

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

**LUANNA CANAL PEREIRA**

**LEUCOPLASIA ORAL E LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA:  
ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA**

**VITÓRIA – ES  
2023**

LUANNA CANAL PEREIRA

**LEUCOPLASIA ORAL E LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA:  
ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA**

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

Orientadora: Danielle Resende  
Camisasca Barroso.

VITÓRIA – ES  
2023

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

---

P436l Pereira, Luanna Canal, 1995-  
Leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa:  
análise clínico-patológica e imunohistoquímica / Luanna Canal  
Pereira. - 2023.  
46 f. : il.

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

1. Odontologia. 2. Patologia. 3. Diagnóstico. 4. Boca - Câncer.  
5. Boca - Doenças. I. Barroso, Danielle Resende Camisasca. II.  
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da  
Saúde. III. Título.

CDU: 616.314

---

LUANNA CANAL PEREIRA

**LEUCOPLASIA ORAL E LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA:  
ANÁLISE CLÍNICO-PATOLÓGICA E IMUNOHISTOQUÍMICA**

Pesquisa de Conclusão de Curso apresentado ao programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção de título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danielle Resende Camisasca Barroso

Universidade Federal do Espírito Santo

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liliana Aparecida Pimenta de Barros

Universidade Federal do Espírito Santo



---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Simone de Queiroz Chaves Lourenço

Universidade Federal Fluminense



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

20ª ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

Ata da Sessão de Defesa da Dissertação de Mestrado em Ciências Odontológicas do Centro de Ciências Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, Defesa da Dissertação de Mestrado da aluna Luanna Canal Pereira, candidata ao Grau de Mestre em Ciências Odontológicas. Às 13h30min. do dia 18/12/2023, no Auditório do Instituto de Odontologia da UFES-IOUFES. A Presidente da Comissão Examinadora, Professora Danielle Resende Camisasca Barroso, iniciou a sessão apresentando a comissão constituída, por ela, que é a Orientadora e pelas Professoras Simone de Queiroz Chaves Lourenço(Examinadora Externa)-UFF e Liliana Aparecida Pimenta de Barros(Examinadora Interna)-UFES. A seguir, a presidente passou a palavra a candidata, que, em 30 minutos, apresentou a sua Dissertação intitulada "Leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa: análise comparativa". Finda a apresentação, a presidente passou a palavra aos membros da Comissão para procederem à arguição da candidata. Finda a arguição, a presidente convidou a Comissão para dirigir-se a outra sala reservada, para deliberação. Após a deliberação, a Comissão retornou, e a presidente informou aos presentes que a Dissertação fora APROVADA e que a aluna fará jus ao título de Mestre em Ciências Odontológicas após o depósito do exemplar da Dissertação com as alterações exigidas pela Banca Examinadora no Repositório Institucional/UFES. Logo após, a presidente declarou encerrada a sessão, e eu, Regina Lúcia Sales, lavei a presente ata, que é assinada pelos membros da Comissão Examinadora. Vitória, 18/12/2023.

Prof.ª Dr.ª Danielle Resende Camisasca Barroso (Orientadora) - UFES

Prof.ª Dr.ª Simone de Queiroz Chaves Lourenço(Examinadora Externa) - UFF

Prof.ª Dr.ª Liliana Aparecida Pimenta de Barros(Examinadora Interna) - UFES

**Dedicatória**

*À Deus, minha força e sustento sempre*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, por ser tudo que eu preciso, por me manter de pé e por sonhar sonhos grandiosos para minha vida. Que tudo que eu fizer, seja para honra e glória Dele. E pelo poder do Espírito Santo na minha vida, pela sabedoria e por manter a minha fé!

Agradeço pela intercessão de Nossa Senhora, por nunca me abandonar e por cuidar daquilo que não está ao meu alcance.

Agradeço a minha família, que nunca mediu esforços para me ver feliz.

Ao meu marido, por ser o meu melhor amigo e parceiro de vida, por suportar o processo e me acompanhar de mãos dadas nas dificuldades, sempre acreditando no meu potencial.

À minha mãe, minha melhor amiga, meu grande exemplo de retidão, disciplina e amor, pelo incentivo e por acreditar nos meus sonhos.

Ao meu pai, por todo carinho e dedicação e por acreditar em mim.

Ao meu irmão, pela positividade e pela certeza de que nunca estarei sozinha!

Ao Flocky, meu cachorrinho, pelo olhar generoso de sempre, pela bondade e pela companhia fiel e leal.

À minha orientadora, professora Danielle Resende Camisasca Barroso, pela paciência, humanidade e por todo o conhecimento transmitido.

A Universidade Federal do Espírito Santo e seus colaboradores, pela recepção e trabalho humano e por me permitir a realização desse sonho.

## RESUMO GERAL

**Introdução:** As desordens orais com potencial de malignização (DOPMs) são um grupo lesões orais associadas a risco variável de progressão para carcinoma oral. A leucoplasia oral (LO) é a DOPM mais comum. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é um subtipo da LO com alto risco de progressão para carcinoma. A citoqueratina 10 (CK10) atua para diferenciar epitélio normal do displásico. **Objetivos:** Comparar características sociodemográficas, clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas da CK10 na LO e na LVP e aplicar dois critérios diagnósticos para LVP. **Materiais e métodos:** Foram selecionados casos diagnosticados como LO, LVP, displasia epitelial e hiperqueratose sem e com displasia, do Serviço de Anatomia Patológica Bucal da Universidade Federal do Espírito Santo, em dez anos. Os dados sociodemográficos, clínicopatológicos e imunohistoquímicos foram coletados. Foi considerado significativo p-valor <0,05. **Resultados:** Foram selecionados 51 pacientes (n=32, 62,7% LVP e n=19, 37,3% LO) e 104 lesões (n=76, 73% LVP e n=28, 26,9% LO), sendo 53 lesões submetidas à marcação imunohistoquímica para CK10 (n=40, 75,4% LVP e n=13, 24,5% LO), com o tempo médio de acompanhamento de 13 meses para LO e 27 meses para LVP (p=0,038). Houve predomínio do gênero feminino em ambas, associação entre uso de tabaco e LO (p= 0,007) e presença de recidiva em lesões de LVP (p=0,028). Houve transformação maligna em dois casos de LVP e um de LO. Quase todas as lesões foram positivas para CK10 (n=51, 96,3%). Nenhuma lesão apresentou expressão da CK10 em camada basal. Ao aplicar os critérios para LVP, todos preencheram os critérios de Cerero-Lapiedra et al., 2010 e 19 pacientes preencheram os critérios de Villa et al., 2018. **Conclusões:** O uso de tabaco está associado a LO, porém não à LVP. Os dois critérios aplicados foram úteis, Cerero-Lapiedra et al., 2010 seleciona mais pacientes, fato favorável para melhor acompanhamento da doença. Não houve diferença na expressão da CK10 entre as lesões estudadas.

**Palavras-chave:** Leucoplasia oral. Carcinoma de células escamosas. Citoqueratina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Oral potentially malignant disorders (OPMDs) are a group of oral lesions associated with a variable risk of progression to oral carcinomas. Oral leukoplakia (OL) is the most common OPMD. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a subtype of OL with a high risk of progression to carcinoma. Cytokeratin 10 (CK10) acts to differentiate normal from dysplastic epithelium. **Objectives:** Compare sociodemographic, clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics of CK10 in OL and PVL and apply two diagnostic criteria for PVL. **Materials and methods:** Cases diagnosed as OL, PVL, epithelial dysplasia and hyperkeratosis without and with dysplasia were selected from the Oral Pathological Anatomy Service of the Federal University of Espírito Santo, in ten years. Sociodemographic, clinicopathological and immunohistochemical data were collected. A p-value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant. **Results:** 51 patients (n=32, 62.7% LVP and n=19, 37.3% LO) and 104 lesions (n=76, 73% LVP and n=28, 26.9% LO) were selected, with 53 lesions submitted to immunohistochemical staining for CK10 (n=40, 75.4% LVP and n=13, 24.5% LO), with a mean follow-up of 13 months for LO and 27 months for LVP (p=0.038). There was a predominance of females in both, an association between tobacco use and LO (p= 0.007) and the presence of recurrence in PVL lesions (p=0.028). There was malignant transformation in two cases of PVL and one of LO. Almost all lesions were positive for CK10 (n=51, 96.3%). No lesion showed CK10 expression in the basal layer. When applying the criteria for PVL, all met the criteria of Cerero-Lapiedra et al., 2010 and 19 patients met the criteria of Villa et al., 2018. **Conclusions:** Tobacco use is associated with LO, but not with LVP. The two criteria applied were useful, Cerero-Lapiedra et al., 2010 selects more patients, a favorable fact for better monitoring of the disease. There was no difference in CK10 expression between the lesions studied.

**Keywords:** Oral leukoplakia. Squamous cell carcinoma. Cytokeratin.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>11</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3 ARTIGO</b> .....	<b>15</b>
3.1 Informações de título e autoria.....	15
3.2 Resumo .....	15
3.3 Introdução.....	16
3.4 Materiais e Métodos.....	18
3.5 Resultados e Discussão.....	21
3.5.1 Resultados.....	21
3.5.2 Discussão .....	27
3.6 Conclusões.....	32
3.7 Conflitos de interesse .....	32
3.8 Declaração de financiamento .....	33
3.9 Agradecimentos.....	33
3.10 Referências.....	33
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>39</b>
<b>APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS</b> .....	<b>41</b>
<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA</b> .....	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

As desordens orais com potencial de malignização (DOPMs) são um grupo heterogêneo de lesões orais associadas a um risco variável de progressão para carcinomas orais. A maioria delas podem ser assintomáticas nos estágios iniciais, mas produzem lesões clinicamente visíveis, por isso podem ser detectadas pelos cirurgiões-dentistas em exames bucais de rotina (1).

As DOPMs associadas a fatores genéticos e exposição à fatores de risco (carcinógenos) podem sofrer transformação maligna. A carcinogênese se baseia em uma série de eventos sequenciais, que resultam em perda do equilíbrio entre proto-oncogenes ativados e genes supressores, conduzindo à transformação celular, autonomia e crescimento descontrolado, fazendo com que ocorra a transformação de múltiplos genes. A desregulação desses genes ocasiona mudanças fenotípicas que envolvem desenvolvimento de imortalidade celular, habilidade para invadir tecidos, facilidade para gerar metástase e indução da angiogênese (2,3).

A leucoplasia oral (LO) é a DOPM mais comum. Clinicamente, apresenta-se como uma lesão de placa branca, com risco questionável de evolução para carcinoma. Seu diagnóstico, assim como a maioria das DOPMs, é feito por exclusão de demais lesões que possuem características semelhantes, associando avaliação clínica e histopatológica (1). Essas lesões acometem mais o sexo masculino, são mais comuns entre fumantes e o etilismo também é um fator de risco (4). Também podem ter associação ao papilomavírus humano (HPV), porém, em menor escala, ou ainda, serem idiopáticas. Clinicamente possui duas apresentações: homogênea e não homogênea. As homogêneas são uniformes, planas, finas e com superfície lisa, podendo apresentar fissuras superficiais. As não homogêneas se dividem em três tipos: salpicada (eritroleucoplasia, predominantemente branca, mas também com áreas vermelhas), nodulares (apresentam protuberâncias arredondadas, vermelhas ou brancas) e verrucosas ou exofíticas (aparência da superfície enrugada, ondulada e verrucosa) (5).

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma DOPM, variante clínico- patológica da LO. Clinicamente, no início do desenvolvimento, a lesão é indistinguível da LO. Caracteriza-se como uma placa esbranquiçada homogênea de superfície lisa, com uma hiperqueratose persistente, de crescimento lento e progressivo, que tende a se espalhar e se tornar multifocal, com presença de múltiplas áreas leucoplásicas e, com o tempo, desenvolve áreas verrucosas e exofíticas, mais espessas, em sua superfície. Além disso, possui alta taxa de recorrência e alto risco de progressão ao carcinoma de células escamosas (CCE) (6). São frequentemente encontradas na gengiva, rebordo edêntulo e palato. Enquanto se desenvolvem, as lesões se propagam e tendem a se unir (1).

Em relação às características histopatológicas, ainda não existe uma caracterização patognomônica da lesão de LVP, mas observa-se que pode evoluir para hiperplasia verrucosa, com diferentes graus de displasia epitelial oral (DEO) e, eventualmente, CCE convencional ou carcinoma verrucoso. A etiologia da LVP não é muito clara (7,8), mas sabe-se que o uso de tabaco ou álcool não apresenta um papel primordial no início do desenvolvimento, contrariamente a outros tipos de LO (9). Porém, a exposição a estes fatores altera a estabilidade genética dos ceratinócitos da mucosa oral (10). O papel do HPV no desenvolvimento da LVP ainda é controverso (9). A LVP ocorre predominantemente no sexo feminino e a taxa de malignização das lesões de LVP é elevada, sendo maior ainda nas mulheres (9,10).

A doença foi descrita inicialmente por Hansen et al. (1985) (11), porém outros autores propuseram critérios diagnósticos distintos. Cerero-Lapiedra et al. (2010), dividiram os critérios em maiores e menores para um diagnóstico precoce e objetivo da LVP, analisando variáveis sociodemográficas, clínicas e histopatológicas (12). Carrard et al. (2013), sugeriram uma simplificação, definindo quatro critérios, dentre eles tempo de evolução de pelo menos cinco anos e lesões recidivantes em áreas tratadas (13). Villa et al. (2018), também sugeriram a existência de quatro parâmetros obrigatórios que se baseiam em dados clínicos e histopatológicos (14) e numa revisão recente, Gonzalez-Moles et al. (2021) elaboraram uma nova proposta baseada em um conceito:

A LVP é uma DOPM que se apresenta como placas brancas multifocais e persistentes, que se expandem ao longo da sua evolução e são resistentes ao tratamento. Embora provavelmente se inicie em fases mais precoces, o diagnóstico é realizado na segunda metade da vida dos indivíduos, apresentando um risco elevado de evolução para carcinoma oral (Gonzalez-Moles et al., 2021).

Por meio da análise imunohistoquímica, é possível avaliar o comportamento das citoqueratinas (CKs) em lesões. As CKs são filamentos intermediários presentes no citoesqueleto das células epiteliais (16). Elas são as principais proteínas estruturais (17) e apresentam variações conforme o tipo de célula e tecidos epiteliais e estágios de desenvolvimento, bem como em estados patológicos e alterações no ambiente celular (18,19,20). Elas se dividem em dois grupos: tipo I, ácidas com baixo peso molecular (CK de 9 a 23) e tipo II, básicas com alto peso molecular (CK de 1 a 8) (21,22). Portanto, a citoqueratina 10 (CK10) é um marcador utilizado para diferenciar epitélio normal de um epitélio displásico, pois deixa de ser expressa a medida em que as alterações celulares evoluem para um quadro mais grave, deixando de ser expressa em áreas displásicas. Além disso, sugere-se que ela também pode ser utilizada para avaliação da progressão maligna de DOPMs com DEO (22). Desse modo, a análise imunohistoquímica da expressão das CKs é considerada uma ferramenta útil para identificar tipos de epitélio e tipos celulares dentro de um tecido (23).

Portanto, o objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas, sociodemográficas e histopatológicas da LO e da LVP, aplicar dois dos critérios propostos na literatura para classificar as LVP, o de Cerero-Lapiedra et al. (12) e o de Villa et al. (14) e de forma inédita à luz do conhecimento atual, associar a imunoexpressão da CK10 com a LO e LVP.

## **2 OBJETIVOS**

Comparar características sociodemográficas, clínicas, histopatológicas da LO e da LVP e associar a imunomarcção da CK10 na LO e na LVP.

### 3 ARTIGO

#### 3.1 Informações de título e autoria

International Journal of Dentistry

Leucoplasia oral e leucoplasia verrucosa proliferativa: análise clínico-patológica e imunohistoquímica

Luanna C. Pereira,<sup>1</sup> Milena D. Moreira,<sup>1</sup> Tânia R. Grão-Velloso,<sup>1</sup> Letícia N. da Gama-de-Souza,<sup>1</sup> Líliliana A. P. de Barros,<sup>1</sup> e Danielle R. Camisasca<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), 29047-105, Brasil.

Enviar correspondência para Danielle R. Camisasca, [danielle.barroso@ufes.br](mailto:danielle.barroso@ufes.br) e Luanna C. Pereira, [luannacanal@gmail.com](mailto:luannacanal@gmail.com)

#### 3.2 Resumo

**Introdução:** As desordens orais com potencial de malignização (DOPMs) são um grupo lesões orais associadas a risco variável de progressão para carcinoma oral. A leucoplasia oral (LO) é a DOPM mais comum. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é um subtipo da LO com alto risco de progressão para carcinoma. A citoqueratina 10 (CK10) atua para diferenciar epitélio normal do displásico. **Objetivos:** Comparar características sociodemográficas, clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas da CK10 na LO e na LVP e aplicar dois critérios diagnósticos para LVP. **Materiais e métodos:** Foram selecionados casos diagnosticados como LO, LVP, displasia epitelial e hiperqueratose sem e com displasia, do Serviço de Anatomia Patológica Bucal da Universidade Federal do Espírito Santo, em dez anos. Os dados sociodemográficos, clinicopatológicos e imunohistoquímicos foram coletados. Foi

considerado significativo p-valor <0,05. **Resultados:** Foram selecionados 51 pacientes (n=32, 62,7% LVP e n=19, 37,3% LO) e 104 lesões (n=76, 73% LVP e n=28, 26,9% LO), sendo 53 lesões submetidas à marcação imunohistoquímica para CK10 (n=40, 75,4% LVP e n=13, 24,5% LO), com o tempo médio de acompanhamento de 13 meses para LO e 27 meses para LVP (p=0,038). Houve predomínio do gênero feminino em ambas, associação entre uso de tabaco e LO (p= 0,007) e presença de recidiva em lesões de LVP (p=0,028). Houve transformação maligna em dois casos de LVP e um de LO. Quase todas as lesões foram positivas para CK10 (n=51, 96,3%). Nenhuma lesão apresentou expressão da CK10 em camada basal. Ao aplicar os critérios para LVP, todos preencheram os critérios de Cerero-Lapiedra et al., 2010 e 19 pacientes preencheram os critérios de Villa et al., 2018. **Conclusões:** O uso de tabaco está associado a LO, porém não à LVP. Os dois critérios aplicados foram úteis, Cerero-Lapiedra et al., 2010 seleciona mais pacientes, fato favorável para melhor acompanhamento da doença. Não houve diferença na expressão da CK10 entre as lesões estudadas.

**Palavras-chave:** Leucoplasia oral. Carcinoma de células escamosas. Citoqueratina.

### 3.3 Introdução

As desordens orais com potencial de malignização (DOPMs) são um grupo heterogêneo de lesões orais associadas a um risco variável de progressão para carcinomas orais. A maioria das desordens podem ser assintomáticas nos estágios iniciais, mas produzem lesões clinicamente visíveis, por isso podem ser detectadas pelos cirurgiões-dentistas em exames bucais de rotina [1].

O processo de carcinogênese envolvido na malignização das diferentes DOPMs envolve desenvolvimento de imortalidade celular, habilidade para invadir tecidos, facilidade para gerar metástase e indução da angiogênese, além da presença inicial de uma lesão precursora [2,3].

A leucoplasia oral (LO) é a desordem com potencial de malignização (DOPM) mais comum. Clinicamente se apresenta como uma placa branca, não removível, podendo ser homogênea e não homogênea. O diagnóstico, assim como em outras DOPMs, é feito por meio da exclusão de demais lesões que possuem características semelhantes [1].

A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma DOPM, variante clínico-patológica da LO, multifocal, persistente, de crescimento lento e progressivo, com presença de múltiplas áreas leucoplásicas que, frequentemente, se tornam verrucosas e/ou exofíticas. Além disso, possui alta taxa de recorrência e alto risco de progressão para o carcinoma de células escamosas (CCE) [4]. No início do desenvolvimento, ambas lesões apresentam características clínicas semelhantes, afinal, são placas esbranquiçadas e não removíveis, o que justifica o grande desafio no diagnóstico inicial e na comparação das lesões [4].

A LVP foi descrita pela primeira vez por Hansen et al., 1985, que confiaram na correlação clínica e histopatológica para estabelecer o diagnóstico da doença [5]. Porém, mais tarde, estudos mostraram a necessidade de critérios diagnósticos mais definidos, para que fosse possível obter padronização no diagnóstico. Então, Cerero-Lapiedra et al., 2010 [6], criaram critérios e os dividiram em dois grandes grupos: critérios maiores e menores. Desde então, a LVP tem sido mais estudada e outros critérios para classificá-la vem sendo propostos, como o de Carrard et al., 2013 [7], de Villa et al., 2018 [8] e Gonzales-Moles et al., 2021 [9].

As citoqueratinas (CKs) são filamentos intermediários presentes no citoesqueleto das células epiteliais [10,11] que atuam como uma rede de proteína intracelular e podem variar diante de estados patológicos e alterações no ambiente celular [12,13,14]. A citoqueratina 10 (CK10) é um marcador utilizado para diferenciar epitélio normal do epitélio displásico. Além disso, sugere-se que possa ser utilizada para avaliar a progressão de DOPMs com displasia epitelial oral (DEO) [15]. Desse modo, a análise imunohistoquímica da expressão das CKs é considerada uma ferramenta útil para identificar tipos de epitélio e tipos celulares dentro de um tecido [16].

Como a LVP possui um comportamento mais agressivo que a LO e necessita da aplicação de critérios específicos para seu diagnóstico, são necessários estudos para entender semelhanças e diferenças entre os dois tipos de leucoplasia, compreendendo seu perfil, comportamento e desenvolvimento, a fim de traçar condutas adequadas [4].

O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas, sociodemográficas e histopatológicas da LO e da LVP e associar a imunexpressão da CK10 com a LO e LVP.

### 3.4 Materiais e Métodos

Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com o parecer número 5.951.272 (Anexo 1). Trata-se de um estudo analítico transversal. A partir da seleção de dados clínicos e histopatológicos, foram selecionados casos com diagnóstico inicial de: leucoplasia oral (LO), leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), displasia epitelial oral (DEO) e hiperqueratose sem e com DEO, no período de 2010 a 2019, do Serviço de Anatomia Patológica Bucal da Universidade Federal do Espírito Santo. Após a seleção, a documentação dos pacientes (prontuários únicos, requisições, exames e fotos) e as lâminas processadas com hematoxilina e eosina foram recuperadas para coleta de dados. A última análise dos dados de acompanhamento foi feita em fevereiro de 2023. A análise dos resultados foi feita dividida em dois grupos: por paciente e por lesão, conforme as informações disponíveis.

Como critérios de inclusão da pesquisa estão os pacientes com diagnóstico de LO, LVP, DEO e hiperqueratose sem e com DEO, no período do estudo. Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: pacientes com idade inferior a 18 anos ou com tempo de acompanhamento inferior a três meses, lesões com localização exclusivamente em vermelhão de lábio, casos em que não seja possível definir, a partir dos dados disponíveis, se a lesão representa uma LO ou uma LVP; casos em que não havia lâminas ou blocos disponíveis para estudo histopatológico; casos em que não havia material suficiente para confecção de lâminas para análise

imunohistoquímica.

Em relação aos pacientes do estudo, foram coletados dados sociodemográficos (gênero, idade, uso de tabaco e álcool) e de acompanhamento (sintomas, recidivas, novas lesões e tempo de acompanhamento). Em relação às lesões do estudo, foram avaliados dados clínicos (tipo, superfície, sítio e tamanho da lesão) e histopatológicos (presença de crista em gota, exocitose, ortoceratina, paraceratina, degeneração da camada basal, DEO [1], infiltrado inflamatório e intensidade do infiltrado inflamatório).

A fim de classificar as lesões de LVP, foram aplicados dois critérios diagnósticos: os de Cerero-Lapiedra e colaboradores (2010) [6] e Villa e colaboradores (2018) [8] (Tabela 1). Portanto, como diagnóstico final foram consideradas as lesões: LO e LVP.

Tabela 1: Critérios diagnósticos aplicados para LVP e quantidade de casos obtida.

	Critérios diagnósticos				Total
	Cerero-Lapiedra <i>et al.</i>		Villa <i>et al.</i>		
	n	%	n	%	
Pacientes com LVP	32	100	21	65,6	32
Lesões LVP	76	100	43	56,5	76
Lesões LVP com análise para CK10	40	100	28	70	40

Os critérios de Cerero-Lapiedra *et al.*, 2010 resultaram em mais casos classificados como LVP, sendo que os critérios de Villa *et al.*, 2018, resultaram em onze pacientes a menos. Dessa forma, os casos que preencheram os critérios de Cerero-Lapiedra foram usados como nossa amostra total de LVP.

Foi feito um treinamento entre os observadores, utilizando imagens da literatura e casos de DOPMs do Serviço de Anatomia Patológica Bucal, para fins de padronização das alterações observadas ao microscópio óptico. A análise histopatológica foi feita com todas as lâminas disponíveis referentes aos casos selecionados, coradas com hematoxilina e eosina, do arquivo do Serviço de Anatomia Patológica Bucal da Ufes, que posteriormente foram analisadas descritivamente, por dois observadores (LCP e DRCB), de forma cega, em momentos diferentes, utilizando um microscópio óptico vertical binocular (Leica DM500, Leica Microsystems) nas objetivas de 4x, 10x

e 40x. Casos dúbios ou discrepantes foram discutidos até o advento de um consenso.

Para a reação imunohistoquímica, o corte e a montagem em lâminas silanizadas foi feito no Laboratório de Histotécnicas multiusuários do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CCS-UFES). A reação foi conduzida no Laboratório de Biologia Celular do Desenvolvimento e Tumorigênese, do Departamento de Morfologia, CCS-UFES. Foram feitos cortes microscópios de 3 µm de espessura de parafina correspondentes ao local da biópsia realizada para confirmação diagnóstica de cada grupo de lesões. Os cortes foram montados em lâminas de vidro silanizadas, desparafinizados e reidratados em uma série de soluções de xilol e álcool, seguido por imersão em água destilada e PBS 1x. A recuperação antigênica foi feita com solução de pH alto – aproximadamente 7,8 - em banho maria a 96 °C por 20 minutos. O bloqueio de sítios inespecíficos foi feito com bloqueador de peroxidase (ScyTek ACA125, Biogen, São Paulo SP, Brasil) por 15 minutos, em temperatura ambiente, dentro da câmara escura, seguido pelo bloqueador de proteínas (ScyTek AAA125, Biogen, São Paulo SP, Brasil) por 10 minutos. Os cortes foram incubados durante a noite (12 a 18h) a 4 °C com o anticorpo primário contra CK10 (anticorpo monoclonal de camundongo anti- humano para citoqueratina 10, clone DE-K10), diluído a 1:100 em uma solução diluidora de anticorpo com componentes redutores de fundo (ScyTek, ATG125, Biogen, São Paulo SP, Brasil). Foram feitas lavagens em PBS 1x e foram usadas as soluções pertencentes ao sistema de detecção Immunhistoprobe da Advanced Biosystems (Biogen, São Paulo SP, Brasil) reagente conjugado HRP (Biogen, São Paulo SP, Brasil), primeiramente o amplificador por 15 minutos, seguido por lavagem em tampão PBS 1x e depois o polímero HRP por 15 minutos. Por fim, foi feita a imersão em solução reveladora (diaminobenzidina/DAB) por 1 minuto. As lâminas foram coradas com hematoxilina de Mayer por 15 segundos, os cortes foram desidratados e montados com DPX (Sigma-Aldrich®; Saint Louis, MI).

Todos os cortes para imunohistoquímica foram analisados de forma descritiva em busca de uma marcação acastanhada, revelada pela coloração marrom do DAB, que indica positividade, nas diferentes camadas do epitélio oral. Foram avaliados os

dados: presença de expressão citoplasmática da CK10, camada marcada e representação da expressão (campo contínuo, colunas, em pontos ou nenhuma). Além disso, foi feita a análise semi-quantitativa da expressão da CK10, por dois observadores (LCP e DRC). Para essa análise, todos os cortes disponíveis e marcados foram analisados. Os resultados individuais eram debatidos entre os observadores e, em casos de discrepância, uma média dos escores era calculada. Os dados coletados foram apresentados em escores: 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 e 4 -  $> 75\%$  de células positivas.

Todos os dados foram coletados em ficha própria do estudo (Apêndice A) e armazenados em Excel (Microsoft Office). Para análise estatística, foi utilizado o programa *Jamovi* Versão 1.6. As variáveis foram relacionadas aos diagnósticos (LO e LVP) utilizando o teste do qui-quadrado de Pearson e quando este não teve suas premissas atendidas, se utilizou o Exato de Fisher. Para verificar a distribuição de probabilidade dos dados foi utilizado o teste Shapiro-Wilk. Para dados normais, foi aplicado o teste T de Student e observada a média. Para dados não normais, foi aplicado o teste Mann Whitney e observado a mediana. O nível de significância utilizado em todas as análises foi de 5% (p-valor menor que 0,05).

### 3.5 Resultados e Discussão

#### 3.5.1 Resultados

Inicialmente o estudo contava com 158 casos compatíveis com os diagnósticos estudados. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 30 foram removidos por não ter o tempo mínimo de acompanhamento e 24 por material insuficiente. Ao final, um total de 51 pacientes, 104 lesões com lâminas com coloração de hematoxilina e eosina e 53 lesões com lâminas para análise imunohistoquímica formaram a população do estudo.

Na análise por pacientes, as variáveis sociodemográficas e de acompanhamento foram

relacionadas aos grupos diagnósticos. Dos 51 pacientes, 32 (62,7%) eram LVP e 19 (37,2%) eram LO (Tabela 2).

Tabela 2: Dados sociodemográficos e de acompanhamento dos pacientes em relação aos grupos diagnósticos.

Variável	Categoria	Diagnóstico				p-valor
		LO		LVP		
		n	%	n	%	
<b>Gênero</b>	Masculino	7	36,8	10	31,3	0,682
	Feminino	12	63,2	22	68,8	
<b>Fumante</b>	Sim	15	83,3	13	41,9	<b>0,007</b>
	Não	3	16,7	18	58,1	
<b>Etilista</b>	Sim	11	61,1	11	35,5	0,082
	Não	7	38,9	20	64,5	
<b>Sintomas</b>	Sim	7	58,3	10	47,6	0,721
	Não	5	41,7	11	52,4	
<b>Recidiva</b>	Sim	2	18,2	13	61,9	<b>0,028</b>
	Não	9	81,8	8	38,1	
<b>Novas lesões</b>	Sim	0	0	1	5	1,000
	Não	11	100	19	95	

Sintomas encontrados: dor e ardência. Houveram dados não informados em algumas variáveis.

A idade dos pacientes com LO variou de 37 a 81 anos, com média de  $55,4 \pm 13,2$  anos. A idade dos pacientes com LVP variou de 33 a 90 anos, com média de  $60,5 \pm 12,9$  anos. Não houve diferença entre os grupos ( $p=0,180$  – teste t de Student).

O tempo de acompanhamento de pacientes com LO variou de 3 a 99 meses, com mediana de 13 meses. O tempo de acompanhamento de pacientes com LVP variou de 6 a 118 meses, com mediana de 27 meses. Houve diferença entre os grupos ( $p=0,038$  – teste de Mann-Whitney).

Houve associação significativa dos pacientes fumantes com o diagnóstico de LO ( $p=0,007$ ). Houve associação significativa dos pacientes que não tiveram recidiva das lesões com o diagnóstico de LO ( $p=0,028$ ).

Na análise de acordo com as lesões, as variáveis clínicas (Figura 1) (Tabela 3) e histopatológicas (Tabela 4) foram relacionadas aos grupos diagnósticos. Das 104 lesões analisadas, 76 (73%) eram LVP e 28 (26,9%) eram LO (Figura 2 e 3)

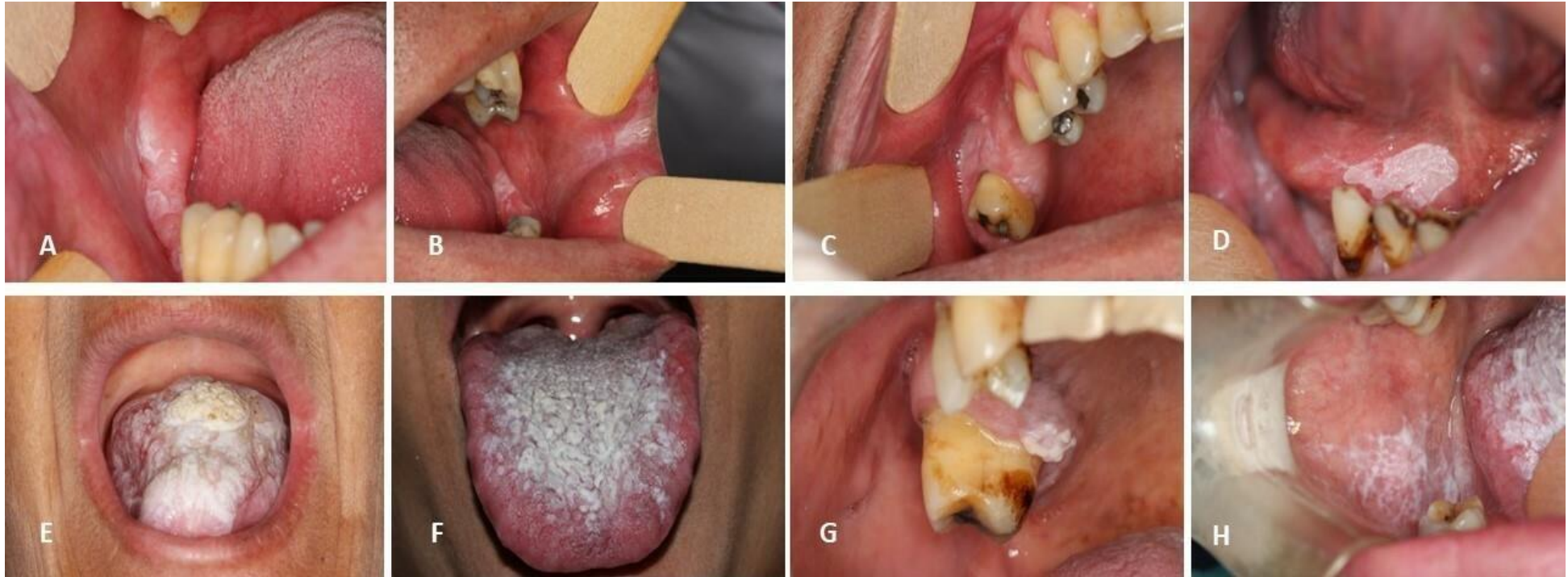


Figura 1: Leucoplasia oral (A, B, C e D) e leucoplasia verrucosa proliferativa (E, F, G e H). A a D. Casos representativos de LO, com placas brancas homogêneas (LO) em rebordo alveolar (A), com superfície lisa em rebordo alveolar e na mucosa jugal direita (B), em gengiva circundando região de molares superiores direitos (C) e em assoalho bucal (D). E a H. Casos de LVP exibindo extensas placas brancas em língua, com superfície verrucosa e densa (E), com superfície bastante verrucosa (F), superfície rugosa em gengiva circundando região de molares superiores direitos (G), acometendo língua, mucosa jugal direita e região retromolar inferior direita (H).

Tabela 3: Dados clínicos das lesões em relação aos diagnósticos.

	Variável	Categoria	Diagnóstico				p-valor
			LO		LVP		
			n	%	n	%	
Tipo de lesão	Mancha	Sim	0	0	5	6,6	0,320
		Não	28	100	71	93,4	
	Placa	Sim	23	82,1	57	75	0,601
		Não	5	17,9	19	25	
	Úlcera	Sim	2	7,1	1	1,3	0,176
		Não	26	92,9	75	98,7	
Nódulo	Sim	0	0	1	1,3	1,000	
	Não	28	100	75	98,7		
Superfície da lesão	Superfície	Lisa	7	29,2	16	26,7	0,816
		Não lisa	17	70,8	44	73,3	
Sítio da lesão	Língua	Sim	6	21,4	25	32,9	0,257
		Não	22	78,6	51	67,1	
	Gengiva	Sim	6	21,4	19	25	0,705
		Não	22	78,6	57	75	
	Mucosa jugal	Sim	11	39,3	11	14,5	<b>0,006</b>
		Não	17	60,7	65	85,5	
	Palato duro	Sim	2	7,1	5	6,6	1,000
		Não	26	92,9	71	93,4	
	Palato mole	Sim	1	3,6	6	7,9	0,671
		Não	27	96,4	70	92,1	
	Assoalho	Sim	1	3,6	0	0	0,269
		Não	27	96,4	76	100	
	Mucosa labial	Sim	0	0	4	5,3	0,572
		Não	28	100	72	94,7	
Mucosa alveolar	Sim	4	14,3	12	15,8	1,000	
	Não	24	85,7	64	84,2		

O tamanho das lesões de LO variou de 0,3 a 5 cm, com mediana de 1,5 cm. Já as LVPs variaram de 0,2 a 6 cm, com mediana de 1 cm. Não houve diferença entre os grupos ( $p=0,159$  – teste de Mann-Whitney).

Houve associação entre lesões em mucosa jugal não serem classificadas como LVP ( $p=0,006$ ) (Tabela 3).

Tabela 4: Dados histopatológicos das lesões em relação aos diagnósticos.

Variável	Categoria	Diagnóstico				p-valor
		LO		LVP		
		n	%	n	%	
<b>Crista em gota/bulbosa</b>	Sim	23	82,1	66	86,8	0,541
	Não	5	17,9	10	13,2	
<b>Excitose</b>	Sim	23	82,1	66	86,8	0,541
	Não	5	17,9	10	13,2	
<b>Ortoceratina</b>	Sim	20	71,4	58	76,3	0,610
	Não	8	28,6	18	23,7	
<b>Paraceratina</b>	Sim	19	67,9	44	57,9	0,356
	Não	9	32,1	32	42,1	
<b>Degeneração da camada basal</b>	Sim	16	57,1	47	61,8	0,664
	Não	12	42,9	29	38,2	
<b>DEO</b>	Ausente/leve	21	75	58	76,3	0,889
	Moderada/severa	7	25	18	23,7	
<b>Infiltrado inflamatório</b>	Sim	27	96,4	74	97,4	1,000
	Não	1	3,6	2	2,6	
<b>Intensidade do infiltrado inflamatório</b>	Leve	17	63	52	70,3	0,584
	Moderado	9	33,3	17	23	
	Intenso	1	3,7	5	6,8	

Na amostra de lesões que foram submetidas a técnica de imunohistoquímica, as variáveis encontradas foram relacionadas aos diagnósticos. Das 53 lesões analisadas, 40 (75,4%) eram LVP e 13 (24,5%) eram LO (Tabela 5) (Figura 2 e 3).

Tabela 5: Dados imunohistoquímicos por lesão em relação aos diagnósticos.

Variável	Categoria	Diagnóstico				p-valor	
		LO		LVP			
		n	%	n	%		
<b>Expressão</b>	<b>Expressão da CK10</b>	Sim	13	100	38	95	1,000
		Não	0	0	2	5	
<b>Camadas do epitélio</b>	<b>Suprabasal</b>	Sim	8	61,5	18	45	0,352
		Não	5	38,5	22	55	
	<b>Espinhosa</b>	Sim	13	100	38	95	1,000
		Não	0	0	2	5	
<b>Superficial</b>	Sim	11	84,6	36	90	0,627	
	Não	2	15,4	4	10		
<b>Representação da expressão</b>	<b>Campo contínuo</b>	Sim	9	69,2	22	55	0,520
		Não	4	30,8	18	45	
	<b>Colunas</b>	Sim	0	0	7	17,5	0,174
		Não	13	100	33	82,5	
	<b>Em pontos</b>	Sim	4	30,8	9	22,5	0,712
		Não	9	69,2	31	77,5	

Não houve expressão da CK10 na camada basal nos casos examinados. A análise semi-quantitativa foi feita e apresentada em escores (Tabela 6).

Tabela 6: Análise semi-quantitativa da expressão citoplasmática positiva da CK10.

		Diagnósticos				Total
		LO		LVP		
		n	%	n	%	
<b>0</b>	Sem expressão	0	0	2	100	2
<b>1</b>	≤5% de células positivas	0	0	3	100	3
<b>2</b>	>5% a ≤50% de células positivas	5	26,3	14	73,6	19
<b>3</b>	>50% a ≤75% de células positivas	5	31,2	11	68,7	16
<b>4</b>	> 75% de células positivas	3	23	10	76,9	13
<b>TOTAL</b>		<b>13</b>	<b>24,5</b>	<b>40</b>	<b>75,4</b>	<b>53</b>

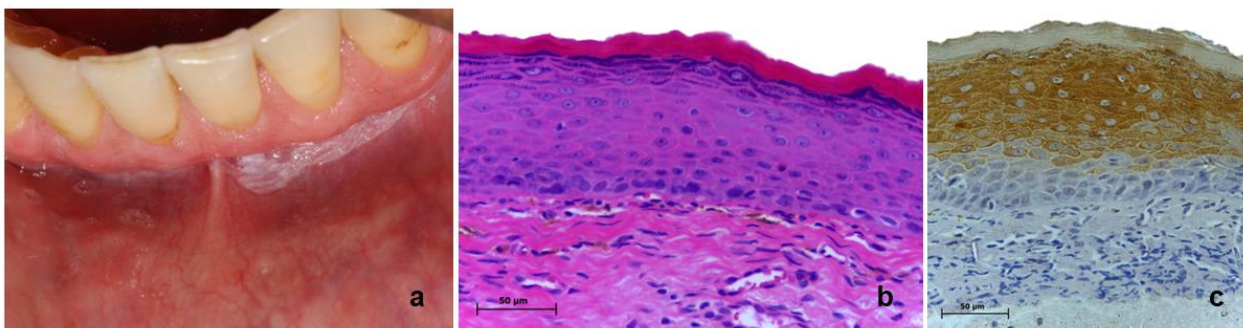


Figura 2: Aspectos clínico, histopatológico e marcação da CK10 em LVP. a – Placa branca, localizada em gengiva, com superfície corrugada. b – Epitélio escamoso estratificado com ortoceratina, camada granulosa e exocitose (HE, objetiva 40x). c – Expressão imunohistoquímica da CK10 observada como marcação acastanhada citoplasmática nas camadas espinhosa e superficial, em campo contínuo (objetiva 40x).

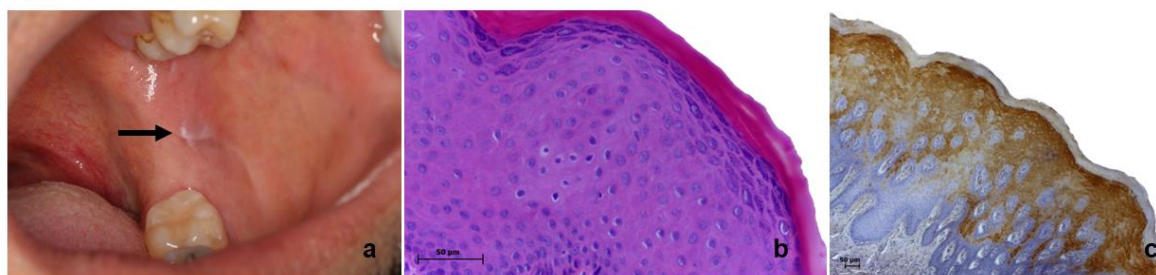


Figura 3 : Aspectos clínico, histopatológico e marcação da CK10 em LO. a – Placa branca, pequena, localizada em mucosa jugal, com superfície lisa. b – Epitélio escamoso estratificado hiperplasiado com ortoceratina e camada granulosa (HE, objetiva 40x). c – Expressão imunohistoquímica da CK10 nas camadas espinhosa e superficial, em campo contínuo, poupando a camada basal (objetiva 10x).

Em relação à malignização, dois casos de LVP e um de LO sofreram transformação maligna para CCE convencional. Nas LVP, foram duas mulheres com lesões em língua, uma com DEO leve, com tempo para malignização após o diagnóstico da DOPM, de 2 anos e 2 meses e sem material para análise imunohistoquímica; e outra

com DEO severa, malignizando após 3 anos e 2 meses, com expressão citoplasmática positiva da CK10, em camada espinhosa e superficial e em campo contínuo e com 65% de imunomarcação da CK10, segundo análise semi-quantitativa. Houve transformação maligna em um caso de LO, em homem, na região da mucosa jugal, que apresentou DEO moderada, 9 meses após o diagnóstico, com expressão citoplasmática positiva da CK10, em camada espinhosa e superficial e em pontos e com 30% de imunomarcação da CK10, segundo análise semi-quantitativa.

### 3.5.2 Discussão

As lesões de LO e LVP são semelhantes no estágio inicial de desenvolvimento, por isso o diagnóstico precoce se torna um desafio. Ao longo da evolução da doença, as lesões assumem comportamentos distintos, sendo que a LVP tende a aparecer em outros sítios orais, ser mais agressiva e apresentar superfícies mais corrugadas e verrucosas. Histopatologicamente, esperávamos encontrar como resultado nas LVP, maior presença de infiltrado inflamatório e DEO mais severa. Na análise imunohistoquímica, esperávamos encontrar uma expressão menor de CK10 nas LVP, pois de acordo com a literatura, a expressão da CK10 reduz a medida em que o epitélio se torna mais displásico. As pesquisas envolvendo essas lesões tentam encontrar características exclusivas ou mais presentes em uma lesão do que em outra, ou até envolver o processo imunohistoquímico para identificar o comportamento de biomarcadores. Nesse estudo, buscamos comparar características clínicas e histopatológicas desses dois grupos de doenças e analisar o comportamento da citoqueratina 10, um biomarcador presente no citoplasma das células epiteliais.

Não encontramos no estudo, grandes diferenças clínicas, histopatológicas e imunohistoquímicas entre LO e LVP. A principal diferença pode ser a taxa de malignização, contudo, como essa variável exige longos períodos de acompanhamento, o desfecho é difícil de ser aferido.

O gênero feminino foi predominante nas duas lesões estudadas, informação que

contraria a literatura em relação a LO. Estudos recentes [17, 18] indicam que o gênero mais acometido pela LO é o masculino, porém é nas mulheres que a LO tem mais chance de malignização. Já no caso da LVP, o encontrado nesse estudo corrobora com os achados, que indicam que a LVP afeta mais mulheres [1, 17, 19] (Tabela 1).

Em relação aos hábitos, foi observado que a maioria (83,3%) dos pacientes diagnosticados com LO eram fumantes (Tabela 1). Esse fato corrobora com o encontrado na literatura, que diz que o uso de tabaco e seus produtos estão fortemente associados a LO [20,21]. Assim como outro estudo que analisou 269 lesões, entre elas leucoplasias e eritroplasias e 73% delas estavam associadas ao uso de tabaco [22].

O número de pacientes etilistas com LO, embora não demonstrando associação significativa, foi de 61,1% (Tabela 1). Esse alto índice indica a necessidade de maior conscientização de que não somente o tabaco é um fator de risco para o desenvolvimento da LO, mas também o consumo de álcool [1,23] pelo seu potencial carcinogênico, assim como o encontrado no estudo de Macpherson, 2018 [24]. Sabe-se que o etilismo crônico é um dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca. Acredita-se que o álcool possui capacidade de estimular a proliferação de células epiteliais, além de alterar o processo de maturação celular. Algumas outras modificações, como a diminuição da reparação do DNA e disfunções imunológicas e nutricionais, podem contribuir na sua relação com o processo de carcinogênese [25], enfatizando a importância de orientar o paciente portador de DOPM quanto a hábitos saudáveis para prevenção da transformação maligna.

Foi encontrado um número maior de recidiva das lesões nos pacientes com LVP, o que corrobora com o encontrado na literatura sobre o comportamento da doença [1]. O número de recidivas na LO foi baixo (18,2%), ou seja, 81,8% das lesões de LO não recidivaram.

Foi observada a importância do acompanhamento dos casos, a fim de que fosse possível determinar o diagnóstico e explorar o desenvolvimento das lesões. Como o

tempo mínimo de acompanhamento da LVP não está sedimentado na literatura e as pesquisas relacionadas a esse assunto divergem em relação a essa variável [26,27], definimos um tempo mínimo de 3 meses. Portanto, pacientes com tempo de acompanhamento inferior a 3 meses foram excluídos da pesquisa, pois não seria possível coletar informações básicas desse grupo, como regressão ou aumento da lesão e/ou recidiva ou presença de novas lesões. Além disso, o tempo de acompanhamento mínimo também foi necessário para que a chance de classificação de LVP no grupo LO fosse reduzida, já que inicialmente a LVP não apresenta características clínicas e histopatológicas suficientes para diferenciá-la de outras DOPMs que se manifestam como lesão branca.

No presente estudo, os pacientes diagnosticados com LO foram menos acompanhados do que os pacientes com LVP. Geralmente, pacientes com LO são tratados cirurgicamente e deixam de comparecer para consultas de acompanhamento. Já nos pacientes com LVP, as lesões tendem a se espalhar e apresentar maior chance de recidiva, fazendo com que os pacientes mantenham o acompanhamento. Por isso, é necessário conscientizar profissionais e pacientes sobre a presença da DOPM, independentemente do tipo, para que a importância do acompanhamento e atenção ao diagnóstico precoce seja compreendida, gerando prognósticos melhores.

O estudo contou com mais casos diagnosticados como LVP do que como LO. Fato que pode ser explicado pois o comportamento do paciente que tem como seu primeiro diagnóstico a LVP, difere do comportamento daquele que tem como o primeiro diagnóstico, a LO. O paciente diagnosticado como LO, acompanha menos a lesão e muitas vezes nem fica ciente do desenvolvimento futuro da possível LVP. Além disso, a LVP tende a se tornar multifocal e com o surgimento de novas lesões ou modificação do aspecto das iniciais, o paciente é submetido a mais biópsias [1,17].

Dentre os sítios, o mais acometido pelo LO foi a mucosa jugal e por LVP a língua (Tabela 2). Fatos que contrariam a literatura, que diz que LO afeta mais língua, assoalho bucal e palato mole [8]. Já a LVP afeta mais a gengiva e o rebordo alveolar [1, 17]. Como os pacientes com acompanhamento inferior a 3 meses foram excluídos,

podem ter sido excluídas lesões de LO em localizações mais comuns. Os estudos não exploram os motivos da preferência por alguns sítios. Contudo, é importante excluir a origem traumática da lesão, antes de classificá-la como uma DOPM.

Importante ressaltar algumas condições que fazem diagnóstico diferencial com a LVP, podendo exibir características histopatológicas semelhantes, como as ceratoses friccionais, que podem se assemelhar às LVP precoces, principalmente em regiões de rebordo alveolar, ou na mucosa jugal e língua (devido a trauma por mordedura, por exemplo) [25]. Lesões de LVP também podem apresentar mucosite de interface com infiltrado linfocitário adjacente às células da camada basal, direcionando para um falso diagnóstico de líquen plano ou lesão liquenoide oral. Além disso, as LVP com componente eritematoso (eritroleucoplásica), principalmente aquelas com lesões bilaterais e multifocais (especificamente na mucosa jugal), também podem mimetizar clinicamente o LPO [25]. Portanto, uma anamnese detalhada e o acompanhamento clínico e histopatológico da evolução da lesão é crucial para o diagnóstico.

Na análise histopatológica das lesões, a DEO seguiu os critérios estabelecidos pela OMS [1], com base nas alterações arquiteturais do epitélio e na morfologia celular. A DEO foi ausente ou leve na maioria das lesões, tanto de LO como de LVP (Tabela 3). Sabemos que a presença da DEO indica maior risco de transformação maligna [17, 23, 28]. Em um estudo de coorte retrospectivo com pacientes com LO, foi encontrado que o risco de malignização foi elevado para todos os graus de DEO e aumentou significativamente de acordo com o grau, quando comparado a leucoplasias sem evidências histopatológicas de displasia. Vale ressaltar que existem LO sem DEO que também sofrem processo de transformação [28]. Kumari et al., 2022, mencionam ainda que alterações cromossômicas aumentam o potencial carcinogênico das DOPMs e que o nível de ploidia do DNA é determinante para entender a estabilidade genética e possíveis alterações na sequência genômica [23,29,30]. No presente estudo a transformação maligna não foi um evento frequente, portanto não foi possível avaliar sua associação com a presença e o grau de DEO.

Para a análise imunohistoquímica, foi considerada a marcação da citoqueratina 10 em

diferentes camadas do epitélio oral. A expressão citoplasmática da CK10 foi positiva em 100% das lesões de LO e em 95% das lesões de LVP. No presente estudo, nenhuma lesão teve marcação da CK10 na camada basal (Tabela 4). A literatura relata que a CK10 é mais comum em células acima da camada basal, em epitélios estratificados ceratinizados [16, 31, 32]. A CK10 também foi estudada em ameloblastomas e sua expressão foi negativa no tumor [33]. Alguns estudos mostram que a CK10 tem expressão não homogênea de aspecto fraco ou até negativo, em lesões epiteliais displásicas ou tumorais [15, 34, 35]. Já Kobayashi et al., 2012 [36], analisou focos de displasia com hiperortoceratose, onde a CK10 foi positiva e outras citoqueratinas foram negativas. No estudo de Garcia, 2013 [37], que analisou a expressão de algumas citoqueratinas em lesões de queilite actínica e carcinomas, resultou na confirmação da expressão da CK10 como um biomarcador do processo de malignização epitelial, encontrando que sua expressão vai reduzindo com o aumento das alterações citológicas e estruturais das áreas displásicas, sendo totalmente negativa nos CCE de lábio. Como não houve diferença entre os grupos no presente estudo, são necessários novos estudos, com registro de acompanhamento em longo prazo e desfecho de transformação maligna para determinar se a CK10 pode ser um indicador do processo de malignização.

Para classificar as lesões de LVP, optamos por aplicar dois critérios (Cerero-Lapiedra et al. [6] e Villa et al. [8]). Os critérios de Carrard et al., 2013 [7] exigem um período de cinco anos de evolução da doença bem documentados e o de Gonzales-Moles et al., 2021 [9] requer que a lesão tenha passado por um tratamento prévio e que fosse resistente. Portanto, esses critérios não foram considerados para a amostra selecionada. Descritivamente, concluímos que Cerero-Lapiedra et al. [6] seleciona mais casos, devido ao fato de ser mais flexível, pois o paciente não tem que necessariamente atender a todos os critérios ao mesmo tempo, e sim a uma combinação de critérios maiores e menores, o que pode ser interessante no momento atual de entendimento da LVP, para motivar o paciente e o profissional a manter o acompanhamento. Ao contrário, Villa et al. [8] é mais rigoroso pois entende que o paciente precisa se enquadrar em todos os seus critérios para ser considerado LVP.

Nossos resultados, no entanto, precisam ser interpretados dentro do contexto de algumas limitações do estudo. Utilizamos fontes secundárias para coleta de informações sociodemográficas e clínicas, o que fez o estudo depender de dados fidedignamente computados, como a descrição dos hábitos dos pacientes, descrição das lesões e o tempo de acompanhamento. Esta abordagem pode resultar em dados discrepantes ou ausência de algumas informações. A fim de reduzir as limitações, os dados secundários foram revisados duas vezes e as imagens clínicas foram analisadas por dois observadores em momentos distintos e posteriormente, em conjunto. Em relação a análise imunohistoquímica, as lâminas foram confeccionadas a partir de material previamente biopsiado, fato limitante para o estudo, já que alguns casos não continham quantidade suficiente de material para a análise. Essa limitação não pôde ser minimizada pois as peças são insubstituíveis e irreparáveis. Mesmo não sendo possível analisar as biópsias de todos os pacientes, consideramos que o estudo imunohistoquímico contou com uma amostra robusta. Apesar disso, a realização de estudos futuros com maior número de casos, podem trazer mais sensibilidade quanto à detecção de outras diferenças entre os grupos.

### 3.6 Conclusões

Os critérios diagnósticos para LVP devem ser utilizados na prática clínica, para que o diagnóstico seja mais preciso e eficaz.

O acompanhamento dos casos é determinante para o diagnóstico e prognóstico. No estudo, as LO foram acompanhadas por menos tempo do que as LVP.

Em comparação com as LO, os pacientes com LVP geralmente não são fumantes, tem menos lesões em mucosa jugal e apresentam mais recidivas. Não houve diferença entre LO e LVP quanto à expressão da CK10.

### 3.7 Conflitos de interesse

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

artigo.

### 3.8 Declaração de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo a Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) [Edital Fapesnº11/2021 - PROCAP].

### 3.9 Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). O financiamento foi fornecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e PROEx UFES. Gostaríamos de agradecer ao Laboratório Histotécnico Multiusuário (LHT) e ao Laboratório de Biologia Celular do Desenvolvimento e Tumorigênese da UFES pela disponibilidade. Ao Tércio Carneiro e Viviane Coutinho Meneguzzi, técnicos do Laboratório Histotécnico Multiusuário (LHT) da UFES, pela colaboração no preparo da lâmina histopatológica. A Raquel Spinassé Dettogni, técnica do Laboratório de Biologia Celular do Desenvolvimento e Tumorigênese.

### 3.10 Referências

[1] World Health Organization (WHO) Classification of Tumours - 5th Edition - Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer. BLUE BOOK 2022.

[2] R.S. Cotran, V. Kumar, T Collins. Patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

[3] J. Reibel. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med. 14(1): 47-62, 2003.

[4] S. Warnakulasuriya, O. Kujan, J.M. Aguirre-Urizar, et al. Oral Potentially Malignant disorders: a Consensus Report from an International Seminar on Nomenclature and classification, Convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis. 27(8):1862-1880, 2021.

- [5] L.S. Hansen, J.A. Olson, S. Silverman. Leucoplasia verrucosa proliferativa: um estudo de longo prazo de trinta pacientes. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 60: 285-298, 1985
- [6] R. Cerero-Lapiedra, D. Baladé-Martínez, L.A. Moreno-López, G. Esparza-Gómez, J.V. Bagán. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 15(6):e839-45, 2010.
- [7] V.C. Carrard, E.R. Brouns, I. Van Der Waal. Proliferative verrucous leukoplakia: a critical appraisal of the diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. V. 18, n. 3, p. 411–3, 2013.
- [8] A.Villa, R.S. Menon, A.R. Kerr, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. **Oral Dis** 2018;24(5):749-760.
- [9] M.Á. González-Moles, P. Ramos-García, S. Warnakulasuriya. A Scoping Review on Gaps in the Diagnostic Criteria for Proliferative Verrucous Leukoplakia: a Conceptual Proposal and Diagnostic Evidence-Based Criteria. **Cancers (Basel)**. V. 13, n. 15, p. 3669, 2021.
- [10] S.S. Sawant, et al. Prognostic value of tissue polypeptide antigen in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v.47, n.2, p.114-20, 2011.
- [11] P.A. Coulombe, M.B. Omary. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. **Curr Opin Cell Biol**. 14(1):110-22, 2002.
- [12] E. Lazarides. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. **Nature**. 283(5744):249-56, 1980.
- [13] R.B. Nagle. Intermediate filaments. Efficacy in surgical pathologic diagnosis. **Am J Clin Pathol**. 1989.
- [14] R. Moll, W.W. Franke, D.L. Schiller, B. Geiger, R. Krepler. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. **Cell**. 31(1):11-24, 1982.
- [15] T. Filies, et al. Cytokeratin alteration in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Oncology reports**, v.18, n.3, p.639-43. 2007.
- [16] N.G. Nikitakis, et al. Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumours. **Mod Pathol**, v.17, n.4, p.407-15. 2004.
- [17] L.D.R. Thompson, S.G. Fitzpatrick, S. Müller, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. **Head Neck Pathol**. 15(2):572-587, 2021.

- [18] J.M. Aguirre-Urizar, I. Lafuente-Ibáñez de Mendoza, S. Warnakulasuriya. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. **Oral Dis.** 27(8):1881-1895, 2021.
- [19] R. Issrani, N. Prabhu, V. Keluskar. Leucoplasia Verrucosa Proliferativa Oral: Relato de Caso com Atualização . **Contemporâneo. Clin. Dente** 4 ( 2 ), 258–262, 2013.
- [20] F. Mohammed, A.T. Fairozekhan. Oral Leukoplakia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [21] J.M. Baric, J.E. Alman, R.S. Feldman, H. Howard. Chauncey. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia, **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, Volume 54, Issue 4, Pages 424-429 , 1982.
- [22] P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel, K. Stoltze. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions, **Oral Oncology**, Volume 42, Issue 5, Pages 461-474, 2006.
- [23] P. Kumari, P. Debta, A. Dixit. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. **Front Pharmacol.** 13:825266, 2022.
- [24] L. Macpherson. Aumentando a conscientização sobre o câncer bucal na perspectiva do público e dos profissionais de saúde. **Ir. Dent J** 225 , 809–814,
- [25] V.C. Carrard, A.S. Pires, R.L. Paiva, A.C.M. Chaves, M. Sant'Ana Filho. Álcool e câncer bucal: considerações sobre os mecanismos relacionados. **Rev Bras Cancerol.** 54(1):49-56, 2008.
- [26] V. Lanel, C.A. Lemos Júnior. Leucoplasia verrucosa proliferativa: estudo sobre os principais aspectos clínicos e demográficos. **RPG Rev Pós Grad** 19(2):76-80, 2012.
- [27] J. Shen, Z. Zhang, X. Jiang, W. Guo, S. Yang. An unusual case report of an early proliferative verrucous leukoplakia. **Int J Clin Exp Pathol.** 1;10(11):11276- 11280, 2017.
- [28] A.K. Chaturvedi, N. Udaltsova, E.A. Engels, et al. Oral Leukoplakia and Risk of Progression to Oral Cancer: A Population-Based Cohort Study. **J Natl Cancer Inst.** 1;112(10):1047-1054, 2020.
- [29] A.W. van Zyl, M.B. van Heerden, E. Langenegger, W.F. van Heerden. Correlation between dysplasia and ploidy status in oral leukoplakia. **Head Neck**

**Pathol.** 6(3):322-7, 2012.

[30] R. Khanna, A. Agarwal, S. Khanna, S. Basu, A.K. Khanna. S-phase Fraction and DNA Ploidy in Oral Leukoplakia. **ANZ J. Surg.** 80(7-8), 548-551, 2010.

[31] H.L. Almeida. Cytokeratins. **An bras Dermatol**, v.79, n.2, p.135-145, 2004.

[32] P.G. Chu, L.M. Weiss. Keratin expression in human tissues and neoplasms. **Histopathology**, v.40, n.5, p.403-39, 2002.

[33] LOPES, F.F.; DE CRUZ, M.C.F.N.; PEREIRA, A.L.do A. *et al.* Análise imunohistoquímica das citoqueratinas em ameloblastoma e tumor odontogênico adenomatóide. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 6, p. 425-30, 2005.

[34] H. Ida-Yonemochi, S. Maruyama, T. Kobayashi, et al. Perda de queratina 13 no carcinoma oral *in situ* : um estudo comparativo dos níveis de expressão de proteínas e genes usando cortes de parafina. **Mod Pathol** 25 , 784–794, 2012.

[35] R. Kitamura, T. Toyoshima, H. Tanaka. Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. **J Cancer Res Clin Oncol.** 138(8):1299-310, 2012.

[36] T. Kobayashi, S. Maruyama, T. Abé. Keratin 10-positive orthokeratotic dysplasia: a new leucoplakia-type precancerous entity of the oral mucosa. **Histopathology.** 61(5):910-20, 2012.

[37] N.G. Garcia. Citoqueratinas como biomarcadores preditivos para o câncer de lábio em pacientes com queilite actínica. Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru, 2013 (tese).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As LO e LVP são DOPMs que necessitam de um olhar atento ao diagnóstico, prognóstico e tratamento. O acompanhamento dos pacientes é fundamental e é importante que eles estejam cientes do comportamento da doença ao longo do tempo e os fatores de risco.

A pesquisa mostrou que alguns hábitos nocivos, como o uso do tabaco e o etilismo, são fatores importantes a serem avaliados. Dentre as características clínicas, demonstramos o caráter multifocal da LVP e o aumento de chance de recidivas.

Ambos os critérios diagnósticos foram úteis para identificar as LVP. No processo de classificação, um número maior de lesões se encaixou nos critérios de Cerero-Lapiedra, et al., 2010 (12), o que pode ser explicado pelo fato de que Villa, et al., 2018 (14) é mais rigoroso. Porém, ambos podem ser utilizados na prática clínica, sendo importante também o diagnóstico diferencial com outras lesões semelhantes.

O acompanhamento é um fator importante para além de determinar o diagnóstico, mas também para explorar e atentar-se à evolução das lesões. De acordo com os dados obtidos, os pacientes com LO devem ser acompanhados por mais tempo a fim de diagnosticar precocemente possíveis evoluções para LVP e também serem melhor informados sobre os riscos de malignização, sem necessariamente evoluírem para LVP.

Já a expressão da CK10, como o estudo não encontrou associação com nenhum grupo de lesão, são necessários estudos mais específicos sobre sua presença e padrão de marcação nas diferentes lesões (LO, LVP e CCE).

O diagnóstico dessas lesões geralmente se inicia clinicamente, sendo essencial que os profissionais de saúde, principalmente cirurgiões-dentistas, tenham conhecimento das características das DOPMs, a fim de que seja feito o encaminhamento a um especialista, para uma investigação detalhada. Esse processo facilitaria o entendimento por parte do paciente quanto a importância do acompanhamento e

tratamento da lesão, além de favorecer o diagnóstico precoce.

## REFERÊNCIAS GERAIS

1. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours - 5th Edition - Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer. BLUE BOOK 2022.
2. COTRAN, RS; KUMAR, V; COLLINS, T. Patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
3. REIBEL, J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological and molecular biological characteristics. **Crit Rev Oral Biol Med.** n.14(1) p. 47-62, 2003.
4. VÁZQUEZ-ÁLVAREZ, R.; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, F.; GÁNDARA-VILA, P., *et al.* Correlação entre diagnóstico clínico e patológico na leucoplasia oral em 54 pacientes. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, n. 15, 2010.
5. WARNAKULASURIYA, S. Características clínicas e apresentação de doenças orais potencialmente malignas. **Cirurgia Oral, Medicina Oral, Patologia Oral e Radiologia Oral.** V. 125, n. 6, p. 582-590, 2018.
6. WARNAKULASURIYA, S.; KUJAN, O.; AGUIRRE-URIZAR, J.M., *et al.* Oral Potentially Malignant disorders: a Consensus Report from an International Seminar on Nomenclature and classification, WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral Dis.** V.27, n. 8, p.1862-1880, 2021.
7. GILLENWATER, A.M.; VIGNESWARAN, N.; FATANI, H. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): a review of an elusive pathologic entity! **Adv Anat Pathol.** V. 20, n.6, p.416–23, 2013.
8. TORREJON-MOYA, A.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. **J Oral Pathol Med.** V. 49, n.5, p. 404–408, 2020.
9. PALAIA, G.; BELLISARIO, A.; PAMPENA, R., *et al.* Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers.** V. 13, n.16, p. 4085, 2021.
10. WOO, S.B. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. **Head Neck Pathol.** V. 13, n. 3, p. 423-439, 2019.
11. HANSEN, L.S.; OLSON, J.A.; SILVERMAN, S. JR. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. **Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol.** V. 60, n. 3, p. 285–98, 1985.
12. CERERO-LAPIEDRA, R.; BALADÉ-MARTÍNEZ, D.; MORENO-LÓPEZ, L.A. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** V. 15, n.6, p. 839-45, 2010.

13. CARRARD, V.C.; BROUNS, E.R.; VAN DER WAAL, I. Proliferative verrucous leukoplakia: a critical appraisal of the diagnostic criteria. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. V. 18, n. 3, p. 411–3, 2013.
14. VILLA, A.; MENON, R.S.; KERR, A.R., *et al.* Proliferative leukoplakia: Proposed New Clinical Diagnostic Criteria. **Oral Dis**. V. 24, n.5, p. 74960, 2018.
15. GONZÁLEZ-MOLES, M.Á.; RAMOS-GARCÍA, P.; WARNAKULASURIYA, S. A Scoping Review on Gaps in the Diagnostic Criteria for Proliferative Verrucous Leukoplakia: a Conceptual Proposal and Diagnostic Evidence-Based Criteria. **Cancers (Basel)**. V. 13, n. 15, p. 3669, 2021.
16. SAWANT, S.S.; CHAUKAR, D. A.; JOSHI, S., *et al.* Prognostic value of tissue polypeptide antigen in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, v.47, n.2, p.114-20, 2011.
17. COULOMBE, P.A.; OMARY, M.B. 'Hard' and 'soft' principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filaments. **Curr Opin Cell Biol**. V. 14, n. 1, p. 110-22, 2002.
18. LAZARIDES, E. Intermediate filaments as mechanical integrators of cellular space. **Nature**. V. 283, n. 5744, p. 249-56, 1980.
19. NAGLE, R.B. Intermediate filaments. Efficacy in surgical pathologic diagnosis. **Am J Clin Pathol**. V. 91, p. 14-8, 1989.
20. MOLL, R.; FRANKE, W.W.; SCHILLER, D.L., *et al.* The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. **Cell**. V. 31, n. 1, p. 11-24, 1982.
21. ALMEIDA, H. L. Cytokeratins. **An bras Dermatol.**, v.79, n.2, p.135-145, 2004.
22. FILIES, T., *et al.* Cytokeratin alteration in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. **Oncology reports**, v.18, n.3, p.639-43, 2007.
23. NIKITAKIS, N.G.; TOSIOS, K.I.; PAPANIKOLAOU, V.S., *et al.* Immunohistochemical expression of cytokeratins 7 and 20 in malignant salivary gland tumours. **Mod Pathol.**, v.17, n.4, p.407-15, 2004.

## APÊNDICE A – FICHA PARA COLETA DE DADOS

Ficha para Coleta de Dados - FORMULÁRIO Nº \_\_\_/\_\_\_

### I. Identificação

1.	NOME DO PACIENTE	
2.	SEXO	
3.	RACA	
4.	DATA DE NASCIMENTO	
5.	IDADE NO DIAGNÓSTICO	
6.	ESTADO CIVIL	
7.	PROFISSÃO	
8.	ORIGEM	<input type="checkbox"/> LIFES <input type="checkbox"/> OUTRAS

### II. Anamnese

1.	HÁBITOS 01. Fumante 02. Etilista 03. Nenhum	<input type="checkbox"/> Atual <input type="checkbox"/> Ex      Há quanto tempo parou?
2.	TEM ALGUMA DOENÇA SISTÊMICA? Se sim, qual?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NI
3.	FAZ ALGUM TRATAMENTO DE SAÚDE? Se sim, qual?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> 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. Comugada 03. Rugosa 04. Verrucosa	Especificar:
5.	TAMANHO DA LESÃO	
6.	SÍTIO ACOMETIDO 01. Língua 02. Gingiva 03. Mucosa jugal 04. Regiões extrabuciais 05. Palato duro 06. Palato mole 07. Assialho 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?	<input type="checkbox"/> Recidivas <input type="checkbox"/> NI <input type="checkbox"/> Novas lesões
12.	RECIDIVA OU NOVAS LESÕES EM ÁREAS JÁ TRATADAS?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NI
13.	TEM LESÕES ORAIS CONCOMITANTES?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não    Qual(is)?
14.	DATA DO DIAGNÓSTICO	
15.	DATA DO ÚLTIMO ACOMPANHAMENTO (Última consulta)	<input type="checkbox"/> NI
16.	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	

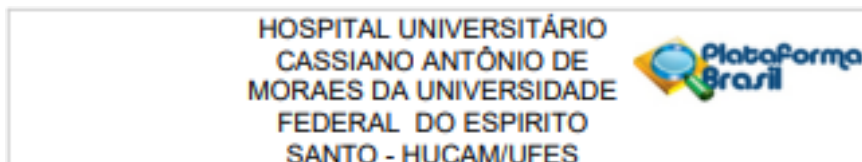
**IV. Análise histopatológica**

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	

**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	

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Desordens orais com potencial de malignização: estudo comparativo com dados sociodemográficos, clínico-patológicos e imunexpressão da citoqueratina-10.

**Pesquisador:** Danielle Resende Camisasca Barroso

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 62902316.1.0000.5071

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.951.272

#### Apresentação do Projeto:

Desordens orais com potencial de malignização: estudo comparativo com dados sociodemográficos, clínico-patológicos e imunexpressão da citoqueratina-10.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Objetivo Primário:**

O objetivo da pesquisa é comparar as características clínicas, sociodemográficas e histopatológicas do líquen plano oral (LPO), lesão líquenóide oral (LLO), da leucoplasia oral (LO) e da leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), aplicar critérios para classificar e diagnosticar as lesões e estudar a imunomarcagem da citoqueratina-10 nos grupos de lesões estudados.

**Objetivo Secundário:**

Classificar os casos de LPO, LLO, LO e LVP do Serviço de Anatomia Patológica Bucal da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) de acordo com critérios atuais para cada uma das doenças.

Analisar a marcação imuno-histoquímica para a CK10 em todas as lesões estudadas.

<b>Endereço:</b> Avenida Marechal Campos, 1355	<b>CEP:</b> 29.043-900
<b>Bairro:</b> Santos Dumont	
<b>UF:</b> ES	<b>Município:</b> VITORIA
<b>Telefone:</b> (27)3335-7062	<b>E-mail:</b> cep@hucam.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - HUCAM/UFES



Continuação do Parecer: 5.851.372

Comparar as características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas e a marcação para CK10 entre LO, LVP, LPO e LLO.

Investigar a associação entre os achados e o desfecho do paciente, quando presente.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Mesmo com os pesquisadores se comprometendo com o sigilo e confidencialidade dos dados, os participantes correm o mínimo risco de ter suas informações expostas.

**Benefícios:**

Os benefícios decorrem da melhor compreensão das doenças estudadas, com potencial benefício terapêutico em longo prazo.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo analítico observacional, transversal, cuja fonte são dados secundários, avaliando casos de líquen plano oral (LPO), lesão liquenoide oral (LLO), leucoplasia oral convencional (LO), leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), que são desordens orais com potencial de malignização. Esse estudo é uma emenda e complementação do trabalho de mestrado registrado no comitê de ética do HUCAM sob o parecer de número 1.871.236 e 2.149.428. Foi acrescentado um período mais recente para aumentar o número de casos, excluídos os casos de carcinoma de células escamosas e finalmente vamos conseguir realizar a imuno-histoquímica para CK10, devido à aquisição de materiais para imuno-histoquímica, período de pandemia e desistência dos alunos de mestrado que realizariam a pesquisa anteriormente.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Respondendo às pendências da apreciação anterior do CEP, os pesquisadores incluíram termo de justificativa de dispensa do TCLE, que está de acordo.

**Recomendações:**

Não há óbices éticos que impeçam a aprovação da emenda.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda aprovada.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Como discutido em reunião do CEP de 09/03/2023.

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355  
Bairro: Santos Dumont CEP: 29.043-900  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3335-7062 E-mail: cep@hucam.edu.br

Página 12 de 14

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - HUCAM/UFES



Continuação do Parecer: 5361.372

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_198407_9_E2.pdf	17/02/2023 11:17:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Carta_pdf.pdf	14/02/2023 16:13:44	LUANNA CANAL PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_CEP_Assinado.pdf	14/02/2023 16:13:24	LUANNA CANAL PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FR_Jamille.pdf	16/11/2022 20:03:12	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Outros	Notificacao_Relatorio_Parcial.pdf	16/11/2022 20:02:02	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Outros	Justificativa_emenda.pdf	16/11/2022 19:59:58	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TSC_atual.pdf	16/11/2022 19:59:12	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_2149428_E1.pdf	16/11/2022 19:58:47	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	Projeto_principal.docx	16/11/2022 19:56:46	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 / Justificativa de Ausência	TSC_Jamille.pdf	19/05/2017 19:22:44	Danielle Resende Camisasca Barroso	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1335  
Bairro: Santos Dumont CEP: 29.043-900  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3335-7092 E-mail: cnp@hucam.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CASSIANO ANTÔNIO DE  
MORAES DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - HUCAM/UFES



Continuação do Parecer: 5.951.272

VITÓRIA, 17 de Março de 2023

---

Assinado por:  
Fernando Luiz Torres Gomes  
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Marechal Campos, 1355  
Bairro: Santos Dumont CEP: 29.043-900  
UF: ES Município: VITÓRIA  
Telefone: (27)3335-7000 E-mail: cep@hucam.edu.br

Página 02 de 02