demográficas, clinicopatológicas e os grupos de lesões;
- Realizar a técnica de imunohistoquímica para a citoqueratina 10 nas lesões estudadas como indicador de agressividade;

- Comparar e avaliar a marcação para a citoqueratina 10 nas lesões estudadas.

3. ARTIGO

3.1 Informações de título e autoria

Journal of Oral Pathology & Medicine

Comparação clínicopatológica e da expressão da Citoqueratina-10 entre Líquen Plano e Lesão Liquenóide Oral.

Milena Duarte Moreira¹, Luanna Canal Pereira¹, Tânia Regina Grão Velloso¹, Letícia Nogueira da Gama-de-Souza¹, Liliana Aparecida Pimenta de Barros¹, Danielle Resende Camisasca¹

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Brasil.

Autor correspondente: Danielle Resende Camisasca

Endereço: Avenida Maruípe 1468, Maruípe, Vitória 29040-090, Brazil

Telefone: 55 27 33357232

Fax: 55 27 33357228

Email: daniellecamisasca@yahoo.com.br

3.2 Resumo

Introdução: A malignização do líquen plano oral tem sido bastante debatida. A citoqueratina-10 é sugerida como marcador de epitélio displásico, podendo ser usada para avaliar a progressão maligna em desordem orais com potencial de malignização. O objetivo do estudo foi comparar as características clínicas, histopatológicas e a imunomarcagem para citoqueratina-10 entre o líquen plano oral e lesão liquenóide oral. **Metodologia:** Estudo longitudinal retrospectivo comparando líquen plano e lesão liquenóide oral a partir de lesões diagnosticadas no Serviço de Anatomia Patológica Bucal, com análise de dados sócio-demográficos, clínicopatológicos e expressão da CK-10. Foram usados os

testes do Qui-Quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney ou t-Student, quando apropriado. Foram considerados significativos os p-valores $<0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 23 líquens planos e 23 lesões liquenoides orais. Houve associação do líquen plano oral com sintomatologia ($p=0,031$). A mucosa jugal foi o sítio mais acometido nos dois grupos, 20 casos (87,0%) no líquen plano, e 16 casos (69,6%) na lesão liquenóide oral. As estrias ($p=0,004$) bilaterais ($p<0,001$) são mais características de líquen plano oral. Houve associação de líquen plano oral com degeneração da camada basal ($p=0,049$), bem como com displasia epitelial leve ($p<0,001$). A imunomarcação para citoqueratina-10 foi semelhante entre os grupos. **Conclusão:** É necessário continuar o acompanhamento dos casos para identificar padrões diferentes de transformação maligna entre os grupos de lesões, bem como comparar com lesões de maior taxa de malignização.

Palavras-chave: Liquen plano bucal, Citoceratinas, Imuno-Histoquímica.

3.3 Introdução

O líquen plano oral (LPO) foi caracterizado clínica e histopatologicamente pela primeira vez em 1978 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e permanece como desordem oral com potencial de malignização na edição atual¹, que não especifica quais critérios devem ser adotados para se considerar LPO ou lesão liquenoide oral (LLO). Não há uniformidade nos critérios adotados para LLO. Em 2003, van der Meij e van der Waal² sugeriram uma modificação nos critérios diagnósticos, e mais recente em 2016, a Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial, sugeriu características adicionais³, como distribuição simétrica multifocal, exocitose linfocítica e ausência de alteração arquitetônica epitelial verrucosa.

Para ser diagnosticado como LPO², a lesão deve preencher todos os critérios clínicos (lesões estriadas, bilaterais e razoavelmente simétricas) e histopatológicos (presença de infiltrado linfocitário em banda, degeneração da camada basal e ausência de displasia). Critérios parcialmente preenchidos, levam ao diagnóstico da LLO (ou seja, uma doença liquenoide atípica). Já a reação liquenoide caracteriza-se por mostrar remissão da lesão após a remoção do fator causal (seja medicamento, restauração de amálgama, ingestão de

determinados alimentos ou outros)². A falta de critérios clínicopatológicos definitivos e sobreposição de características histopatológicas entre LPO e displasia epitelial, são fatores de confundimento¹.

A displasia epitelial é, segundo a maioria dos autores, o fator mais importante para indicar probabilidade de transformação maligna⁴. As lesões que apresentam displasia epitelial oral são comumente classificadas em displasia leve, moderada e severa/grave, com base no grau de atipia citológica e alterações arquiteturais no epitélio^{1,5,6}.

A citoqueratina 10 (CK 10) é um marcador específico de diferenciação terminal dos ceratinócitos, na mucosa oral está presente em áreas ceratinizadas, apresentando um padrão de marcação suprabasal^{7,8}. As citoqueratinas são marcadores da diferenciação de células epiteliais e frequentemente são usadas para determinar a origem do tumor e tipagem celular⁷. Portanto, o padrão de sua expressão pode ser um indicador do início das alterações que levarão à transformação maligna. O grau de displasia epitelial e a imunomarcação da CK10 são inversamente proporcionais, ou seja, quanto mais severa a displasia menor será a imunomarcação⁹.

Há poucos estudos sobre a CK10 no LPO⁸ e nenhum estudo na LLO, assim, acreditamos que a expressão da CK10 seria menor no LLO e nas lesões com displasia do que no LPO.

Pretende-se, dessa forma, comparar as características clínicas, histopatológicas e a imunomarcação para CK10 entre LPO e LLO, em busca de possíveis indicadores para a maior agressividade da LLO.

3.4 Materiais e métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo com dados clínicos e histopatológicos de pacientes encaminhados para diagnóstico de lesões orais na Universidade Federal do Espírito Santo. Foram selecionados casos cujo diagnóstico clínicopatológico foi de LPO e LLO. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o parecer número 2.149.428.

Inicialmente, foram identificadas as lesões diagnosticadas como LPO ou com aspecto liquenoide nos laudos histopatológicos do Serviço de Anatomia Patológica Bucal do Curso de Odontologia da UFES (SAP Bucal – UFES), entre

2009 e 2019. A partir daí, foram analisados a ficha de requisição do exame histopatológico, os prontuários odontológicos dos pacientes, fotos clínicas disponíveis no arquivo de imagens do Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB/UFES) e as consultas de acompanhamento registradas no prontuário do paciente: os dados sócio-demográficos (sexo e idade); hábitos (uso de álcool e cigarro); e clínicos (tipo de biópsia, locais acometidos, tipo de lesão, sintomas, tempo de acompanhamento do diagnóstico à última consulta, recidiva, lesões orais concomitantes (outras lesões de boca presentes no mesmo paciente) foram coletados.

Os critérios de inclusão consistiram de: pacientes adultos (>18 anos) com diagnóstico de LPO e LLO de acordo com os critérios modificados utilizados (critérios clínicos e histopatológicos definidos por van der Meij e van der Waal, considerando LPO na presença de displasia epitelial leve). Os critérios de exclusão consistiram de pacientes com lesões em vermelhão de lábio, pacientes em que as lesões regrediram, casos em que não havia bloco para confecção de lâmina para imuno-histoquímica e casos em que não foi possível definir o diagnóstico de LPO ou LLO.

Para a análise histopatológica, inicialmente foram avaliadas todas as lâminas coradas em hematoxilina e eosina disponíveis para cada caso, por dois observadores (MDM e DRCB), em momentos diferentes. Casos dúbios ou discrepantes foram discutidos até a obtenção de um consenso. Foi realizada análise descritiva de todas as lâminas, avaliando os seguintes parâmetros: presença de infiltrado linfocitário em banda, confinado à porção superficial do tecido conjuntivo; sinais de degeneração hidrópica na camada basal (presente e ausente); displasia epitelial (presente ou ausente), grau de displasia epitelial (leve, moderada, severa). Outras características analisadas foram: hiperplasia epitelial (presente ou ausente), exocitose (presente ou ausente), tipo de ceratinização (ausente, ortoceratina e/ou paraceratina), aquisição da camada granulosa (presente ou ausente), corpos de Civatte (presente ou ausente), crista epitelial em gota (presente ou ausente), intensidade do infiltrado inflamatório (leve, intermediário, forte) .

Para classificação dos casos, foram considerados LPO aqueles que apresentassem na clínica, lesões bilaterais, razoavelmente simétricas e com estrias, e na histopatologia degeneração da basal, infiltrado linfocitário em banda

e displasia ausente ou leve. Na ausência de qualquer uma dessas características em qualquer lâmina, o paciente foi considerado como portador de LLO (não preencheu todos os critérios para LPO). Em geral, realiza-se a biópsia dessas lesões em locais clínicos característicos (padrão reticular).

Na imuno-histoquímica, os cortes foram montados em lâminas de vidro silanizadas, desparafinizadas e reidratadas. A recuperação antigênica foi feita com solução de pH alto – aproximadamente 7,8 - em banho maria a 96 °C por 20 minutos. O bloqueio dos sítios específicos foi feito, primeiro com bloqueador de peroxidase (ScyTek ACA125, Biogen, São Paulo SP, Brasil), e em seguida com bloqueador de proteínas (ScyTek AAA125, Biogen, São Paulo SP, Brasil). Os cortes foram incubados com o anticorpo primário contra CK10 (Cod. PA-32459, Thermo Fisher Scientific - Waltham, Massachusetts, EUA) diluído a 1:100 em uma solução diluidora de anticorpo com componentes redutores de fundo (ScyTek, ATG125, Biogen, São Paulo SP, Brasil). Após a incubação, foram usadas as soluções do sistema de detecção Immunohisto Probe da Advanced Biosystems (Biogen, São Paulo SP, Brasil) reagente conjugado HRP (Biogen, São Paulo SP, Brasil), primeiramente o amplificador, e depois o polímero HRP. Foi feita a imersão em solução reveladora (diaminobenzidina/DAB) diluída, 1 gota do concentrado (ACB03 – ScyTek Laboratories – Logan, USA) em 1ml do diluente (ACU250 – ScyTek Laboratories – Logan, USA). Por fim, os cortes foram desidratados e montados com DPX (Sigma-Aldrich®; Saint Louis, MI).

Todos os cortes foram analisados de forma descritiva em busca de uma marcação citoplasmática acastanhada, o que indica positividade, nas diferentes camadas do epitélio oral. A expressão da CK10 está descrita de acordo com a camada marcada (basal e/ou suprabasal e/ou camada espinhosa e/ou camada superficial). A distribuição da positividade para CK10 também está classificada como focal (positividade esparsa, que não atinge muito ceratinócitos) ou difusa, representada por positividade sobre um campo contínuo do epitélio ou ainda em colunas.

Para a análise semi-quantitativa, a imunorreatividade dos anticorpos foi graduada da seguinte forma: 0 - sem expressão; 1 - $\leq 5\%$ de células positivas; 2 - 5% a $\leq 50\%$ de células positivas; 3 - $> 50\%$ a $\leq 75\%$ de células positivas; 4 - $> 75\%$ de células positivas¹⁰.

Para a análise quantitativa, foram feitas capturas de três campos da área

mais marcada (hot spot) da lâmina, utilizando microscópio Olympus DP73 (Califórnia, EUA) e programa de imagens Olympus Standard cellSens (Califórnia, EUA), com a objetiva 40x. Essas imagens foram importadas para o programa Image J® (domínio público, disponível em: <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>) e aplicado o plugin “Segmentation: Color Deconvolution” com o vetor HDAB. As configurações do DAB foram realizadas para marcação positiva com a ferramenta “Adjust: Threshold” e as análises foram concluídas com a ferramenta “Measure”. Por fim, os dados armazenados no programa Microsoft Excel e uma média das três medidas será obtida.

Os dados foram coletados e armazenados em Excel (Microsoft Office) e transferidos para o programa Jamovi (O projeto jamovi (2021) (Versão 2.3.28) [Software de Computador]. (Disponível em <https://www.jamovi.org>, Sydney, Austrália) e submetidas as análises descritivas por meio de médias, medianas e proporções, conforme a natureza das variáveis, bem como as análises de associação entre as variáveis estudadas e os grupos de lesões, usando o teste do Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher para dados qualitativos nominais, Mann Whitney para qualitativos ordinais e t de Student ou Mann-Whitney para quantitativos. Foi considerado o nível de significância de $p < 0,05$.

3.5 Resultados

Inicialmente foram coletadas informações de 52 pacientes que receberam diagnóstico de LPO ou de doenças com aspecto liquenoide. Foram excluídos 6 (11,5%) casos por falta de dados clínicos para classificação. Com a aplicação dos critérios diagnósticos, foram identificados 23 casos de cada lesão.

A maioria dos pacientes com LPO eram mulheres ($n=19$, 82,6%), com idade entre 26 a 76 anos (média $53,3 \pm 13,0$ anos) e os homens entre 49 e 79 anos (média $58,0 \pm 15,3$ anos). Na maioria dos casos não houve histórico de câncer na família (Tabela 1).

A sintomatologia quando relatada foi descrita como ardência e dor ($n=14$, 60,9%). O sítio de maior acometimento foi a mucosa jugal ($n=20$, 87%), bilateralmente ($n=23$, 100%) (Figura 1) (Tabela 2). Além disso, a maioria dos pacientes não apresentava lesões concomitantes ($n=13$, 56,5%). A média do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de $49,3 \pm 31,1$.

Em relação aos subtipos associados, foi possível observar que um mesmo paciente foi acometido por mais de um subtipo. O padrão reticular, estava presente em todos os casos. A maioria das biópsias realizadas foram incisionais (n=10, 43,5%).

Na análise histopatológica, a hiperplasia epitelial, exocitose e camada granulosa estavam presentes na maioria dos pacientes (n=13, 56,5%; n=19, 82,6% e n=14, 60,9% respectivamente). A degeneração da camada basal foi uma característica marcante (n=23, 100%), assim como a presença do infiltrado inflamatório (n=23, 100%). A intensidade do infiltrado inflamatório foi predominantemente intermediária (n=15, 65,2%).

A maioria dos pacientes apresentaram displasia epitelial (n=20, 87%), principalmente de grau leve (n=19, 82,6%). A crista em gota estava presente em 16 casos (69,6%). A incontinência pigmentar e corpos de civatte estavam ausentes na maioria dos casos (n=17, 73,9% e n=13, 56,5%, respectivamente). A paraceratinização do epitélio foi a mais comumente encontrada (n=13, 56,5%) (Tabela 3).

Na imuno-histoquímica, só foi possível realizar a reação em 19 casos, todos os casos apresentaram expressão positiva da CK10 (n=19, 100%), a camada que apresentou uma maior marcação foi a camada espinhosa (n=17, 89,5%). A distribuição da marcação do tipo difusa (n=14, 73,7%) e contínua (n=12, 63,2%) foram as mais frequentes. A intensidade de marcação foi forte na maioria dos casos (n=9, 47,4%) (Tabela 4).

Na análise semiquantitativa da marcação imuno-histoquímica para CK10, 7 casos apresentaram mais de 75% de células positivas (36,8%). Na análise quantitativa foi observado uma média de 184.605 ± 38.6 de imunoexpressão da CK10 em uma área de 3.145.728. Com máxima de 242.634 e mínimo de 115.934.

Já no LLO, a maioria eram mulheres (n=15, 65,2% $\pm$ 6.1) e muitos pacientes apresentaram histórico de câncer na família (n=6, 26,1%). Idade média de 56,2 $\pm$ 12.1 anos, variando de 31 a 80 anos. Os sintomas relatados foram dor e ardência, sendo que a maioria estava sem sintomas (n=10, 43,5%).

As LLO se manifestaram em maior número na mucosa jugal (n=16, 69,6%), seguido da gengiva e língua. Havia simetria e bilateralidade em 9 casos (39,1%), com lesões em forma de estrias predominando (n=15, 65,2%) (Tabela

2). Houve poucos casos de lesões concomitantes (n=2, 8,7%) e recidiva (n=1, 4,3%). A maioria das biópsias foram incisoriais (n=9, 39,1%). A média do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 42.7 ± 36.0 meses.

O infiltrado inflamatório foi classificado como intermediário na maioria dos casos (n= 16, 69,6%) (Tabela 3). Havia displasia epitelial na maioria dos casos (n=20, 87,0%), graduada como moderada (n= 10, 43,5%). A degeneração da camada basal foi uma característica marcante (n= 18, 78,3%), assim como o corpo de Civatte (n= 13, 56,5%). O epitélio hiperplásico estava presente na maioria dos casos (n=16, 69,6%) e a crista em gota foi observada em 15 casos (65,2%).

A exocitose (n=19, 82,6%) e a camada granulosa (n=17, 73,9%) estavam presentes na maioria dos pacientes. Enquanto a incontinência pigmentar estava ausente na maioria dos casos (n=14, 60,9%). Em 9 casos foram observados a presença de ortoceratina e paraceratina (39,1%) (Tabela 3).

Em relação a imuno-histoquímica, só foi possível realizar a reação em 17 casos, todos os casos apresentaram expressão positiva da CK10 (n=17, 100%), a camada que apresentou uma maior marcação foi a camada espinhosa (n=17, 100%). A distribuição da marcação difusa (n=16, 94,1%) e contínua (n=15, 88,2%) foram as mais frequentes. A intensidade de marcação foi predominantemente moderada (n=12, 70,6%) (Tabela 4).

Na análise semiquantitativa da marcação da CK10, 7 casos apresentaram entre 50% e 75% de células positivas e 7 mais de 75% de células positivas (41,2%). Na análise qualitativa foi observado uma média de 186.166 ± 28.4 de imunoexpressão da CK10 em uma área de 3.145.728. Com máxima de 232.799 e mínimo de 127.130.

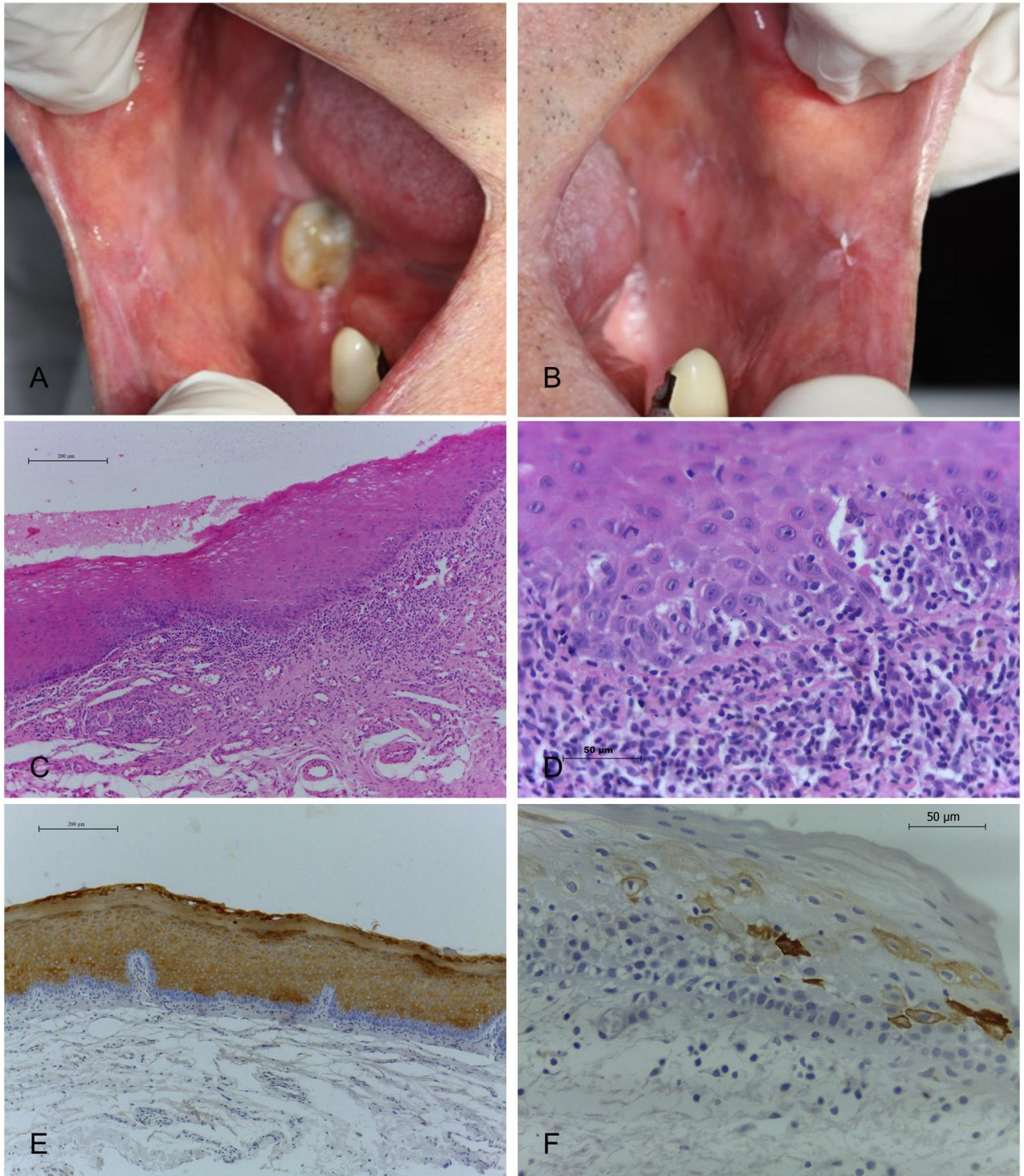


Figura 1: Características clínicas, histopatológicas e imunoexpressão da CK10.

Clínicas e histopatológicas do líquen plano oral: apresentando lesões reticulares em comissura, estendendo-se para mucosa jugal direita (A) e esquerda (B). Infiltrado linfocitário inflamatório em faixa (C), presença de degeneração da camada basal e displasia epitelial (D), linfócitos podem ser observados no tecido conjuntivo. Imunoexpressão da citoqueratina-10: líquen plano oral com imunomarcação presente em todas as camadas do epitélio, exceto na camada basal (E) e lesão liquenoide oral com imunomarcação apenas nas camadas intermediárias (espinhosa e parabasal) (F).

Tabela 1: Investigação da associação entre as variáveis sócio-demográficas nos dois grupos de estudo, líquen plano oral (LPO) e lesão liquenoide oral (LLO).

		LPO		LLO		p-valor
Variável	Categoria	N	%	N	%	<0,05
Sexo	Feminino	19	82,6%	15	65,2%	0,314
	Masculino	4	17,4%	8	34,8%	
Tabaco	Sim	1	4,3%	1	4,3%	1,000
	Não	13	56,5%	8	34,8%	
	Ex	2	8,7%	2	8,7%	
	NI	7	30,5%	12	52,2%	
Etilista	Sim	0	0%	0	0%	1,000
	Não	15	65,2%	11	47,8%	
	Ex	1	4,3%	0	0%	
	NI	7	30,5%	12	52,2%	
Câncer na família	Sim	3	13%	6	26,1%	0,115
	Não	11	47,8%	5	21,7%	
	NI	9	39,2%	12	52,2%	

LPO: Líquen Plano Oral; LLO: Lesão Liquenoide Oral; NI: Não Informado.

Tabela 2: Investigação da associação entre as variáveis clínicas, nos dois grupos de estudo, líquen plano oral (LPO) e lesão liquenoide oral (LLO).

		LPO		LLO		p-valor
Variável	Categoria	N	%	N	%	<0,05
Placa	Presente	18	78,3%	14	60,9%	0,200
	Ausente	5	21,7%	9	39,1%	
Estrias	Presente	23	100%	15	65,2%	0,004
	Ausente	0	0%	8	34,8%	
Erosão	Presente	8	34,8%	11	47,8%	0,369
	Ausente	15	65,2%	12	52,2%	
Outras lesões	Sim	3	13%	4	17,4%	1,000
	Não	20	87%	19	82,6%	
Lesão bilateral	Presente	23	100%	9	39,1%	<0,001
	Ausente	0	0%	14	60,9%	

Mucosa jugal acometida	Sim	20	87%	16	69,5%	0,284
	Não	3	13%	7	30,5%	
Lingua	Sim	6	26,1%	4	17,4%	0,722
	Não	17	73,9%	19	82,6%	
Gengiva	Sim	7	30,5%	5	21,7%	0,502
	Não	16	69,5%	18	78,3%	
Outros sítios	Sim	9	39,1%	7	30,5%	0,536
	Não	14	60,9%	16	69,5%	
Coloração	Branca	13	56,5%	12	52,2%	0,657
	Branca e vermelha	7	30,5%	8	34,8%	
	Branca e outra	0	0%	2	8,7%	
	NI	3	13%	1	4,3%	
Superfície	Lisa	10	43,5%	8	34,8%	1,000
	Irregular	8	34,8%	7	30,5%	
	Lisa e irregular	1	4,3%	1	4,3%	
	NI	4	17,4%	7	30,5%	
Tipo de biópsia	Incisional	10	43,5%	9	39,1%	0,098
	Excisional	0	0%	4	17,4%	
	Incisional e excisional	1	4,3%	0	0%	
	NI	12	52,2%	10	43,5%	
Sintomatologia	Presente	14	60,9%	6	26,1%	0,031
	Ausente	5	21,7%	10	43,5%	
	NI	4	17,4%	7	30,4%	
Recidiva	Sim	3	13%	1	4,3%	0,303
	Não	6	26,1%	9	39,1%	
	NI	14	60,9%	13	56,5%	
Lesão concomitante	Sim	1	4,3%	2	8,7%	0,550
	Não	13	56,5%	8	34,8%	
	NI	9	39,1%	13	56,5%	

LPO: Líquen Plano Oral; LLO: Lesão Liquenoide Oral; NI: Não Informado. Em negrito estão os valores estatisticamente significativos.

Tabela 3: Investigação da associação entre as variáveis histopatológicas nos dois grupos de estudo, líquen plano oral (LPO) e lesão liquenoide oral (LLO).

		LPO		LLO		p-valor
Variável	Categoria	N	%	N	%	<0,05
Incontinência pigmentar	Presente	6	26,1%	9	39,1%	0,345
	Ausente	17	73,9%	14	60,9%	
Hiperplasia epitelial	Sim	13	56,5%	16	69,6%	0,677
	Não	3	13%	2	8,7%	
	Hiperplasia e Atrofia	7	30,5%	5	21,7%	
Presença de exocitose	Sim	19	82,6%	19	82,6%	1,000
	Não	4	17,4%	4	17,4%	
Presença de ceratinização	Ortoceratina	5	21,7%	6	26,1%	0,298
	Paraceratina	13	56,5%	8	34,8%	
	Orto e para	5	21,7%	9	39,1%	
Camada granulosa	Presente	14	60,9%	17	73,9%	0,345
	Ausente	9	39,1%	6	26,1%	
Degeneração da camada basal	Sim	23	100%	18	78,3%	0,049
	Não	0	0%	5	21,7%	
Infiltrado inflamatório	Presente	23	100%	22	95,7%	1,000
	Ausente	0	0%	1	4,3%	
Intensidade do infiltrado inflamatório	Leve	3	13%	3	13%	0,426*
	Intermediário	15	65,2%	16	69,6%	
	Forte	5	21,7%	3	13%	
Displasia epitelial	Presente	20	87%	20	87%	1,000
	Ausente	3	13%	3	13%	
Grau de displasia epitelial	Ausente e Leve	23	100%	12	52,2%	<0,001
	Moderada e Severa	0	0%	11	47,8%	
Corpos de civatte	Presente	10	43,5%	13	56,5%	0,376
	Ausente	13	56,5%	10	43,5%	
Crista em gota	Presente	16	69,6%	15	65,2%	0,753
	Ausente	7	30,4%	8	34,8%	

LPO: Líquen Plano Oral; LLO: Lesão Liquenoide Oral. Em negrito estão os valores estatisticamente significativos.

Tabela 4: Investigação da associação entre as variáveis imunohistoquímicas, nos dois grupos de estudo, líquen plano oral (LPO) e lesão liquenoide oral (LLO).

		LPO		LLO		p-valor
Variável	Categoria	N	%	N	%	<0,05
Expressão	Presente	19	100%	17	100%	
Camada marcada	Superficial, espinhosa e parabasal	13	68,4%	13	76,4%	0,722
	Superficial e espinhosa	3	15,8%	2	11,8%	
	Espinhosa	0	0%	1	5,9%	
	Espinhosa e parabasal	1	5,3%	1	5,9%	
	Parabasal	2	10,5%	0	0%	
Distribuição da positividade	Focal	5	26,3%	1	5,9%	0,182
	Difusa	14	73,7%	16	94,1%	
Representação da positividade	Contínuo	12	63,2%	15	88,2%	0,128
	Colunas	0	0	0	0%	
	Descontínuo	7	36,8%	2	11,8%	
Intensidade da marcação	Leve	4	21%	1	5,9%	0,553*
	Moderado	6	31,6%	12	70,6%	
	Severo	9	47,4%	4	23,5%	
Semiquantitativo	Sem expressão	0	0%	0	0%	0,171
	<5% de células positivas	4	21%	0	0%	
	5 a 50% de células positivas	3	15,8%	3	17,6%	
	50% a 75% de células positivas	5	26,3%	7	41,2%	

LPO: Líquen Plano Oral; LLO: Lesão Liquenoide Oral.

- ANÁLISE COMPARATIVA

Houve associação entre o LPO e a presença de sintomatologia (n=14, 60,9%) (p=0,031) (Tabela 2).

O padrão reticular, presente em todos os casos, estava associado ao LPO

($p=0,004$). Os sítios mais acometidos foram a mucosa jugal, gengiva e língua. Entretanto não apresentaram diferença, pois o LPO apresentou-se em mucosa jugal em quase todos os casos ($n=20$, 87%), bem como LLO ($n=16$, 69,6%). Lesões bilaterais e de forma simétrica, revelaram associação com LPO ($p<0,001$) (Tabela 2).

Houve associação da degeneração da camada basal ($p=0,049$) com as lesões de LPO ($n=23$, 100%). E também houve associação ($p<0,001$) entre o grau de displasia epitelial, principalmente leve, com LPO ($n=19$, 82,6%) (Tabela 3).

3.6 Discussão

Há grande debate sobre os critérios clínicos e histopatológicos para diferenciação entre LPO e LLO³. A OMS afirma que a displasia epitelial é um critério de exclusão para LPO, contudo, ao mesmo tempo, considera que há sobreposição de características histopatológicas entre LPO e displasia epitelial. Portanto, na presente pesquisa, os autores tomaram a decisão de manter os casos de displasia epitelial leve como LPO, com base em outros estudos¹¹, e investigar se haveria algum fator que pudesse estar mais relacionado a alguma das lesões, justificando a comprovada¹² diferença na taxa de transformação maligna entre elas.

Os casos foram avaliados em relação ao tipo de lesão. A presença do padrão reticular, associado ou não a outro subtipo, presente em todos os casos, estava associada ao LPO ($p=0,004$), assim como a degeneração da camada basal ($p=0,049$). Ambos são critérios para o diagnóstico de LPO, o que explica a associação, contudo, podem ser encontradas também nas LLO (Tabela 2 e 3, respectivamente).

No LPO foi observado maior presença de sintomatologia, variando entre dor e ardência (60,9%). Em alguns estudos foi observado que a sintomatologia foi mais frequente no LPO do que no LLO^{11,13}. Em outro estudo, foi relatada a presença de sintomatologia em todos os pacientes, porém todos os casos eram LPO, não havia sido feita distinção entre LLO e LPO¹⁴. Entretanto, Gupta e Jawanda¹⁵, em 2015, se referiram ao LPO como lesões assintomáticas. Em geral, clinicamente, a dor ou ardência podem ser observadas no subtipo erosivo do LPO. Sendo a sintomatologia, mais comum em casos de LPO erosivo, deve-

se sempre estar atento a esses casos.

Alguns autores consideram a LLO como um grupo de doenças, como reação liquenoide (associado a materiais restauradores dentários e medicamentos sistêmicos) e a doença do enxerto contra o hospedeiro¹⁶. Já no presente estudo, a lesão liquenoide é considerada uma doença à parte, excluindo causas definidas do aspecto liquenoide, podendo ser considerada como um líquen plano atípico, assim como a OMS, que em 2022, finalmente listou a lesão liquenoide como uma desordem oral com potencial de malignização¹.

A presença de características histopatológicas de atipia epitelial, provavelmente reativa ao infiltrado inflamatório intenso associado ao líquen plano oral, pode dificultar a classificação do grau de displasia epitelial^{9,17,18}. Principalmente nos casos de displasia leve, em que as alterações estão confinadas ao terço inferior do epitélio, onde são observadas as alterações epiteliais no LPO¹⁹. Por isso a displasia de grau leve é frequentemente observada em pacientes com LPO, e não indicam necessariamente a possibilidade de transformação maligna⁸. No presente estudo, observou-se que todos os pacientes com LPO apresentaram displasia de grau leve ou ausente (100%). Assim como nos estudos de Jacques (2009)⁸ e Odukoya (1985)²⁰, que encontraram alterações displásicas de grau leve no LPO em 42,3% e 57%, respectivamente. Quando agrupados em displasia ausente e leve vs. moderada e severa, foi observada associação das displasias mais graves com LLO na presente pesquisa.

A displasia epitelial foi definida como critério de exclusão para o diagnóstico de LPO por alguns autores^{1,2,21}. Souza et al., 2009²² acreditam que a displasia liquenóide (terminologia não recomendada atualmente) representaria a lesão com verdadeiro potencial de malignização e não o líquen plano oral, pois alterações no padrão normal de maturação das células epiteliais estão fortemente associadas com lesões que evoluem para malignidade. Além disso, estudos recentes mostram que o LPO também maligniza (revisão sistemática), Gonzalez-Moles et al. 2021¹⁹ acreditam que a displasia epitelial como critério para excluir o diagnóstico de LPO acabou resultando em classificações incorretas de casos mais graves de LPO, levando a subestimação do seu potencial para transformação maligna. Sendo que a presença do infiltrado inflamatório foi

proposta como um dos fatores que participam do mecanismo de transformação maligna¹⁸. E no presente estudo o infiltrado inflamatório estava presente em todos os casos de LPO, sendo critério de diagnóstico para essa desordem.

Atualmente, a displasia epitelial é o principal indicador para avaliação do risco de progressão para câncer a partir de uma desordem oral com potencial de malignização¹⁹ e pode ser considerada como uma etapa intermediária na evolução do LPO e demais DOPM para o carcinoma de células escamosas²³, portanto, não deveria ser considerada critério de exclusão no LPO, pois estaria diminuindo artificialmente a taxa de transformação maligna do LPO.

A CK10 apresenta uma imunomarcagem citoplasmática em células epiteliais, a sua expressão está presente na maioria das camadas epiteliais, exceto na camada basal^{8,24,25}. A camada basal é marcada pela presença de células tronco, ou seja, células imaturas, onde não há ceratinócitos e por isso ela não apresenta imunomarcagem da CK10. Corroborando com os achados em nosso estudo, Jacques et al, 2009⁸ observaram expressão negativa de CK10 na camada basal de todos os casos, conforme esperado. A presença da CK10 nas camadas intermediárias do epitélio suporta a ideia de que está ocorrendo um processo de queratinização alterado⁹. Corroborando com o achado em nosso estudo, em que a marcação da CK10 é maior na camada espinhosa, tanto no LPO quanto no LLO.

A ausência ou diminuição de expressão de CK10 está associada à presença de displasia epitelial em desordens orais com potencial de malignização^{9,26}. A CK10 pode ser utilizada como um indicador de áreas epiteliais displásicas e que pode também ser usado para acompanhar a progressão maligna de pacientes com desordens orais com potencial de malignização que apresentam displasia. Pois sua expressão é reduzida com o aumento das alterações estruturais e citológicas observadas nas áreas displásicas e é totalmente negativa nos carcinomas espinocelulares do lábio⁹, apesar de poder ter marcação em carcinomas bem diferenciados²⁷.

Boricic et al., 2022¹⁰ observaram que a expressão de CK10 diminuiu em carcinoma de células escamosas de laringe em comparação com lesões benignas. A expressão de CK10 foi observada em 90% dos casos de displasia epitelial laríngea de grau leve, e notaram que a expressão de CK10 foi menor nas lesões com maior potencial maligno. Bloor et al., 2001²⁷ observaram a expressão

da CK10 em displasia epitelial oral leve, enquanto na displasia grave a expressão da CK10 foi perdida. Depondt et al., 1999²⁸ observaram uma associação entre a expressão da CK10 e o tamanho menor de carcinoma de células escamosas de mucosa oral e faringe.

O presente estudo, no entanto, apresentou limitações que influenciaram nos resultados. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados de informações registradas previamente, o que acabou resultando na ausência de algumas informações. E a realização da imunohistoquímica foi prejudicada pelo fato dos blocos das biópsias correspondentes aos casos incluídos, nem sempre apresentarem material suficiente para confeccionar as lâminas para análise. A comparação entre estudos é dificultada em razão da adoção de diferentes critérios para definição da lesão liquenoide oral.

3.7 Conclusão

O LPO e LLO podem ser diferenciados a partir das características clínicas e histopatológicas. O padrão reticular, presente em todos os casos, estava associado ao LPO. Os sítios mais acometidos foram a mucosa jugal, gengiva e língua. Entretanto não apresentaram diferença, pois o LPO apresentou-se em mucosa jugal em quase todos os casos, bem como LLO. Lesões bilaterais e de forma simétrica, revelaram associação com LPO. Houve associação da degeneração da camada basal com as lesões de LPO. E também entre o grau de displasia epitelial, principalmente leve, com LPO. A expressão de CK10 em amostras de LPO e LLO é semelhante e houve mais displasia grave e severa na LLO, devido aos critérios. É necessário continuar o acompanhamento dos casos para identificar padrões diferentes de transformação maligna entre os grupos de lesões, bem como comparar as lesões estudadas com DOPM com maior potencial de transformação maligna.

3.8 Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses em relação à publicação deste artigo

3.9 Agradecimentos

Agradecemos profundamente à Pró-Reitoria de Extensão (Proex/UFES), ao

Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB/UFES) e ao Serviço de Anatomia Patológica Oral (Serviço de Anatomia Patológica Bucal – SAP Bucal/UFES), pelo apoio nossos projetos. Os autores agradecem ao Laboratório Multiusuário de Histotécnica (CCS/UFES), pelo apoio prestado no processamento histológico.

3.10 Fonte de financiamento

Este trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Espírito Santo - Brasil (FAPES).

REFERÊNCIAS

1. Muller, S., Tilakaratne W.M. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol.* 2022;16:54-62.
2. van der Meij, E.H, van der Waal, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.*, 2003;32:507-12.
3. Cheng, Y. L. et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122:332-54.
4. Shue-sang, H. et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *Journal of oral pathology & medicine.* 2007;36:25-29.
5. Mello, F. W. et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47:633-40.
6. Abati, S. et al. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17.
7. Boisnic, S. et al. Alteration of cytokeratin expression. in oral lichen planus. *ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL ORAL RADIOL ENDOD.* 1995;79:207-15.
8. Jacques, C. M. C. et al. Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. *Journal of Oral Science.* 2009;51:355-65.

9. Garcia, N. G.; Oliveira, D. T.; Lauris, J. R. P.; Domingues, M. A. C.; Minicucci E. M.; Soares, C. T. Loss of cytokeratin 10 indicates malignant transformation in actinic cheilitis. *Clin Oral Investig.* 2016;20:745-52.
10. Boricic, N.; Boricic, I.; Soldatovic, I.; Milovanovic, J.; Trivic, A.; Terzic, T. Utility of CK8, CK10, CK13, and CK17 in Differential Diagnostics of Benign Lesions, Laryngeal Dysplasia, and Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Diagnostics (Basel).* 2022;12.
11. Aguirre-Urizar, J. M. et al. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25:554-62.
12. Iocca, O. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head & Neck,* 2019;1-17.
13. Adamo, D. et al. Psychological profiles in patients with symptomatic reticular forms of oral lichen planus: A prospective cohort study. *J Oral Pathol Med.* 2017;46:810-16.
14. Larsen, K. R.; Johansen, J. D.; Reibel, J.; Zachariae, C.; Rosing, K.; Pedersen, A. M. L. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health.* 2017;17.
15. Gupta, S.; Jawanda, M. K. Oral lichen planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol.* 2015;60:222-29.
16. Fitzpatrick, S. G. et al. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145:45-56.
17. Flores-Hidalgo, A.; Murrah, V.; Fedoriw, Y.; Padilla R. J. Relationship of infiltrating intraepithelial T lymphocytes in the diagnosis of oral lichen planus versus oral epithelial dysplasia: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127:123-35.
18. Farah C. S.; Fox, S.; Shearston K.; Newman, L.; Babic, S.; Vacher, M. Lichenoid dysplasia is not a distinct pathological entity. *Oral Oncol.* 2021;119.
19. González-Moles, M. A. et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med Oral Patol Oral Cir*

- Bucal. 2021;26:541-48.
20. Odukoya, O.; Gallagher, G.; Shklar, G. A histologic study of epithelial dysplasia in oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 1985;121:1132-36.
 21. Krutchkoff, D. J.; Eisenberg, E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60:308-15.
 22. Sousa, F. A. C. G. et al. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: dificuldades diagnósticas. *Braz. j. otorhinolaryngol.* 2009;75.
 23. Zhang, S.; Deng, Y.; Ji, T.; Wang, Y.; Liu, W. Overestimated risk of transformation in oral lichen planus: In reply with emphasis on natural history of proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol.* 2023;136.
 24. Kobayashi, T. et al. Keratin 10-positive orthokeratotic dysplasia: a new leukoplakia-type precancerous entity of the oral mucosa. *Histopathology.* 2012;61:910-20.
 25. Vaidya, M.; Dmello, C.; Mogre, S. Utility of Keratins as Biomarkers for Human Oral Precancer and Cancer. *Life (Basel).* 2022;12.
 26. Fillies, T.; Jogschies, M.; Kleinheinz, J.; Brandt, B.; Joos, U.; Buerger, H. Cytokeratin alteration in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2007;18:639-43.
 27. Bloor, B.; Seddon, S.; Morgan, P. Gene expression of differentiation-specific keratins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2001;37:251-61.
 28. Depondt, J.; Shabana, A. H.; Sawaf, H.; Gehanno, P.; Forest, N. Cytokeratin alterations as diagnostic and prognostic markers of oral and pharyngeal carcinomas. A prospective study. *Eur. J. Oral Sci.* 1999;107:442-54.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A classificação de van der Meij e van der Waal de 2003 é a mais utilizada para diagnosticar e diferenciar LPO e LLO, semelhante ao que a OMS considera. Porém nessa classificação, a displasia epitelial é critério de exclusão para os casos de LPO. Os autores do presente trabalho não concordam com tal critério, pois, como mostram alguns estudos, quando se exclui a displasia epitelial dos casos com diagnóstico de LPO, a taxa de malignização do LPO diminui

artificialmente. A OMS traz que a presença de displasia epitelial deve ser critério de exclusão para LPO, mas o considera uma desordem oral com potencial de malignização, pois ainda assim apresenta taxa de transformação maligna. Devem ser feitos mais estudos em relação a isso, e também em relação a CK10, já que no presente estudo foi semelhante a imunomarcagem da citoqueratina no LPO e LLO, duas lesões que apresentam realmente muitas semelhanças.

REFERÊNCIAS (referente a introdução geral)

1. Colonia, A.; Vélez, L. F. Liqueen Plano Oral. Revista CES Odontología. Medellín, Colombia. 2011:24:79-86.
2. Payeras, M. R. et al. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. Archives of Oral Biology. Oxford, England. 2013:58:1057-69.
3. van der Waal, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. 2009b:14:310-14.
4. Al-hashimi, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007:103:1-12.
5. Roopshare, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. J Oral Pathol Med. 2010:39:729-34.
6. Muller, S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. Mod Pathol. 2017:30:54-67.
7. Awadallah, M. et al. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018:125:628-36.
8. Torabi, M. et al. Correlation Between Clinical and Histopathologic Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorder and Oral Squamous Cell Carcinoma. Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr. 2021.
9. Netto, J. N. S. et al. Clinical features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an oral pathologist's perspective. Braz. Dent. J. 2022:33.
10. González-Moles, M. A. et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. Med Oral Patol Oral Cir

- Bucal. 2021;26:541-48.
11. Sousa, F. A. et al. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: dificuldades diagnósticas. Braz. j. otorhinolaryngol. 2009;75.
 12. van der Meij, E.H, van der Waal, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med., 2003;32:507-12.
 13. Prabhu, S. R. Oral Potentially Malignant Disorders. Handbook of Oral Pathology and Oral Medicine. 2022.
 14. van der Meij E.H., Mast, H., van der Waal, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow- up study of 192 patients. Oral Oncology. 2007;43:742-8.
 15. Iocca, O. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. Head & Neck, 2019;1-17.
 16. Cheng, Y. L. et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122:332-54.
 17. Muller, S., Tilakaratne W.M. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. Head Neck Pathol. 2022;16:54-62.
 18. van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncology, 2009a;45:317-23.
 19. Reed, S. G. Oral lichenoid lesions and not oral lichen planus have the character for malignant transformation to oral squamous cell carcinoma. J Evid Based Dent Pract. 2008;8:238-39.
 20. Mignogna, M. D. et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? Oral Oncol. 2004;40:120-30.
 21. Shue-sang, H. et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. Journal of oral pathology & medicine. 2007;36:25-29.
 22. Mello, F. W. et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A

- systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018;47:633-40.
23. Abati, S. et al. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.
 24. Kujan, O. et al. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral oncol*. 2006;42:987-93.
 25. Speight P. M.; Khurram S. L.; Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125:612-27.
 26. Barros, E. F. et al. Histological grading systems in actinic cheilitis: literature review. *Arch Health Invest*. 2020;9:582-86.
 27. Mahmood, H. et al. Prediction of malignant transformation and recurrence of oral epithelial dysplasia using architectural and cytological feature specific prognostic models. *Modern Pathology*. 2022.
 28. Reibel, J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: Significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Critical reviews in oral biology and medicine*. 2003;14:47-62.
 29. Bombeccari, G. P. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Edodontics*. 2011;112:328-34.
 30. Wong, T. & Wiesenfeld, D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018;63:91-99.
 31. Dhanuthai, K. et al. Oral cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23:23-29.
 32. Garcia, N. G.; Oliveira, D. T.; Lauris, J. R. P.; Domingues, M. A. C.; Minicucci E. M.; Soares, C. T. Loss of cytokeratin 10 indicates malignant transformation in actinic cheilitis. *Clin Oral Investig*. 2016;20:745-52.
 33. Boisnic, S. et al. Alteration of cytokeratin expression. in oral lichen planus. *ORAL SURG ORAL MED ORAL PATHOL ORAL RADIOL ENDOD*. 1995;79:207-15.
 34. Fillies, T.; Jogschies, M.; Kleinheinz, J.; Brandt, B.; Joos, U.; Buerger, H. Cytokeratin alteration in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep*. 2007;18:639-43.
 35. Jacques, C. M. C. et al. Expression of cytokeratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. *Journal of Oral Science*, 2009;51:355-65.

36. Kobayashi, T. et al. Keratin 10-positive orthokeratotic dysplasia: a new leucoplakia-type precancerous entity of the oral mucosa. *Histopathology*. 2012;61:910-20.
37. Vaidya, M.; Dmello, C.; Mogre, S. Utility of Keratins as Biomarkers for Human Oral Precancer and Cancer. *Life (Basel)*. 2022;12.
38. Bloor, B. K.; Seddon, S. V.; Morgan, P. R. Gene expression of differentiation-specific keratins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2001;37:251-61.

APÊNDICE A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Análise de diferentes sistemas de classificação da displasia epitelial oral e da expressão da citoqueratina-10 em desordens com potencial de malignização e epitélio adjacente a tumores da cavidade oral

Pesquisador: Danielle Resende Camisasca Barroso

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 62902316.1.0000.5071

Instituição Proponente: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.149.428

Apresentação do Projeto:

Análise de diferentes sistemas de classificação da displasia epitelial oral e da expressão da citoqueratina-10 em desordens com potencial de malignização e epitélio adjacente a tumores da cavidade oral. Justificativa da Emenda: O presente trabalho utilizará praticamente a mesma população de estudo do anterior, sendo acrescentados

os carcinomas de células escamosas de boca (peça cirúrgica) para avaliação do epitélio adjacente, bem como refinada a amostra composta por leucoplasias. Contudo, serão avaliados mais dois tipos de classificação de displasia epitelial oral.

Objetivo da Pesquisa:

Classificar as lesões levantadas como líquen plano oral ou lesão liquenoide, de acordo com os critérios clínicos e histopatológicos. Levantar os casos classificados como leucoplasia e que possuam mais de uma biópsia e selecionar aqueles que se encaixem na classificação de leucoplasia verrucosa proliferativa. Levantar os casos classificados como carcinoma de células escamosas bem diferenciado no Serviço de

Anatomia Patológica Bucal da UFES. Comparar os dados sócio-demográficos e clínico-patológicos entre LPO e LLO, bem como com as reações liquenoides, leucoplasias verrucosas proliferativas e os carcinomas de células escamosas de boca bem diferenciados. Realizar a técnica de

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355

Bairro: Santos Dumont

UF: ES

Telefone: (27)3335-7326

Município: VITÓRIA

CEP: 29.043-900

E-mail: cephucam@gmail.com

Continuação do Parecer: 2.149.428

imunohistoquímica para a citoqueratina 10 em todas as lesões estudadas. Comparar a marcação para a citoqueratina 10 nas lesões estudadas. Observar se as características do LPO se assemelham mais às da reação liquenoide, enquanto que as características da LLO se assemelham mais à leucoplasia verrucosa proliferativa e/ou ao carcinoma. Justificativa da Emenda: O presente trabalho utilizará praticamente a mesma população de estudo do anterior, sendo acrescentados

os carcinomas de células escamosas de boca (peça cirúrgica) para avaliação do epitélio adjacente, bem como refinada a amostra composta por leucoplasias. Contudo, serão avaliados mais dois tipos de declassificação de displasia epitelial oral.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Trata-se de um estudo que não envolve intervenção sem risco aos indivíduos estudados. Os benefícios decorrem decorrem da melhor compreensão da patologia estudada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo relevante, que foi elaborado atendendo plenamente a critérios de consistência ética e científica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes e adequadamente redigidos

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou de parecer favorável a emenda apresentada

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_925180 E1.pdf	21/05/2017 08:57:35		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_displasias.pdf	19/05/2017 19:26:19	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1871236.pdf	19/05/2017 19:25:27	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Outros	CEP_318_2011.pdf	19/05/2017 19:24:45	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TSC_Jamille.pdf	19/05/2017 19:22:44	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355

Bairro: Santos Dumont

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7326

CEP: 29.043-900

E-mail: cephucam@gmail.com

UFES - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CASSIANO
ANTÔNIO DE MORAES DA



Continuação do Parecer: 2.149.428

Justificativa de Ausência	TSC_Jamille.pdf	19/05/2017 19:22:44	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Folha de Rosto	FR_Jamille.pdf	19/05/2017 19:14:55	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 30 de Junho de 2017

Assinado por:
Claudio Piras
(Coordenador)

ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Ficha para Coleta de Dados - FORMULÁRIO Nº ____/____

I. Identificação

1.	NOME DO PACIENTE	
2.	SEXO	
3.	RAÇA	
4.	DATA DE NASCIMENTO	
5.	IDADE NO DIAGNÓSTICO	
6.	ESTADO CIVIL	
7.	PROFISSÃO	
8.	ORIGEM	☐ UFES ☐ OUTRAS

II. Anamnese

1.	HÁBITOS 01. Fumante 02. Etilista 03. Nenhum	☐ Atual ☐ Ex Há quanto tempo parou?
2.	TEM ALGUMA DOENÇA SISTÊMICA? Se sim, qual?	☐ Sim ☐ Não ☐ NI
3.	FAZ ALGUM TRATAMENTO DE SAÚDE? Se sim, qual?	☐ Sim ☐ Não ☐ NI

III. Análise clínica

1.	TIPO DE BIÓPSIA 01. Incisional 02. Excisional 03. NI	
2.	SINTOMAS 01. Dor 02. Assintomático 03. NI	Especificar:
3.	TIPO DE LESÃO 01. Mancha 02. Placa 03. Úlcera 04. Nódulo 05. Reticular 06. Erosão	Especificar:
4.	SUPERFÍCIE 01. Lisa 02. Corrugada 03. Rugosa 04. Verrucosa	Especificar:
5.	TAMANHO DA LESÃO	
6.	SÍTIO ACOMETIDO 01. Língua 02. Gengiva 03. Mucosa jugal 04. Regiões extrabuciais 05. Palato duro 06. Palato mole 07. Assoalho 08. Mucosa labial 09. Mucosa alveolar/Fundo de vestibulo	Especificar:
7.	Nº DE LESÕES	
8.	COLORAÇÃO 01. Branca 02. Vermelha 03. Outras	
9.	HIPÓTESE DIAGNÓSTICA	
10.	TEMPO DE EVOLUÇÃO Há quanto tempo percebeu a lesão?	
11.	ACOMPANHAMENTO - PRESENÇA DE RECIDIVA OU NOVAS LESÕES Se sim, quais?	☐ Recidivas ☐ NI ☐ Novas lesões
12.	RECIDIVA OU NOVAS LESÕES EM ÁREAS JÁ TRATADAS?	☐ Sim ☐ Não ☐ NI
13.	TEM LESÕES ORAIS CONCOMITANTES?	☐ Sim ☐ Não Qual(is)?
14.	DATA DO DIAGNÓSTICO	

15.	DATA DO ÚLTIMO ACOMPANHAMENTO (Última consulta)	☐ NI
16.	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	

IV. Análise histopatológica

1.	TIPO DE EPITÉLIO	
2.	PRESENÇA DE HIPERPLASIA EPITELIAL 01. Sim 02. Não	
3.	PRESENÇA DE EXOCITOSE 01. Sim 02. Não	
4.	PRESENÇA DE CERATINIZAÇÃO 01. Ortoceratina 02. Paraceratina 03. Ausente	
5.	PRESENÇA DE CAMADA GRANULOSA 01. Sim 02. Não	
6.	DEGENERAÇÃO DA CAMADA BASAL 01. Sim 02. Não	
7.	PRESENÇA DE DISPLASIA EPITELIAL 01. Sim 02. Não	
8.	GRAU DE DISPLASIA EPITELIAL 01. Leve 02. Moderada 03. Acentuada ou Severa	
9.	INFILTRADO INFLAMATÓRIO 01. Presente 02. Ausente	
10.	DISTRIBUIÇÃO DO INFILTRADO INFLAMATÓRIO 01. Focal 02. Difusa 03. Em forma de banda ou faixa 04. Bem definido 05. Confinado à porção superficial do tecido conjuntivo	
11.	INTENSIDADE DO INFILTRADO INFLAMATÓRIO 01. Leve 02. Moderado 03. Intenso	
12.	CORPOS DE CIVATTE 01. Presente 02. Ausente	
13.	TIPO DE CRISTA EPITELIAL 01. Hiperplásica 02. Ausente 03. Em dente de serra	

V. Análise imuno-histoquímica

1.	EXPRESSÃO DA CK10 01. Presente 02. Ausente	
2.	CAMADA MARCADA	
3.	DISTRIBUIÇÃO DA POSITIVIDADE 01. Focal 02. Difusa	
4.	REPRESENTAÇÃO DA POSITIVIDADE 01. Campo contínuo 02. Colunas	