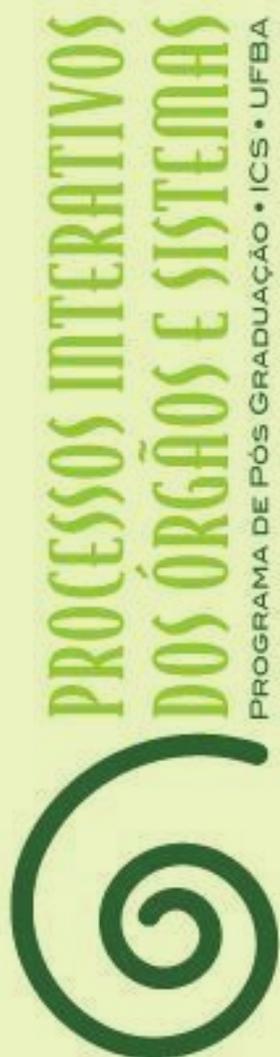


ANA CARLA BARLETTA SANCHES

**COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS
ENTRE LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES
LIQUENOIDES ORAIS**

Salvador-BA

2024





**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PROCESSOS INTERATIVOS DOS
ÓRGÃOS E SISTEMAS**



ANA CARLA BARLETTA SANCHES

**COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE
LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES
ORAIS**

Salvador-BA
2024

ANA CARLA BARLETTA SANCHES

**COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE
LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES
ORAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Profa. Dr^a. Gabriela Botelho Martins

Salvador-BA
2024

S211 Sanches, Ana Carla Barletta

Comparação dos aspectos histomorfométricos entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais/Ana Carla Barletta Sanches. – Salvador, 2024.
89 f.: il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gabriela Botelho Martins.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências
Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos
Órgãos e Sistemas, 2024.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Líquen plano oral. 2. Achados morfológicos e microscópicos.
3. Epitélio. 4. Inflamação. 5. Densidade celular. I. Martins, Gabriela Botelho.
II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.314.17



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE TESE

Ana Carla Barletta Sanches

COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE
LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES ORAIS

Salvador, Bahia, 10 de dezembro de 2024

Comissão examinadora:

Gabriela Botelho Martins

Profa. Dra. Gabriela Botelho Martins (Orientadora - Examinadora interno)

Silvia Regina de Almeida Reis

Profa. Dra. Sílvia Regina de Almeida Reis (Examinadora Interna)

Flávia Caló de Aquino Xavier

Profa. Dra. Flávia Caló de Aquino Xavier (Examinadora Interna)

Manoela Carrera Martinez Canabarro Pereira

Profa. Dra. Profa. Dra. Manoela Carrera Martinez (Examinadora Externa)

Alessandra Lais P. Valente Pinho

Profa. Dra. Alessandra Lais Pinho Valente (Examinadora Externa)

À minha querida filha, Maria Helena Barletta Rocha, que torna a minha vida repleta de cores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente e de coração:

A Deus, por me ofertar saúde e me proporcionar muitos aprendizados nesta vida.

Aos meus eternos e amados pais, Alzira Maria Barletta Sanches (*in memoriam*) e Carlos Braga Sanches, que sempre me acolheram com muito carinho e me ensinaram a sempre persistir e buscar pelos meus quereres. Amo imensamente vocês!

Aos meus irmãos, Giovanna Barletta Sanches, Eudes Barletta Mattos e Carlos Braga Sanches Júnior. Que maravilha compartilhar a vida com vocês! Meus risos mais genuínos foram, são e sempre serão com vocês.

À minha filha, meu amor de todas as vidas! Que experiência inenarrável é ser sua mãe e como é esplêndido compartilhar a vida ao teu lado. Você trouxe cores e sabores à minha existência. Te amo imenso!

À minha querida avó, Vitória Santa Rita (*in memoriam*). Lembrarei sempre com muito amor e carinho das nossas divertidas conversas. Te amo!

Aos meus, só meus maravilhosos amigos. É um conforto inigualável saber que os tenho. Vocês me acarinham e me confortam cada um de um jeito diferente e único. Em especial a Simone Tosta, Herick Magalhães e Priscila Vulcão. Sem vocês eu não conseguiria cumprir meus compromissos da pós-graduação. Obrigada eternamente!

À minha eterna e amável orientadora professora Dr^a Gabriela Botelho Martins. Ao longo desses seis anos ser orientada por uma profissional e um ser humano, absurdamente humano, foi um presente que ganhei nesta vida! Sou e serei eternamente grata à toda sua dedicação e aprendizados que me possibilitou. Você é uma inspiração a todos os seus alunos. É notório o amor e cuidado que você exerce sua profissão e como nos estimula a querer buscar a excelência. Muito obrigada, minha querida e inigualável pró!

A todos professores e alunos do Laboratório de Bioquímica, agradeço imensamente pelos ensinamentos. Em especial à professora Dr^a Elisângela Campos, seus ensinamentos e conversas contribuíram demasiadamente nesta minha jornada. Fazer parte de uma equipe tão comprometida e disciplinada, me ofertaram muitas possibilidades de aprendizado. Serei eternamente grata por tudo que vivi neste ambiente. Obrigada, obrigada a todos!

Aos meus colegas da Pós graduação, que dividiram comigo conhecimentos, discussões e preocupações. Foi sempre gratificante estar na companhia de vocês. Muito obrigada!

À Rafaela Oliveira, minha parceira desde o mestrado. Rafa, foi muito bom compartilhar esses anos com você. Nossos seminários, discussões, lembranças das demandas e matrículas...tantas confusões e risadas...você fez ficar mais acolhedor todo esse processo. Obrigada, muito obrigada!

Ao NEO (Núcleo de Estudos em Oncologia), que já não faço mais parte deste maravilhoso grupo de pesquisa, mas nunca esquecerei o quanto fui acolhida e o quanto aprendi com todos! Minha eterna gratidão!

Ao time do meu coração...Team Gabi's: como sou privilegiada por fazer parte de um time tão coeso, onde sempre me senti muito confortável e estimulada a olhar além. Neste time aprendi e aprendo que juntos vamos muito mais longe. Serei infinitamente grata a vocês: Tila Fortuna, Juliana Dantas, Hortência Della Cella, Juliana Azevedo, Ana Paula Teixeira, Marcos Cook, Bruna Neri, Andressa Souza, Beatriz Frota e Bárbara Moraes. Em especial a Juliana Azevedo e Bárbara Moraes, que compartilharam comigo da mesma curiosidade em estudar o LPO. Obrigada meninas, nossas discussões, seminários e trabalhos realizados sempre me proporcionaram muitos aprendizados!

Ao programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, com todos os funcionários da secretaria: Célia, Carlos, Alisson e Tarcísio que sempre estavam dispostos a resolver às demandas.

Ao Serviço de Anatomia Patológica Bucal (SAP Bucal) da Universidade Federal do Espírito Santos (UFES), que me proporcionou realizar a pesquisa e sempre que precisei, pude contar com o auxílio. Em especial a professora Dr^a Danielle Camisasca e Dr^a Liliana Barros. Muito obrigada por toda dedicação, cuidado e atenção!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos para doutorado. Muito obrigada!

À banca examinadora, por dispensar tempo para analisar meu trabalho e contribuir com seus conhecimentos. Muito obrigada!

Serei eternamente grata a todos aqueles que compartilharam comigo conhecimentos e experiências maravilhosas de muito aprendizado durante toda minha jornada na pós graduação! Sou grata pelas muitas oportunidades de amadurecimento pessoal e profissional que vivenciei ao longo destes seis anos. Muitíssimo obrigada a todos!

“Mas a vida é real e é de viés.”

Caetano Veloso

SANCHES, A.C.B. **Comparação dos aspectos histomorfométricos entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais.** [Tese]. Salvador: Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2024. 89 f.

RESUMO

Introdução: o líquen plano oral (LPO) e as lesões liquenoides orais (LLOs) são considerados distúrbios orais potencialmente malignos caracterizados pela presença de estrias brancas rendilhadas, que podem estar acompanhadas por outros subtipos clínicos. O diagnóstico diferencial deve ser bem estabelecido entre estas condições, visto que as duas enfermidades possuem muitas características em comum, apresentando sintomas, manifestações clínicas e características histopatológicas semelhantes. A combinação de uma avaliação clínica e histopatológica deve ser realizada, bem como uso de outros métodos, a exemplo da histomorfometria, que nos proporciona análises mais objetivas. **Objetivo:** Analisar os dados clínico-patológicos e histomorfométricos das lesões de LPO e LLO no intuito de verificar diferenças que justifiquem o comportamento biológico distinto entre as lesões. **Metodologia:** estudo transversal retrospectivo, a partir de 30 cortes histológicos de biópsias incisoriais de LPO (n=15) e de LLO (n=15), diagnosticados segundo os critérios diagnóstico da classificação da OMS (2021), no período entre 2009 a 2016. Os cortes histológicos foram corados com hematoxilina-eosina e as análises, que foram realizadas em microscopia de luz, contemplaram parâmetros morfológicos, como ceratose, acantose, faixa de infiltrado inflamatório e faixa eosinofílica, degeneração da camada basal e comprometimento da interface epitélio-córion e grau do infiltrado inflamatório subepitelial, e parâmetros morfométricos, como a espessura de ceratina, distância da camada basal à superfície epitelial, espessura da faixa do infiltrado inflamatório e densidade celular, realizadas por dois avaliadores previamente calibrado. **Resultados:** Observou-se que 66,7% da amostra foram mulheres, com mais de 40 anos (90%), o subtipo clínico mais comum associado foi em placa (53,3%) e o sítio mais acometido foi a mucosa jugal e região retromolar (90%) para ambas as lesões. No entanto, não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as características clínicas dos pacientes e histomorfológicas ($p>0,05$), exceto o grau de displasia ($p=0,0003$). Não houve diferença significativa entre os dois tipos de lesão quanto às variáveis histomorfométricas avaliadas ($p>0,05$). Com relação à densidade celular do infiltrado inflamatório nas lesões de LPO e LLO, não foi encontrada associação das variáveis histomorfométricas estudadas e ambas as condições. **Conclusão:** Na amostra estudada e a partir da metodologia empregada no presente trabalho, constatou-se que as lesões de LPO e LLO compartilharam semelhanças entre si para as variáveis clínicas e histomorfométricas avaliadas, o que sugere que tais condições parecem retratar um espectro de apresentação da mesma doença.

Palavras-chave: Líquen plano oral; Achados morfológicos e microscópicos; Epitélio. Inflamação; Densidade celular.

SANCHES, A.C.B. **Comparison of histomorphometric aspects between oral lichen planus lesions and oral lichenoid lesions.** [Tese]. Salvador: Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2024. 89 f.

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid lesions (OLL) are considered potentially malignant oral disorders characterized by the presence of lacy white streaks, which may be accompanied by other clinical subtypes. The differential diagnosis between these conditions must be well established, since the two diseases have many characteristics in common, presenting similar symptoms, clinical manifestations and histopathological characteristics. A combination of clinical and histopathological evaluation should be performed, as well as the use of other methods, such as histomorphometry, which provides more objective analyses. **Objective:** To analyze the clinical-pathological and histomorphometric data of OLP and OLL lesions in order to verify differences that justify the distinct biological behavior between the lesions. **Methodology:** retrospective cross-sectional study, based on 30 histological sections of incisional biopsies of OLP (n = 15) and LLO (n = 15), diagnosed according to the diagnostic criteria of the WHO classification (2021), in the period between 2009 and 2016. The histological sections were stained with hematoxylin and eosin and the analyses, which were performed under light microscopy, included morphological parameters, such as keratosis, acanthosis, band of inflammatory infiltrate and eosinophilic band, degeneration of the basal layer and involvement of the epithelium-chorion interface and degree of subepithelial inflammatory infiltrate, and morphometric parameters, such as keratin thickness, distance from the basal layer to the epithelial surface, thickness of the band of inflammatory infiltrate and cell density, performed by two previously calibrated evaluators. **Results:** It was observed that 66.7% of the sample were women, over 40 years old (90%), the most common clinical subtype associated was plaque (53.3%) and the most affected site was the buccal mucosa and retromolar region (90%) for both lesions. However, there was no significant association between the type of lesion and the clinical and histomorphological characteristics of the patients ($p>0.05$), except for the degree of dysplasia ($p=0.0003$). There was no significant difference between the two types of lesion regarding the histomorphometric variables evaluated ($p>0.05$). Regarding the cellular density of the inflammatory infiltrate in the OLP and OLL lesions, no association was found between the histomorphometric variables studied and both conditions. **Conclusion:** In the sample studied and based on the methodology used in the present study, it was found that OLP and LLO lesions shared similarities between them for the clinical and histomorphometric variables evaluated, which suggests that such conditions appear to portray a spectrum of presentation of the same disease.

Keywords: Oral lichen planus; Morphological and Microscopic Findings; Epithelium. Inflammation; Cell Density.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Material e Métodos	Critérios diagnóstico de LPO baseado em propostas prévias (Aguirre-Urizar <i>et al.</i> , 2020; Al-Hashimi <i>et al.</i> , 2007; Cheng <i>et al.</i> , 2016; van der Meij, van der Waal, 2003)-----	30
Figura 1	Material e Métodos	A- Fotomicrografia de LPO, representando as secções histológicas da amostra estudada, capturada em HE. B- Fotomicrografia de LPO analisada no <i>software</i> Adobe Photoshop®, com marcação das células inflamatórias, linfócitos (verde) e plasmócitos (azul). C- Fotografia da Figura B, da camada resultante da análise do <i>software</i> Adobe Photoshop®, para contagem das células inflamatórias (HE,100x)-----	33
Figura 1	Artigo 1	Fotomicrografias representando a semelhança dos aspectos histopatológicos nas lesões de LPO (A) e LLO (B), onde se observa o epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, exibindo acantose, com desorganização da camada basal (ponta da seta) e da presença da faixa de infiltrado inflamatório crônico com intensidade severa em região de lâmina própria (asterisco) (HE,100x)-----	40
Figura 2	Artigo 1	Fotomicrografias representativas da amostra estudada, exemplificando as medidas morfométricas realizadas (linhas azuis) A: espessura de ceratina (EC); B: distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE) e C: espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial crônico (EFI) (HE,100x) -----	42
Figura 3	Artigo 1	Distribuição dos sítios acometidos observados nos pacientes atendidos no NDB/ UFES, no período de 2009 a 2016, em função do tipo de lesão oral-----	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigo 1	Frequência (%) das características clínicas dos pacientes atendidos no NDB/UFES, no período de 2009 a 2016, em função do tipo de lesão oral-----	43
Tabela 2	Artigo 1	Frequência (%) dos critérios histomorfológicos das amostras de LPO e LLO em função do tipo de lesão oral (UFES, 2009 a 2016)-----	45
Tabela 3	Artigo 1	Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) das variáveis histomorfométricas das amostras LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral (UFES, 2009 a 2016) -----	46
Tabela 4	Artigo 1	Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) da espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI) das amostras de LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral, em cada grau de inflamação (UFES, 2009 a 2016)----	48
Tabela 5	Artigo 1	Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) da distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE) das amostras de LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral, na ausência e presença de acantose (UFES, 2009 a 2016)-----	48
Tabela 1	Artigo 2	Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) do número de células (densidade celular) em função do tipo de lesão e do tipo de célula (UFES, 2009-2016)-----	61
Tabela 2	Artigo 2	Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) do número total de células em função do grau de inflamação (UFES, 2009-2016)-----	61
Tabela 3	Artigo 2	Análise da correlação entre o número total de células (densidade celular) e a média morfométrica linear de espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI), em μm (UFES, 2009-2016)-----	62

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

AAOMP	American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology (Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação tica
CEC	Carcinoma Espinocelular
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DLO	Doenças Liquenoides Oraes
DOPM	Desordem Oral Potencialmente Maligna
EUA	Estados Unidos da América
HE	Hematoxilina-Eosina
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IgM	Imunoglobulina M
LBO	Laboratório de Bioquímica Oral
LLO	Lesão Liquenoide Oral
LP	Líquen Plano
LPO	Líquen Plano Oral
LVP	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
NDB	Núcleo de Diagnóstico Bucal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPgPIOS	Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos órgãos e Sistemas
RL	Reação Liquenoide
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo

LISTA DE SÍMBOLOS

p	Valor de p
%	Percentual
n	Frequência ou número amostral absoluto de uma população
cm	Centímetro
μm	Micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	17
1.1	JUSTIFICATIVA	18
2	OBJETIVOS	19
2.1	OBJETIVO GERAL	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	LÍQUEN PLANO ORAL (LPO)	21
3.2	LESÃO LIQUENOIDE ORAL (LLO)	22
3.3	POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DAS LESÕES DE LPO E LLO	24
3.4	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA AS LESÕES DE LPO E LLO: CLASSIFICAÇÕES VIGENTES NA LITERATURA	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1	COMITÊ DE ÉTICA	29
4.2	TIPO DE AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29
4.3	VARIÁVEIS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS	30
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5	RESULTADOS	35
5.1	ARTIGO 1 - Comparação dos aspectos histomorfométricos entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais	35
5.1.1	Introdução	37
5.1.2	Material e Métodos	38
5.1.3	Resultados	43

5.1.4 Discussão	49
5.1.5 Conclusão	53
Referências	53
5.2 ARTIGO 2 - Comparação da densidade celular do infiltrado inflamatório crônico entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais: um estudo transversal	56
5.2.1 Introdução	57
5.2.2 Material e Métodos	59
5.2.3 Resultados	60
5.2.4 Discussão	62
5.2.5 Conclusão	67
Referências	67
6 DISCUSSÃO GERAL	71
7 CONCLUSÃO GERAL	74
REFERÊNCIAS	75
APÊNDICE A - Ficha descritiva aplicada para coleta de dados	81
APÊNDICE B - Ficha morfológica aplicada para coleta de dados	82
APÊNDICE C - Ficha morfométrica aplicada para coleta de dados	83
APÊNDICE D - Ficha morfométrica da densidade celular aplicada para coleta de dados.	84
ANEXO A - Parecer do CEP – ICS/UFBA	85
ANEXO B - Carta de Anuência do Serviço de Anatomia Patológica Bucal (SAP Bucal) do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)	90
ANEXO C - Carta de Anuência do Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciência da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	92

1 INTRODUÇÃO GERAL

As doenças liquenoides orais (DLO) são distúrbios que acometem a mucosa oral e se caracterizam pela presença de pápulas brancas rendilhadas, que podem estar acompanhadas por outros tipos clínicos, como erosivo-ulcerativo, atrófico, placa e bolhoso. Dentre estas condições, encontram-se o líquen plano oral (LPO) e as lesões liquenoides orais (LLOs), assim como o líquen plano mucocutâneo, líquen plano mucoso e as reações liquenoides (RL) (Aguirre-Urizar, 2008).

Na literatura vigente, existem muitas classificações que propõem critérios diagnóstico-clínicos e histopatológicos para diferenciar as lesões de LPO e LLO (Cheng *et al.*, 2016; Kramer *et al.*, 1978; van der Meij, van der Waal, 2003; Warnakulasuriya *et al.*, 2021). Entretanto, estabelecer o diagnóstico diferencial entre tais condições ainda é bastante desafiador, uma vez que os critérios empregados parecem ainda não ser tão assertivos para definir especificamente tais lesões (Khudhur; Di Zenzo; Carrozzo, 2014). É importante que esse correto diagnóstico aconteça, pois além de especificar as características entre as várias desordens orais potencialmente malignas (DOPMs), inclui também identificar lesões de pior prognóstico, com maior potencial de transformação para o carcinoma espinocelular (CEC) (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

Essa tese está estruturada sob a forma de dois artigos inseridos no item resultados, segundo as normas do Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPgPIOS) do Instituto de Ciências de Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA). No primeiro artigo, investigou-se uma associação dos aspectos histomorfométricos entre as lesões de LPO e LLO, já que tal análise, utilizando critérios quantitativos, permitiria identificar medidas teciduais distintas, o que poderia traduzir uma real diferença no comportamento biológico dessas lesões com relação ao potencial de malignização. No segundo artigo, analisou-se uma correlação entre o grau de densidade do infiltrado inflamatório subepitelial crônico e a graduação semi-quantitativa deste mesmo infiltrado celular entre as lesões de LPO e LLO, visto que há possibilidade que esse infiltrado inflamatório também seja relevante para justificar um possível potencial de malignização distinto entre elas.

1.1 JUSTIFICATIVA

Durante as últimas décadas, alguns estudos têm indicado um aumento no risco de desenvolvimento de câncer em pacientes com LPO (Feldmeyer *et al.*, 2020; González-Moles *et al.*, 2019), o que fez com que a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificasse esta doença como uma DOPM (Warnakulasuriya; Johnson; van der Waal, 2007). Contudo, a associação entre o LPO e o CEC de boca ainda é polêmica, uma vez que os mecanismos que se relacionam à transformação maligna no LPO ainda não estão esclarecidos (Guan *et al.*, 2020; Rosa *et al.*, 2015) e sua taxa de transformação maligna é considerada baixa (Aghbari *et al.*, 2017; Giuliani *et al.*, 2019; González-Moles *et al.*, 2019).

As características das lesões de LPO são diferentes para os variados tipos clínicos, o que dificulta ainda mais seu diagnóstico, visto que pode ser confundido com outras desordens orais, inclusive com as LLOs. Todavia, as lesões de LLO possuem um maior potencial de malignização quando comparadas às de LPO, conforme descrito em algumas revisões sistemáticas com meta-análises (González-Moles *et al.*, 2019; Idrees *et al.*, 2021; Iocca *et al.*, 2020) e, assim foi também considerada como DOPM (Warnakulasuriya *et al.*, 2021). Em contrapartida, mais recentemente, González-Moles, Ramos-García (2024) observaram, em outra revisão sistemática com meta-análise, que o potencial de malignização das lesões de LPO foi 1,43%, o das LLOs foi 1,38%, 1,20% para as RLs e 5,13% para as lesões de LPO com displasia epitelial, e pontuaram que provavelmente a taxa de malignidade do LPO pode estar subestimada pela utilização de critérios diagnósticos inadequados (González-Moles; Ramos-García, 2024).

Assim, torna-se relevante o estudo dos aspectos histomorfométricos das lesões de LPO e LLO, visto que tal técnica possibilitaria uma comparação dos parâmetros analisados de forma quantitativa e esclarecer se as variações teciduais encontradas poderiam explicar distinções observadas no potencial de malignização entre tais lesões.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os aspectos clínico-patológicos e histomorfométricos das lesões de LPO e LLO com vistas a identificar diferenças que justifiquem o comportamento biológico distinto entre as lesões

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os dados sócio demográficos e clínico patológicos entre os casos de LPO e LLO;
- Comparar os aspectos histopatológicos nas lesões de LPO e LLO,
- Comparar os aspectos histomorfométricos nas lesões de LPO e LLO;
- Comparar a densidade celular do infiltrado inflamatório nas lesões de LPO e LLO;
- Correlacionar a densidade do infiltrado inflamatório, o grau de inflamação e espessura deste infiltrado inflamatório crônico entre as lesões de LPO e LLO.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As condições mucocutâneas constituem um conjunto de distúrbios imunologicamente mediados, que acometem, principalmente, o tecido epitelial, especialmente a pele e a mucosa oral – que possuem a mesma origem embrionária ectodérmica. As manifestações orais destas condições são variáveis e, muitas vezes, são as características iniciais e sintomáticas dessas enfermidades o que torna o cirurgião-dentista o primeiro profissional a detectá-las; assim, ele desempenha um papel importante no diagnóstico precoce e tratamento de tais lesões (Kuten-Shorrer; Menon; Lerman, 2020).

O líquen plano (LP) é uma doença mucocutânea crônica, imunologicamente mediada, que afeta principalmente pele e cavidade oral (Bakhtiari *et al.*, 2017), e, neste caso, denominado LPO; a gravidade das lesões em boca parece não coincidir com a das lesões cutâneas e genitais. As lesões orais são mais resistentes ao tratamento que as cutâneas e, frequentemente, ocorrem recidivas (Ranganathan; Kavitha, 2019). A LLO, por sua vez, também é imunomediada e acomete exclusivamente as mucosas, e se caracteriza por apresentar-se unilateralmente com lesões geralmente únicas (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020).

Em 2008, o termo DLO foi proposto por Aguirre-Urizar com o intuito de melhorar o diagnóstico e minimizar as discordâncias existentes entre elas. Os principais subtipos clínicos que representam tais distúrbios são o LPO e o LLO (Aguirre-Urizar, 2008). O LPO se caracteriza como uma doença com estrias reticulares brancas bilaterais que afeta a mucosa jugal, a língua e a gengiva. Em compensação, as LLOs podem apresentar lesões unilaterais e assimétricas (Carrozzo *et al.*, 2019) e aspecto histopatológico indistinto do LPO (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020).

Há dificuldade em realizar um diagnóstico clínico fidedigno das lesões de LPO, visto que tal condição possui várias formas clínicas, que podem apresentar comportamentos biológicos distintos (Seoane *et al.*, 2004). Associado a isso, tais lesões possuem características semelhantes a outras lesões que acometem a cavidade oral, como hiperqueratose friccional oral, pênfigo vulgar, leucoplasia oral e LLOs. Por isso, é necessária a realização de um criterioso exame clínico e de biópsias incisórias, para que um diagnóstico clínico e histopatológico possa ser realizado (Yamanaka *et al.*, 2017).

3.1 LÍQUEN PLANO ORAL (LPO)

O LPO é uma condição inflamatória crônica não infecciosa que envolve a mucosa oral, que pode ser acompanhada das lesões em pele (LP) e tem predileção pelo sexo feminino entre a quinta e sexta décadas de vida (Barbosa *et al.*, 2015; Lima *et al.*, 2019). As causas que o geram ou o perpetuam ainda são desconhecidas (Kurago, 2016), porém sugere-se que mecanismos imunológicos são cruciais no desenvolvimento de tal processo, o que o torna uma condição imunologicamente mediada (Cassol-Spanemberg *et al.*, 2019). Em uma revisão sistemática com meta-análise, observou-se que a prevalência global do LPO é de 1,01%, com marcantes diferenças geográficas, visto que a maior prevalência foi relatada na América Central e do Sul (1,74%), África (1,43%) e Europa (1,32%) e a menor na Ásia (1,08%) (González-Moles *et al.*, 2020).

Clinicamente, o LPO apresenta-se em seis formas clínicas distintas – reticular, em placa, papular, erosivo, atrófico e bolhoso –, sendo que o tipo mais comum é o reticular, que se caracteriza pela presença de um rendilhado esbranquiçado na mucosa jugal, denominado de estrias de Wickham. O tipo erosivo é a segunda forma mais comum, e se constitui em áreas eritematosas com presença de ulcerações (Andreasen, 1968).

Mais recentemente, alguns estudos segmentam as lesões de LPO em dois grandes grupos: lesões brancas, que incluem as formas reticular, em placa e papular, e as lesões vermelhas, incluindo as formas erosiva, atrófica e bolhosa (Boñar-Alvarez *et al.*, 2019; Lauritano *et al.*, 2016; Sanches *et al.*, 2022). A caracterização mais aceita nos tempos atuais descreve que as lesões de LPO se caracterizam pela existência de qualquer um dos tipos clínicos, sempre associado com a presença do padrão reticular e das estrias de Wickham, em conjunto com as características histopatológicas específicas, tais como a degeneração da camada basal e de um infiltrado inflamatório subepitelial (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

O diagnóstico das lesões de LPO deve incluir aspectos clínicos e histopatológicos (van der Meij, van der Waal, 2003). Assim, a realização de biópsias incisionais nas lesões de LPO é indicada, com o intuito de realizar o diagnóstico diferencial e identificar a presença de displasia ou CEC (Alberdi-Navarro *et al.*, 2017; Aguirre-Urizar *et al.*, 2020). O padrão mais comum a ser observado na imunofluorescência direta, nas lesões de LPO, é o depósito de fibrina e (ou) complemento em padrão granular ou linear na membrana basal e corpos coloides IgM-positivos (Buajeeb *et al.*, 2015).

3.2 LESÃO LIQUENOIDE ORAL (LLO)

As LLOs, assim como o LPO, constituem uma série de distúrbios que acometem a mucosa oral e que, possivelmente, retratam uma categoria de lesões de comportamento comum a um ou mais antígenos desconhecidos (Carrozzo *et al.*, 2019). Os fatores etiológicos variam entre fatores locais, entidades sistêmicas e condições autoimunes (Islã; Alramadhan, 2023) e tais lesões possuem características clínicas e histopatológicas muito semelhantes às lesões do LPO (Carrozzo *et al.*, 2019).

As LLOs se caracterizam, histopatologicamente, pela presença da degeneração liquefativa da camada basal e pelo infiltrado inflamatório crônico, composto, principalmente, por linfócitos T (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020).

A literatura destaca a existência de quatro tipos de LLOs, as quais são distinguidas como: 1) aquelas que apresentam um aspecto semelhante ao LPO, mas que não possuem aspectos clínicos característicos a ele; 2) as reações liquenoides (RLs), que são lesões relacionadas a materiais odontológicos, sobretudo ao amálgama; 3) RLs relacionadas a medicamentos; 4) e as lesões da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (Hiremath, Kale; Charantimath, 2011; van der Waal, 2009). Em 2008, Aguirre-Urizar denomina a RL como lesão liquenoide oral reativa, que se define pela presença de pápulas reticulares brancas únicas, assimétricas e/ou unilaterais na mucosa oral com causa identificável (Aguirre-Urizar *et al.*, 2008).

Thornhill *et al.* (2006) afirmam que as RLs se assemelham ao LPO tanto clinicamente quanto histopatologicamente. No entanto, elas podem resultar de uma estomatite alérgica de contato (reação de hipersensibilidade do tipo IV) e têm relação direta com materiais restauradores dentários, mais comumente o amálgama ou outros agentes contactados, tais como a canela (Khudhur; Di Zenzo; Carrozzo, 2014; Thornhill *et al.*, 2006). O contato direto da mucosa oral com o amálgama, que contém mercúrio, parece propiciar a indução de uma reação de sensibilidade que acarreta uma reação imunomediada, e gera danos aos queratinócitos epiteliais basais (Al-Hashimi *et al.*, 2007). Ainda, podem resultar da ingestão de certos medicamentos, por exemplo, hipoglicemiantes orais, agentes inibidores da enzima de conversão da angiotensina, e agentes anti-inflamatórios não esteroides (Thornhill *et al.*, 2006).

Dunsche A., Frank, M. P., *et al.* (2003) realizaram um estudo com 134 pacientes diagnosticados com RLs de acordo com critérios clínicos, e 159 biópsias foram realizadas nestes pacientes e analisadas histopatologicamente, de acordo com os critérios diagnóstico da OMS (1978). Estes casos foram comparados com 47 lesões de LPO de pacientes edêntulos, e, assim, sem exposição ao amálgama. Tal estudo observou que 97,1% dos pacientes com RLs melhoraram das lesões acometidas após a remoção das restaurações de amálgama. Assim, tais autores recomendaram a remoção dessas restaurações em todos os pacientes acometidos por RLs sintomáticos. Entretanto, Dunsche A., Kstel, I., *et al.* (2003) publicaram um outro estudo realizado em modelo animal e não conseguiram provar definitivamente que restaurações de amálgama possam acarretar o aparecimento das RLs. De forma contrária e com a utilização do mesmo modelo animal, Seno *et al.* (2013) realizaram um estudo experimental em ratos, que foram avaliados em diferentes dias da exposição inicial ao amálgama e sugeriram que esse material pode causar lesões na mucosa semelhantes à do lúpus eritematoso sistêmico (Seno *et al.*, 2013).

Em um estudo transversal, Suter e Warnakulasuriya (2016) submeteram 87 pacientes diagnosticados com RL orais, LPO resistente ao tratamento e com características liquenoides atípicas ao teste de contato cutâneo. Destes, 26 pacientes apresentaram resultado positivo para tal teste e tiveram suas restaurações de amálgama substituídas, com resolução moderada a completa das lesões em 81% dos casos analisados. Assim, o teste de contato cutâneo é uma forma que pode ser utilizada para confirmar RLs clinicamente suspeitas (Suter; Warnakulasuriya, 2016).

Com relação às RLs relacionadas a medicamentos, não há um teste específico para diagnosticar essas lesões, as quais podem aparecer a qualquer tempo, mesmo com o paciente já em uso do medicamento por longo período (Thompson; Skaehill, 1994).

Os medicamentos que podem acarretá-las são variados, e incluem inibidores enzimáticos conversores de angiotensina, anti-inflamatórios não esteroides, hipoglicemiantes orais, penicilamina, betabloqueadores, metildopa, quinidina e quinina, diuréticos (em particular hidroclorotiazida), antifúngicos, anticonvulsivantes, medicamentos imunomoduladores (por exemplo, sais de ouro), sulfassalazina, lítio (Olms; Remmerbach, 2017; Yuan; Woo, 2015), os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, infliximabe, adalimumabe (Asarch *et al.*, 2009) e medicamentos usados para doenças na tireoide (Fortuna; Aria; Schiavo, 2017, p.1523). A retirada do agente causador pode ocasionar a remissão das

lesões entre duas a oito semanas, porém em alguns casos tais lesões podem levar até 24 meses para desaparecer (Islã; Alramadhan, 2023).

As LLOs na DECH acometem pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A DECH possui um curso clínico variável, e pode se manifestar de forma aguda ou crônica. A forma aguda geralmente afeta a pele, o trato gastrointestinal e o fígado, e a forma crônica atinge vários órgãos, inclusive a cavidade oral, e se caracteriza pela presença de lesões liquenoides e placas hiperkeratóticas (Margaix-Muñoz *et al.*, 2015), e pode se apresentar também como áreas eritematosas-erosivas com a presença de úlceras (Islã; Alramadhan, 2023).

Em contrapartida, as LLOs, que se apresentam com um aspecto semelhante ao LPO, não possuem ainda um fator etiológico reconhecido, e clinicamente se caracterizam pela presença de lesões papulares brancas na mucosa oral que se apresentam como lesões únicas, unilaterais e/ou assimétricas, e podem ainda estar associada a outras manifestações, como lesões atróficas, em placa, erosivas-ulcerativas e bolhosas (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020). Não há um critério histopatológico patognomônico para as lesões de LPO e LLO (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020), e por isso o diagnóstico diferencial torna-se muito desafiador (Feldmeyer *et al.*, 2020).

Ademais, muitos estudos na literatura vigente não analisam apenas as LLOs semelhantes ao LPO, e terminam por incluir nos mesmos grupos os demais tipos de LLOs, a exemplo daquelas que possuem fator etiológico determinado, como as RLs – tanto relacionados a materiais odontológicos restauradores como a medicamentos –, e como as DECH, o que interfere na compreensão de tais condições (Alberdi-Navarro *et al.*, 2017; Aguirre-Urizar *et al.*, 2020; Iocca *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020).

Assim, o diagnóstico das lesões de LPO e LLOs deve incluir critérios clínicos e histopatológicos, com o intuito de se estabelecer um diagnóstico mais assertivo e melhor plano de tratamento ao paciente acometido (Alberdi-Navarro *et al.*, 2017; Cheng *et al.*, 2016; van der Meij, van der Waal, 2003; Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

3.3 POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DAS LESÕES DE LPO E LLO

A primeira descrição clínica do LPO como lesão pré-cancerizável ocorreu em 1978 pela OMS, em conjunto com a leucoplasia, leucoceratose nicotínica do palato, eritroplasia,

candidíase, *morsicatio buccarum*, lúpus eritematoso discoide, nevo branco esponjoso e fibrose submucosa (Kramer *et al.*, 1978).

Em 2007, a OMS recomendou a modificação do termo lesão pré-cancerizável, sugerindo a utilização, a partir de então, do termo “desordens orais potencialmente malignas” (DOPM), visto que nem todas as lesões e condições descritas neste grupo se transformariam, obrigatoriamente, em lesões neoplásicas malignas, como o termo anterior indicava. No entanto, vale ressaltar que tais lesões necessitam de um acompanhamento bem realizado e de longo prazo, visto que funcionam também como indicadores de risco para o desenvolvimento de malignidades futuras em outras regiões da mucosa oral (Warnakulasuriya; Johnson; van der Waal, 2007).

Nessa classificação da OMS (2007), além do LPO, foram consideradas como DOPMs também as lesões leucoplásicas – leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP), leucoeritroplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa – e condições hereditárias, como a disceratose congênita e a anemia de Fanconi. Essas alterações podem estar presentes antes do desenvolvimento do câncer (Warnakulasuriya; Johnson; van der Waal, 2007). Assim, sua detecção determinaria um acompanhamento rigoroso do paciente, com possível diagnóstico precoce, no caso de progressão, para um CEC (Ranganathan; Kavitha, 2019). Mais recentemente, em 2021, a OMS propôs acrescentar a esta classificação também como DOPM as LLOs (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

Em 2013, Mares *et al.* realizaram uma coorte composta por 32 pacientes acompanhada por 10 anos, na qual oito pacientes foram diagnosticados com LPO e 24 com LLO, e verificaram que nenhum paciente com LPO desenvolveu câncer oral e dois pacientes com LLO apresentaram câncer em boca após 45 e 143 meses de acompanhamento (Mares *et al.*, 2013). Tais dados correlacionam-se com os de van der Meij, Mast, van der Waal (2007), uma vez que neste estudo quatro pacientes diagnosticados com LLO desenvolveram CEC durante o período de acompanhamento, que foi de cinco anos, o que denota a importância dos pacientes com LLO serem acompanhados de forma mais consistente (van der Meij; Mast; van der Waal, 2007).

Fitzpatrick, Hirsch e Gordon (2014) observaram, numa revisão sistemática, que entre os 7806 pacientes com LPO, 85 pacientes desenvolveram CEC, e entre os 125 pacientes diagnosticados com LLO, 4 pacientes também desenvolveram carcinoma, sendo encontrada uma taxa de transformação maligna para o LPO de 1,09% e de 3,2% para o LLO. Assim,

esses autores sugeriram que os pacientes com tais condições, mesmo aqueles que não se enquadram em uma categoria de alto risco para o CEC, fossem acompanhados de forma regular e contínua pelo cirurgião-dentista (Fitzpatrick; Hirsch; Gordon, 2014). De forma semelhante, Aguirre-Urizar *et al.* (2020) realizaram uma coorte com 384 pacientes com DLOs, na qual 299 foram diagnosticados com LPO e 85 com LLO, e observaram que as LLOs apresentaram 4,6 vezes mais o risco de transformação maligna que o grupo do LPO.

A incidência de câncer em LPO e LLO parece estar subestimada devido aos rígidos critérios diagnósticos de exclusão geralmente impostos a essas lesões (González-Moles; Ramos-García, 2024); o potencial de transformação maligna também parece subestimado (Aghbari *et al.*, 2017, González-Moles, Ramos-García, 2024). Assim, além do correto diagnóstico, o paciente deve ser informado sobre a importância do período de acompanhamento, que deve ser no mínimo de uma vez por ano (González-Moles *et al.*, 2017), com a realização de biópsias incisionais, cuja relevância é detectar se há a presença e o grau de displasia epitelial (González-Moles *et al.*, 2020).

3.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA AS LESÕES DE LPO E LLO: CLASSIFICAÇÕES VIGENTES NA LITERATURA

É importante que se faça o correto diagnóstico para as lesões de LPO e LLO, visto que estas possuem aspectos clínicos e histopatológicos semelhantes às outras condições que acometem a cavidade oral (Carrozzo *et al.*, 2019; Cheng *et al.*, 2016). Andreasen (1968) classificou, clinicamente, as lesões de LPO em seis tipos: reticular, papular, em placa, erosivo, atrófico e bolhoso. As formas reticulares, papulares e semelhantes a placa são geralmente assintomáticas e aparecem clinicamente como lesões ceratóticas brancas. As formas erosivas, atróficas e bolhosas são frequentemente associadas a sensação de queimação, com presença de úlceras, e, em muitos casos, podem causar dor severa.

Uma das primeiras classificações vigentes na literatura que estabeleceu critérios diagnósticos clínicos e histopatológicos para as lesões de LPO foi da OMS, datada em 1978, que estabelecia como parâmetros clínicos a presença de finas linhas brancas, conhecidas como estrias de Wickham, as quais são irradiadas a partir das pápulas, formando um aspecto de rendilhado caracterizando um padrão reticular. As lesões também podem se apresentar na forma atrófica, com ou sem erosões, e ainda se pode observar presença de bolhas, porém estas

são raras. Como critérios histopatológicos, há a presença de orto ou paraceratose, a espessura epitelial variável, com visualização, em alguns momentos, de projeções em “dentes em serra”, presença de corpos de Civatte na camada basal do epitélio ou na superfície da lâmina própria, faixa estreita de material eosinofílico na membrana basal, uma zona de infiltrado celular, tipo banda e bem definida na superfície da lâmina própria, consistido principalmente de linfócitos, e degeneração liquefativa das células da camada basal (Kramer *et al.*, 1978).

Um sistema de subclassificação histopatológica do LPO foi proposto em 1985 por Krutchkoff e Eisenberg, onde inseriram o termo “displasia liquenoide”, que seria uma lesão que contém características de LPO, porém com presença de alterações displásicas epiteliais (Krutchkoff; Eisenberg, 1985).

Em 2003, van der Meij, van der Waal propuseram uma outra classificação com critérios diagnósticos mais refinados, ficando conhecida como OMS Modificada, e preconizavam que o LPO deveria apresentar clinicamente lesões bilaterais, relativamente simétricas; presença das estrias de Wickham; lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa acompanhadas pela presença das lesões reticulares em outra região da mucosa oral. Esta classificação sugeriu que, para todas as outras lesões com semelhança com o LPO, mas que não apresentam os critérios clínicos supracitados, deveria ser usado o termo “cl clinicamente sugestivo”. Os critérios histopatológicos preconizados foram a presença bem definida da faixa de infiltrado inflamatório subepitelial; sinais de liquefação degenerativa da camada basal; ausência de displasia; e, quando os achados histopatológicos se apresentassem de forma menos característica, deveria ser utilizado o termo “histopatologicamente sugestivo”. Então, somente as lesões que apresentassem integralmente os critérios propostos, entre as características clínicas e histopatológicas, seriam classificadas como LPO, e as lesões que preenchessem parcialmente algum dos critérios seriam classificadas como LLOs (van der Meij, van der Waal, 2003).

Um novo conjunto de parâmetros de diagnóstico foi descrito, em 2016, pela Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAOMP), que estabeleceu que clinicamente o LPO deveria possuir lesões multifocais, geralmente bilaterais, que afetam a mucosa jugal, a língua, os lábios e a gengiva; sendo que poderiam aparecer como gengivite descamativa, e manchas reticulares brancas, associadas ou não a erosões e ulcerações. Como indicadores histopatológicos, a presença de um infiltrado inflamatório linfocítico, distribuídos em faixa na região subepitelial; exocitose linfocitária; ausência de epitélio verrucoso; ausência de displasia epitelial e liquefação basal dos queratinócitos foram descritos (Cheng *et al.*, 2016).

Em 2020, Aguirre-Urizar *et al.* propuseram critérios clínicos e histopatológicas para as lesões de LPO e LLO, destacando que não há sinal patognomônico histopatológico para tais lesões, e afirmando novamente a relevância da correlação clínica e histopatológica no diagnóstico destas condições. Os autores sugerem, inclusive, o uso do termo “doença liquenoide oral” (DLO), que se caracteriza por um grupo de lesões, onde as duas principais variantes são representadas pelo LPO e o LLO (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020). Nesta nova proposta, a importância do diagnóstico clínico é reforçada e sugere-se que as LLOs se apresentam como lesões únicas e (ou) múltiplas, bilaterais ou não, simétricas ou não, enquanto as lesões de LPO são descritas como múltiplas, bilaterais e ocasionalmente simétricas. Para ambas as lesões é essencial a presença de um padrão reticular na mucosa oral (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020).

Mais recentemente, em 2021, a OMS elencou, com base nas propostas anteriores presentes na literatura científica, alguns dos critérios diagnósticos clínicos e histopatológicos pré-estabelecidos, sugerindo uma nova proposta. Assim, as lesões de LPO se caracterizam pela presença de qualquer um dos tipos clínicos, tais como popular, em placa, erosivo, atrófico e bolhoso com a presença do padrão reticular com as estrias de Wickham associado às características histopatológicas específicas, como a presença de infiltrado inflamatório em forma de faixa bem definido, predominantemente linfocítico, confinado à parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de degeneração vacuolar das camadas celulares basais e/ou suprabasais com apoptose de queratinócitos. E, no tipo atrófico, há adelgaçamento epitelial e, às vezes, ulceração causada por falha da regeneração do epitélio, como resultado da destruição das células basais, e um infiltrado inflamatório misto pode ser encontrado (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

Todavia ainda se percebe a inexistência de um consenso dos parâmetros preconizados para o diagnóstico das lesões de LPO e LLOs, o que corrobora com as incertezas sobre a natureza potencialmente maligna de tais lesões. Haja vista também que distinguir tais lesões entre si e de outras condições, que possuem características tão semelhantes mutuamente, ainda é difícil, e, por isso, mais estudos devem ser feitos para que reforcem e acentuem diretrizes mais assertivas para o correto diagnóstico desses distúrbios orais (Gopalakrishnan *et al.*, 2016; González-Moles; Ramos-García, 2024).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 COMITÊ DE ÉTICA

Tratou-se de um estudo retrospectivo transversal, que atendeu a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do ICS/UFBA, com o número CAAE 55603622.0.0000.5662 (ANEXO A).

4.2 TIPO DE AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os dados do estudo foram provenientes de prontuários clínicos, material biopsiado e laudos histopatológicos dos pacientes diagnosticados com LPO e LLO nos projetos de extensão Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB) e Serviço de Anatomia Patológica Bucal (SAP Bucal), ambos do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), entre os anos 2009 e 2016 (ANEXO B).

Foi utilizada uma amostra não probabilística de conveniência, onde os casos pertencentes e arquivados no laboratório de patologia supracitado com diagnóstico prévio de LPO foram incluídos, e então reclassificados segundo os critérios da OMS em LPO e LLO (Warnakulasuriya *et al.*, 2021) (quadro 1). Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos e os casos diagnosticados como RL, assim como os casos cujos pacientes não tinham diagnóstico final conclusivo ou com diagnóstico sugestivo de câncer ou outras lesões que fazem diagnóstico diferencial com o LPO e LLO.

Importa ressaltar que a amostra do presente trabalho compreendeu casos de LPO e os casos diagnosticados como LLOs. Nesse último grupo, foram excluídas as RLs, tanto relacionadas a material restaurador odontológico quanto a medicamentos, e as LLOs oriundas da DECH, visto que tais lesões possuem etiologia conhecida. Assim, a amostra pode ser considerada genuína e homogênea, uma vez que houve inclusão apenas dos casos de LLOs com etiologia desconhecida.

Quadro 1- Critérios diagnóstico de LPO baseado em propostas prévias (Aguirre-Urizar *et al.*, 2020; Al-Hashimi *et al.*, 2007; Cheng *et al.*, 2016; van der Meij, van der Waal, 2003).

<p>CRITÉRIO CLÍNICO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presença de lesões brancas e bilaterais, mais ou menos simétricas, afetando a mucosa jugal, e/ou língua, e/ou lábios, e/ou gengiva - Presença de lesões papulares brancas e linhas brancas ligeiramente elevadas com aspecto de rendilhado (padrões reticulares, anulares ou lineares) com ou sem erosões e ulcerações - Às vezes presença de gengivite descamativa
<p>CRITÉRIO HISTOPATOLÓGICO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presença de infiltrado inflamatório em forma de faixa bem definida, predominantemente linfocítico, confinado à parte superficial do tecido conjuntivo - Sinais de degeneração vacuolar das camadas celulares basais e/ou suprabasais com apoptose de queratinócitos - No tipo atrófico, há adelgaçamento epitelial e, às vezes, ulceração causada por falha da regeneração do epitélio, como resultado da destruição das células basais. Um infiltrado inflamatório misto pode ser encontrado

Fonte: traduzido de Warnakulasuriya *et al.* (2021).

Esta classificação usada (Quadro 1), descrita pelo grupo de trabalho do Centro Colaborador de Câncer Oral da OMS, é baseada em uma compilação de propostas prévias de diversos autores, que sugerem que as lesões liquenoides não contemplam as características típicas do LPO, seja clínica e (ou) histopatologicamente. Os autores pontuam ainda que a presença de displasia nas lesões de LPO não descarta o diagnóstico desta condição. Assim, na presença de displasia, o diagnóstico deve ser de “LPO com displasia” ou “displasia epitelial com características liquenoides” (Warnakulasuriya *et al.*, 2021).

4.3 VARIÁVEIS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E MORFOMÉTRICAS

Os dados foram coletados e anotados em uma ficha elaborada pelos pesquisadores especificamente para este estudo e a partir dos prontuários clínicos. Foram verificadas as seguintes variáveis: sexo, idade, subtipos clínicos associados e sítio anatômico acometido (APÊNDICE A). Em sequência, foi realizada a análise em microscópio de luz dos cortes teciduais resultantes do material biopsiado dos mesmos indivíduos, e que foram coradas com hematoxilina-eosina (HE), em procedimento histológico de rotina. As secções histológicas foram reclassificadas por uma patologista com experiência. Os casos de LPO que apresentaram displasia leve foram incluídos na amostra e os casos de LLO que apresentaram displasia leve, moderada ou severa também foram incluídos. Considerou-se como displasia leve a presença das variáveis histopatológicas duplicação de camada basal e a acantose.

Destaque-se que todos os casos incluídos nesta amostra foram diagnosticados clínica e histopatologicamente pelo mesmo grupo de pesquisadores da UFES, o que minimiza a possível subjetividade interavaliador e mais uma vez reforça a característica homogênea da amostra.

Em uma segunda etapa do presente estudo, executada no Laboratório de Bioquímica Oral (LBO) do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA) (ANEXO C), os cortes histológicos foram analisados em microscopia de luz. Todas as análises morfológicas foram realizadas em triplicata, ou seja, em três momentos distintos, de forma cega, com intervalo mínimo de uma semana entre elas, anotadas em uma ficha específica (APÊNDICE B). A análise foi realizada por dois pesquisadores previamente calibrados, com a realização do Kappa interavaliadores, a fim de garantir uma análise padronizada.

Os seguintes parâmetros morfológicos foram avaliados: ceratose, acantose, faixa de infiltrado inflamatório e faixa eosinofílica, degeneração da camada basal e comprometimento da interface epitélio-córion, que foram classificadas como ausente (A) ou presente (P), sendo que para caracterizar a presença destes critérios, eles teriam que estar presentes em 50% ou mais na secção histológica. Para a característica de infiltrado inflamatório subepitelial, as lesões foram classificadas, de acordo com o escore: leve (1), descrito como menor ou igual a 25% de presença na secção histológica; moderado (2), quando era maior que 25% e menor que 50%; e severo (3), quando maior ou igual a 50%. Ainda, foi analisada a morfologia da interface epitélio-córion, que foi descrita como plana ou com projeções digitiformes, estas últimas com ou sem padrão em dentes de serra.

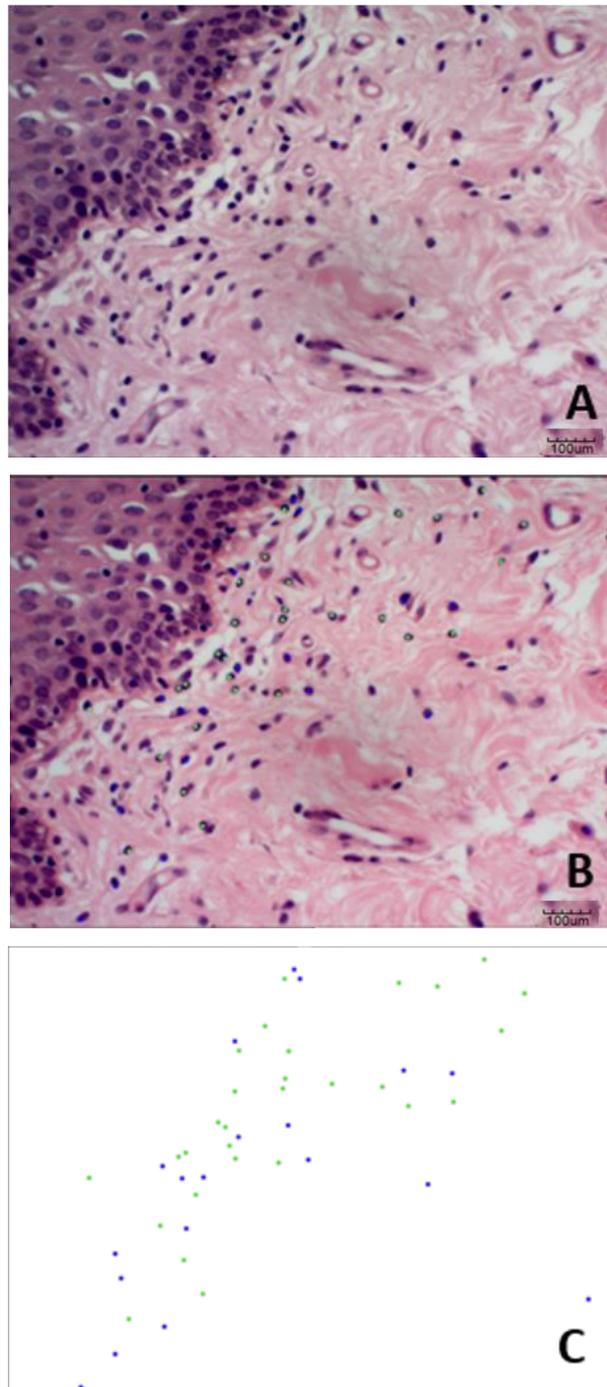
Na avaliação interavaliadores (teste Kappa) obteve-se concordância que variou de 76,7% até 100% e foi considerada moderada para a faixa eosinofílica (86,6%) e degeneração da camada basal (76,7%); para os demais critérios, como acantose (86,7%), faixa de infiltrado inflamatório (83,3%), grau de inflamação (86,7%), destacamento epitelial (96,7%), interface epitelial plana (93,3%) e interface epitelial em “dentes em serra” (93,3%), a concordância foi considerada substancial (Landis; Koch, 1977).

As análises morfométricas foram realizadas com a utilização de ferramentas de medidas lineares do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, Ásia) a partir de imagens capturadas em objetiva de 10x, que resultaram em cinco fotomicrografias de diferentes regiões de cada corte histológico, com inclusão total do epitélio superficial e da

faixa de infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo. Os parâmetros morfométricos analisados nas fotomicrografias foram: 1) cristas epiteliais, onde foi medida a distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE); segundo López-Jornet, Camacho-Alonso e Molia-Miñano (2009); bem como: 2) a mensuração da espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial (EFI), 3) espessura de ceratina (EC) e 4) extensão e profundidade da úlcera (EPU), quando presente, sendo executada em três diferentes pontos de cada uma das fotomicrografias, conforme descrito por Sanches *et al.* (2022), e realizadas também por dois observadores calibrados. Estes parâmetros foram tabulados em ficha de pesquisa elaborada para essa etapa do trabalho (APÊNDICE C). Os parâmetros aplicados se relacionam com alterações epitélio-conjuntivo descritas comumente em lesões com potencial displásico e, conseqüentemente, propensas à transformação maligna.

As análises da densidade celular do infiltrado inflamatório foram realizadas com o uso também do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, Ásia), o que resultou em cinco novas fotomicrografias de cada secção histológica obtidas em objetiva de 40x. Em tais imagens capturadas deveriam constar parte do tecido epitelial, mais precisamente a região da camada basal, e o tecido conjuntivo subjacente. Cada fotomicrografia foi analisada no programa *Adobe Photoshop®* (Adobe Incorporation, California, EUA), onde foram identificadas e marcadas no *software*, de cada imagem capturada, as células inflamatórias dos tipos linfócitos (cor verde) e plasmócitos (cor azul), sendo que cada tipo de célula representava uma camada de imagem, o que gerou duas camadas distintas. Tais camadas com as imagens marcadas foram salvas em *jpeg*, posteriormente mensuradas no programa *CorelDRAW®* (Corel Corporation, Ottawa, Canada) (Figura 1) e tabuladas em ficha de pesquisa elaborada para essa etapa do trabalho (APÊNDICE D).

Figura 1- A- Fotomicrografia de LPO, representando as secções histológicas da amostra estudada, capturada em HE. B- Fotomicrografia de LPO analisada no *software* Adobe Photoshop®, com marcação das células inflamatórias, linfócitos (verde) e plasmócitos (azul). C- Fotografia da Figura B, da camada resultante da análise do *software* Adobe Photoshop®, para contagem das células inflamatórias (HE,100x).



Fonte: acervo da autora (LBO, UFBA, 2024).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística do primeiro artigo foi realizada com auxílio do *software* R (R CORE TEAM, 2024). Os dados foram expressos em frequências absolutas e relativas, médias, desvio padrão, medianas, valores mínimos e máximos. As análises de associação das variáveis categóricas com o tipo de lesão foram realizadas pelos testes de qui-quadrado e Exato de Fisher. Além disso, o teste t de Student foi usado para comparar as medidas (distância e espessura) entre os dois tipos de lesão. Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 95%.

Para a análise estatística do segundo artigo utilizou-se o *software* R (R CORE TEAM, 2024), adotando um nível de significância de 95%. Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e exploratórias dos dados. A seguir, para comparar o número de células (linfócitos, plasmócitos e total) entre os dois tipos de lesão, aplicou-se o teste t de Student. O mesmo teste foi utilizado para comparar o número de células entre os grupos com graus de inflamação 1 e 2. Além disso, foi realizada uma análise de correlação de Pearson para avaliar a relação entre o número total de células (Linfócitos + Plasmócitos) e a média morfométrica linear de profundidade da EFI.

4 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Comparação dos aspectos histomorfométricos entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais

Ana Carla Barletta Sanches¹, Juliana Santos de Jesus Azevedo¹, Liliana Aparecida Pimenta de Barros², Valéria Souza Freitas³, Danielle Resende Camisasca⁴, Gabriela Botelho Martins⁵

¹Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia; <https://orcid.org/0000-0003-2342-6584>

²Doutora em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo, Professora Titular da Universidade Federal do Espírito Santo, Professora da Pós Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo; <https://orcid.org/0000-0002-1649-3116>

³Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Professora Adjunto da Universidade Estadual de Feira de Santana, Professora do Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil; <https://orcid.org/0000-0002-7259-4827>

⁴Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense, Professora Associado da Universidade Federal do Espírito Santo; Professora da Pós Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo; <https://orcid.org/0000-0003-1193-2113>

⁵Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Professora Associado do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Professora do Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Brasil; <https://orcid.org/0000-0002-0917-4598>.

Endereço de correspondência:

Ana Carla Barletta Sanches

Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Laboratório de Bioquímica Oral.

End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. Sala 413. Vale do Canela. Salvador (BA). Cep: 40. 231-300.

Fone: (71) 3283-8891.

E-mail: anacarlabarletta@gmail.com

Resumo

Introdução: o líquen plano oral (LPO) e as lesões liquenoides orais (LLOs) são considerados distúrbios orais potencialmente malignos, apresentando manifestações clínicas e histopatológicas semelhantes, o que dificulta o diagnóstico diferencial entre elas, e reforça a necessidade de uso de novas técnicas para sua avaliação. **Objetivo:** comparar as características histomorfométricas das lesões de LPO e LLO. **Metodologia:** estudo retrospectivo transversal, a partir de 30 cortes histológicos de biópsias incisionais de lesões de LPO e LLO corados com hematoxilina-eosina para análise de parâmetros morfológicos, como ceratose, acantose, faixa de infiltrado inflamatório e faixa eosinofílica, degeneração da camada basal e comprometimento da interface epitélio-córion e grau do infiltrado inflamatório subepitelial, e parâmetros morfométricos, como a espessura de ceratina, distância da camada basal à superfície epitelial e espessura da faixa do infiltrado inflamatório. Foram realizados os testes estatísticos do qui-quadrado e exato de Fisher entre as variáveis categóricas e o tipo de lesão. Para comparar as variáveis morfométricas entre os dois tipos de lesão foi usado o teste t de Student. **Resultados:** Não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as características clínicas dos pacientes ($p>0,05$). O grau de displasia, utilizado como critério de inclusão, apresentou associação com o tipo de lesão ($p=0,0003$). Não houve diferença significativa entre os dois tipos de lesão quanto às variáveis morfométricas avaliadas ($p>0,05$). **Conclusão:** A partir da metodologia utilizada e com a amostra estabelecida para esse trabalho, pode-se afirmar que houve semelhança clínica e histomorfométrica entre as lesões de LPO e LLO. Tal fato justifica uma maior discussão se essas lesões se tratam de um espectro de apresentação da mesma condição ou se são verdadeiramente condições distintas.

Palavras-chave: Líquen Plano Oral. Achados Morfológicos e Microscópios. Epitélio. Inflamação.

Abstract

Introduction: Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid lesion (OLL) are considered potentially malignant oral disorders, presenting similar clinical and histopathological manifestations, which makes differential diagnosis between them difficult and reinforces the need for new techniques for their evaluation. **Objective:** to compare the histomorphometric characteristics of OLP and OLL lesions. **Methodology:** retrospective cross-sectional study, based on 30 histological sections of incisional biopsies of OLP and OLL lesions stained with hematoxylin-eosin for analysis of morphological parameters, such as keratosis, acanthosis, inflammatory infiltrate band and eosinophilic band, degeneration of the basal layer and involvement of the epithelium-chorion interface and degree of subepithelial inflammatory infiltrate, and morphometric parameters, such as keratin thickness, distance from the basal layer to the epithelial surface and thickness of the inflammatory infiltrate band. The chi-square and Fisher's exact tests were performed between the categorical variables and the type of injury. The t-test was used to compare the morphometric variables between the two types of injury. **Results:** There was no significant association between the type of lesion and the clinical characteristics of the patients ($p>0.05$). The degree of dysplasia, used as an inclusion criterion, was associated with the type of lesion ($p=0.0003$). There was no significant difference between the two types of lesions regarding the morphometric variables evaluated ($p>0.05$). **Conclusion:** Based on the methodology used and the sample established for this study, it can be stated that there was clinical and histomorphometric similarity between OLP and LLO lesions. This fact justifies further discussion as to whether these lesions are a spectrum of presentation of the same condition or whether they are truly distinct conditions.

Keywords: Oral lichen planus. Morphological and Microscopic Findings. Epithelium. Inflammation.

5.1.1 Introdução

O líquen plano oral (LPO) e as lesões liquenoides orais (LLOs) retratam um conjunto de doenças inflamatórias que se caracterizam por apresentar sintomas, manifestações clínicas e características histopatológicas semelhantes¹. O LPO é uma doença mucocutânea, que se apresenta clinicamente por múltiplas pápulas reticulares brancas simétricas e bilaterais na mucosa oral, formando um rendilhado linear conhecido como estrias de Wickham. Em contrapartida, as LLOs apresentam-se com presenças de lesões brancas reticulares, assimétricas e/ou unilaterais na mucosa oral, com o mesmo aspecto de rendilhado. Ambas as lesões não possuem etiologia conhecida^{2,3}.

Desde 1978, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considerou o LPO como lesão pré-cancerizável⁴, e em 2007, a entidade sugeriu a substituição desse termo por “desordens orais potencialmente malignas” (DOPM), visto que nem todas as lesões e condições descritas neste grupo evoluem, obrigatoriamente, em lesões neoplásicas malignas, como o termo anterior indicava⁵. Nessa nova classificação, além do LPO, foram consideradas como DOPMs também as lesões do tipo leucoplasia verrucosa proliferativa, leucoeritroplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa, bem como condições hereditárias, como a disceratoze congênita e a anemia de Fanconi. Mais recentemente, em 2021, a mesma OMS acrescentou a esta classificação as LLOs⁶. González-Moles, Ramos-García⁷ (2024) fizeram uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu um total de 38.083 pacientes de todos os continentes e em 36 países, compreendendo 36.889 com LPO, 856 com LLOs, 164 com reações liquenoides (RLs), e 174 com LPO com displasia epitelial, e verificaram que 606 desses pacientes desenvolveram câncer de boca. Os autores determinaram que o potencial de malignização das lesões de LPO foi 1.43%, o das LLOs foi 1,38% e, pontuaram que provavelmente a taxa de malignidade do LPO pode estar subestimada pela utilização de critérios diagnósticos inadequados⁷.

O diagnóstico diferencial entre o LPO e as LLOs deve ser bem estabelecido, visto que as duas enfermidades possuem muitas características em comum, o que exige um diagnóstico preciso, pela combinação de uma avaliação clínica e histopatológica e, principalmente, da verificação dos mecanismos da fisiopatologia e abordagem da terapêutica empregada⁸.

Com o intuito de nortear e diminuir os erros de diagnóstico, muitas classificações que preconizam características clínicas e histopatológicas nas lesões de LPO e LLO estão descritas^{2,4,9}. Em 2021, a OMS realizou uma compilação dos achados clínicos e

histopatológicos previamente estabelecidos na literatura científica^{2,9-11} e resumiu em uma nova proposta de classificação que contempla itens de todas elas.

O estudo dos aspectos histomorfométricos das lesões de LPO e LLO torna-se relevante, visto que o uso de recursos quantitativos poderá propiciar uma comparação dos parâmetros analisados e esclarecer se há diferenças teciduais entre estas lesões que possam justificar real diferença no comportamento biológico dessas lesões com relação ao potencial de malignização. Ademais, há poucos trabalhos, até o momento, que utilizaram estas técnicas quantitativas no intuito de responder essas lacunas.

Assim, o objetivo deste trabalho foi comparar as variáveis histomorfométricas entre as lesões de LPO e LLO obtidas por meio de biópsias incisoriais com vistas a detectar diferenças teciduais entre as duas entidades.

5.1.2 Material e métodos

Tratou-se de um estudo retrospectivo transversal, que atendeu a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA), com o número CAAE 55603622.0.0000.5662. Os dados deste estudo foram provenientes de prontuários clínicos, secções histológicas e laudos histopatológicos dos pacientes diagnosticados com LPO nos projetos de extensão Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB) e Serviço de Anatomia Patológica Bucal (SAP Bucal), ambos pertencentes ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), avaliados entre os anos 2009 e 2016.

Desta forma, foi utilizada uma amostra não probabilística, onde os casos selecionados foram reclassificados como LPO ou LLO, clínica e histopatologicamente, segundo os critérios da OMS de 2021⁶ pela mesma equipe de profissionais, o que reforça a qualidade e homogeneidade do diagnóstico da amostra obtida. Nessa classificação, os autores preconizam que, na presença de características displásicas, as lesões de LPO devem ser consideradas como “LPO com displasia”⁶. Baseado nessa informação, os casos de LPO que apresentaram displasia leve foram incluídos na amostra, considerando-se como displasia leve a duplicação de camada basal e a acantose.

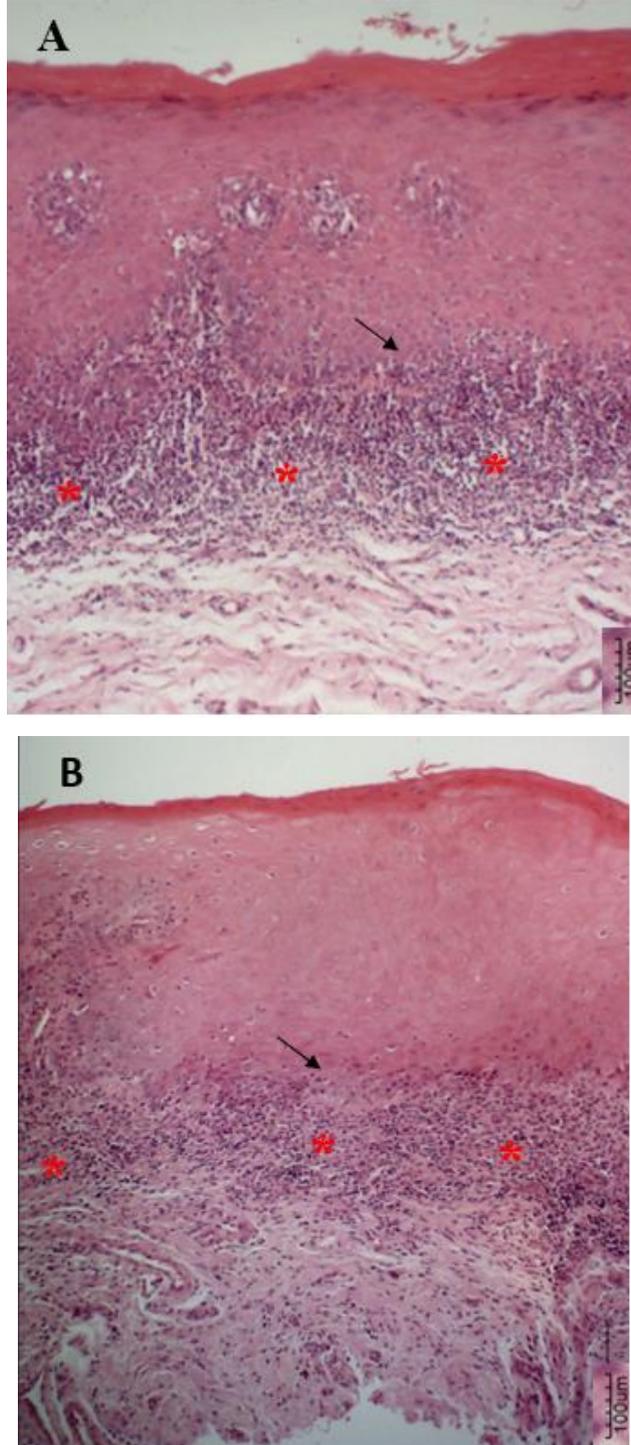
Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos e os casos diagnosticados como reações liquenoides (RLs), assim como os casos cujos pacientes não tinham diagnóstico

final concluído ou com diagnóstico sugestivo de câncer ou outras lesões que fizessem diagnóstico diferencial com o LPO e LLO.

Importa ressaltar que a amostra do presente trabalho compreendeu casos previamente diagnosticados como LPO, que foram reclassificados como LPO e LLO, com a exclusão das RLs, fossem essas relacionadas a material restaurador odontológico ou a medicamentos e às LLOs oriundas da DECH, visto que tais lesões possuem etiologia conhecida. Assim, a amostra pode ser considerada genuína e homogênea, uma vez que houve inclusão apenas dos casos de LLOs com etiologia desconhecida.

Para os casos selecionados, as seguintes variáveis clínicas foram verificadas: sexo, idade, subtipos clínicos associados e sítio anatômico acometido. As seções histológicas foram analisadas histomorfometricamente no Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (LBO, ICS/UFBA). Os cortes histológicos foram avaliados em microscopia de luz e os seguintes parâmetros morfológicos foram descritos: ceratose, acantose, faixa de infiltrado inflamatório e faixa eosinofílica, degeneração da camada basal e comprometimento da interface epitélio-córion, que foram classificadas como ausente (A) ou presente (P), sendo que para caracterizar a presença destes critérios, eles teriam que estar presentes em 50% ou mais na seção histológica; e para a característica de infiltrado inflamatório subepitelial, as lesões foram classificadas, de acordo com o escore: discreto (1), descrito como menor ou igual a 25% de presença na seção histológica; moderado (2), quando era maior que 25% e menor que 50%; e severo (3), quando maior ou igual a 50%. Ainda, foi analisada a morfologia da interface epitélio-córion, que foi descrita como plana ou com projeções digitiformes, estas últimas com ou sem padrão em dentes de serra (Figura 1).

Figura 1- Fotomicrografias representando a semelhança dos aspectos histopatológicos nas lesões de LPO (A) e LLO (B), onde se observa o epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, exibindo acantose, com desorganização da camada basal (ponta da seta) e da presença da faixa de infiltrado inflamatório crônico com intensidade severa em região de lâmina própria (asterisco) (HE,100x).



Fonte: acervo da autora (LBO, UFBA, 2024).

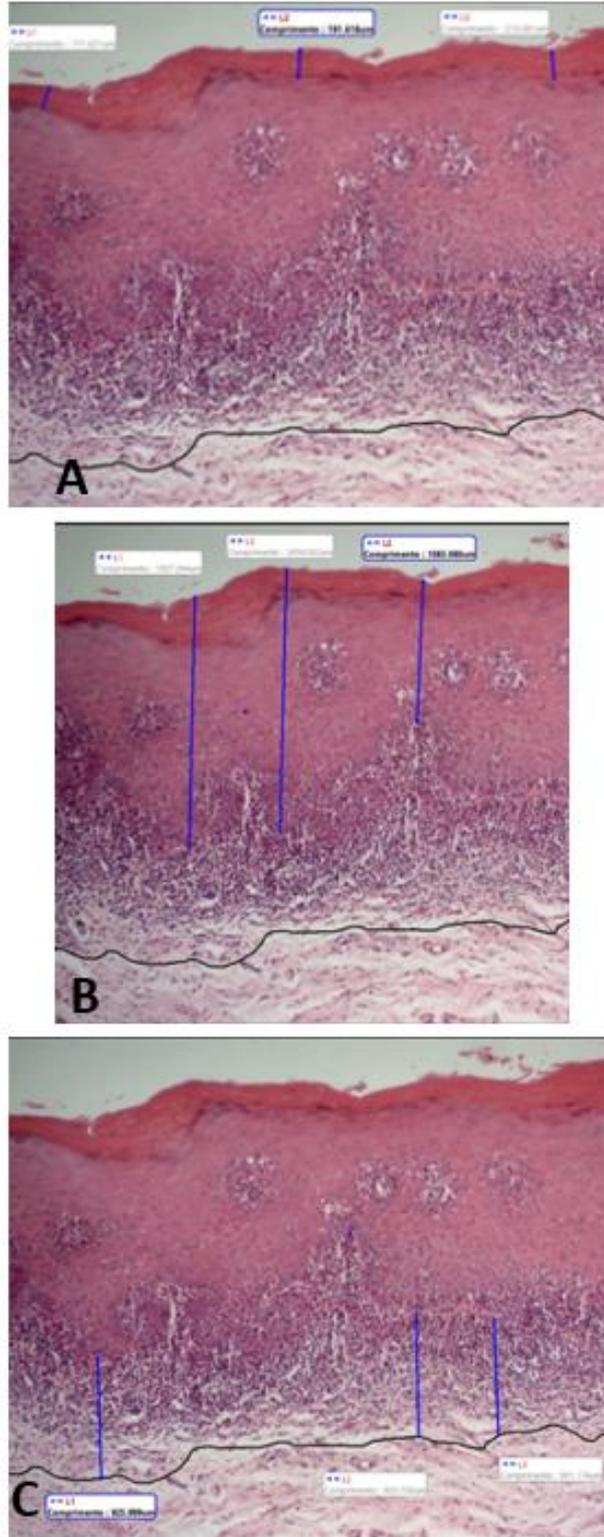
Todas as análises morfológicas foram realizadas em triplicata, ou seja, em três momentos distintos, de forma cega, com intervalo mínimo de uma semana entre elas, sempre

por dois avaliadores previamente treinados e calibrados, com a realização do Kappa interavaliadores, que variou de 76,7% até 100%. A concordância foi considerada moderada para a faixa eosinofílica (86,6%) e degeneração da camada basal (76,7%) e para os demais critérios como, acantose (86,7%), faixa de infiltrado inflamatório (83,3%), grau de inflamação (86,7%), destacamento epitelial (96,7%), interface epitelial plana (93,3%) e interface epitelial em “dentes em serra” (93,3%), a concordância foi considerada substancial¹².

As análises morfométricas foram realizadas com a utilização de ferramentas de medidas lineares do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, Ásia) a partir de imagens capturadas em objetiva de 10x, que resultaram em cinco fotomicrografias de diferentes regiões de cada corte histológico, com inclusão total do epitélio superficial e da faixa de infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo, como observado na figura 2. Os parâmetros morfométricos analisados nas fotomicrografias foram: 1) cristas epiteliais, onde foi medida a distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE); segundo López-Jornet, Camacho-Alonso, Molia-Miñano¹³ (2009); bem como: 2) a mensuração da espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial (EFI), 3) espessura de ceratina (EC) e 4) extensão e profundidade da úlcera (EPU), quando presente, sendo executada em três diferentes pontos de cada uma das fotomicrografias, conforme descrito por Sanches et al.¹⁴ (2022), e realizadas também por dois observadores calibrados.

A análise estatística foi realizada com auxílio do *software R* (R CORE TEAM, 2024). Os dados foram expressos em frequências absolutas e relativas, médias, desvios padrão, medianas, valores mínimos e máximos. As análises de associação das variáveis categóricas com o tipo de lesão foram realizadas pelos testes de qui-quadrado e Exato de Fisher. Além disso, o teste t de Student foi usado para comparar as medidas da EC, DCBSE e EFI entre os dois tipos de lesão. Em todas as análises foi considerado o nível de significância de 95%.

Figura 2- Fotomicrografias representativas da amostra estudada, exemplificando as medidas morfométricas realizadas (linhas azuis) A: espessura de ceratina (EC); B: distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE) e C: espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial crônico (EFI) (HE,100x).



Fonte: acervo da autora (LBO, UFBA, 2024).

5.1.3 Resultados

A amostra do presente estudo incluiu quinze lesões de LPO e quinze de LLO. Na tabela 1 foram apresentados os resultados do tipo de lesão, LPO e LLO, em função das variáveis demográficas, subtipos associados e sítios acometidos. Não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as características clínicas dos pacientes ($p>0,05$).

Tabela 1- Frequência (%) das características clínicas dos pacientes atendidos no NDB/UFES, no período de 2009 a 2016, em função do tipo de lesão oral.

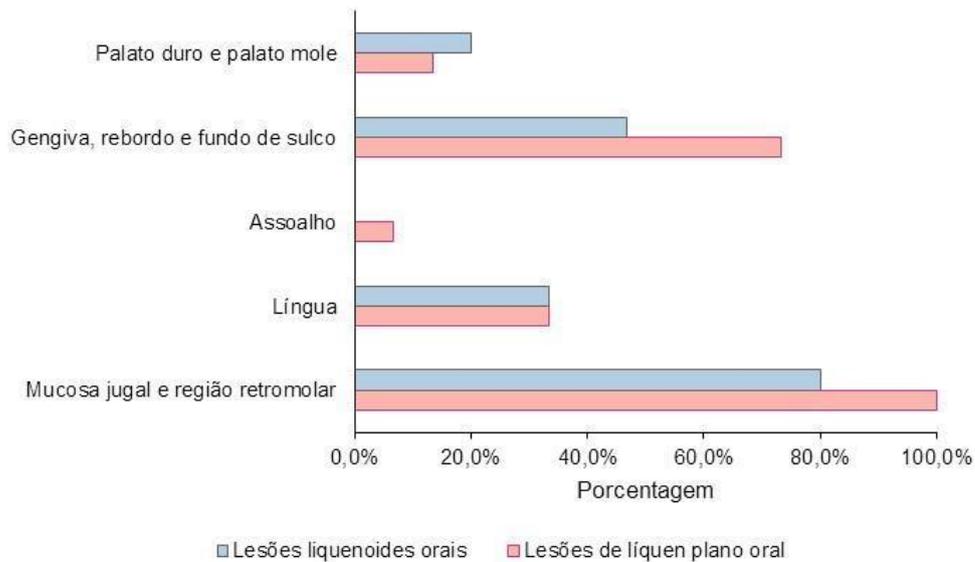
Variável	Categoria	Total	Tipo de lesão		p-valor
			LPO	LLO	
Idade	18 a 40 anos	3 (10,0%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	² 1,0000
	41 a 60 anos	17 (56,7%)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	-
	61 anos em diante	10 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	-
Sexo	Feminino	20 (66,7%)	11 (73,3%)	9 (60,0%)	² 0,6999
	Masculino	10 (33,3%)	4 (26,7%)	6 (40,0%)	-
¹ Subtipos associados	Erosivo	9 (30,0%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	² 1,0000
	Bolhoso	5 (16,7%)	3 (20,0%)	2 (13,3%)	² 1,0000
	Placa	16 (53,3%)	7 (46,7%)	9 (60,0%)	³ 0,4642
	Atrófico	1 (3,3%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	² 1,0000
	Ausente	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	² 1,0000
¹ Sítios acometidos	Mucosa jugal e região retromolar	27 (90,0%)	15 (100,0%)	12 (80,0%)	² 0,2241
	Língua	10 (33,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)	³ 1,0000
	Assoalho	1 (3,3%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	² 1,0000
	Gengiva, rebordo e fundo de sulco	18 (60,0%)	11 (73,3%)	7 (46,7%)	³ 0,1630
	Palato duro e palato mole	5 (16,7%)	2 (13,3%)	3 (20,0%)	² 1,0000

Nota: ¹A porcentagem total soma mais de 100,0% pois era possível apresentar mais de uma categoria; ²Teste Exato de Fisher; ³Teste de Qui-quadrado.

Fonte: Autoria própria, 2024.

Na figura 3, pode-se observar os sítios acometidos conforme o tipo de lesão oral diagnosticada, respectivamente.

Figura 3- Distribuição dos sítios acometidos observados nos pacientes atendidos no NDB/ UFES, no período de 2009 a 2016, em função do tipo de lesão oral.



Fonte: Autoria própria, 2024.

Com relação às variáveis histomorfológicas, só o grau de displasia, utilizado como critério de classificação da amostra, apresentou associação com o tipo de lesão ($p=0,0003$), como apresentado na Tabela 2.

Não houve diferença significativa entre os dois tipos de lesão, quanto à DCBSE, EFI e EC, $p>0,05$, como se pode observar abaixo, na Tabela 3, que apresenta as características histomorfométricas lineares estudadas.

Tabela 2- Frequência (%) dos critérios histomorfológicos das amostras de LPO e LLO em função do tipo de lesão oral (UFES, 2009 a 2016).

Variável	Categoria	Total	Tipo de lesão		p-valor
			LPO	LLO	
Ceratose	Ausente	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	Presente	30 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)	
Acantose	Ausente	17 (56,7%)	9 (60,0%)	8 (53,3%)	³ 0,7124
	Presente	13 (43,3%)	6 (40,0%)	7 (46,7%)	
Faixa do infiltrado inflamatório	Ausente	16 (53,3%)	8 (53,3%)	8 (53,3%)	³ 1,0000
	Presente	14 (46,7%)	7 (46,7%)	7 (46,7%)	
Faixa eosinofílica	Ausente	23 (76,7%)	11 (73,3%)	12 (80,0%)	² 1,0000
	Presente	7 (23,3%)	4 (26,7%)	3 (20,0%)	
Grau de inflamação	Discreto	2 (6,7%)	2 (13,3%)	0 (0,0%)	² 0,5449
	Moderado	11 (36,7%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	
	Severo	17 (56,7%)	8 (53,3%)	9 (60,0%)	
Destacamento epitelial	Ausente	29 (96,7%)	14 (93,3%)	15 (100,0%)	² 1,0000
	Presente	1 (3,3%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	
Degeneração da camada basal	Ausente	19 (63,3%)	9 (60,0%)	10 (66,7%)	³ 0,7124
	Presente	11 (36,7%)	6 (40,0%)	5 (33,3%)	
Interface epitelial	Com projeções	25 (83,3%)	11 (73,3%)	14 (93,3%)	² 0,3295
	Plana	5 (16,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	
Projeção em “dentes em serra” nos casos com projeção (n=25)	Não	25 (100,0%)	11 (100,0%)	14 (100,0%)	-
	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Displasia	Não	7 (23,3%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	² 0,3898
	Sim	23 (76,7%)	13 (86,7%)	10 (66,7%)	
Grau de displasia	Ausente	7 (23,3%)	2 (13,3%)	5 (33,3%)	² 0,0003*
	Leve	16 (53,3%)	13 (86,7%)	3 (20,0%)	
	Moderado	7 (23,3%)	0 (0,0%)	7 (46,7%)	
	Severo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Nota:²Teste Exato de Fisher; ³Teste de Qui-quadrado. *Diferenças estatisticamente significativas (p<0,005)
Fonte: Autoria própria, 2024.

Tabela 3- Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) das variáveis histomorfométricas das amostras de LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral (UFES, 2009 a 2016).

Variável	Tipo de lesão						¹ p-valor
	Geral		LPO		LLO		
	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	
Distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE)	1.138,38 (418,90)	1.065,05 (971,23; 1.293,92)	1.086,67 (431,79)	1.023,63 (779,22; 1.321,00)	1.193,77 (413,25)	1.099,46 (1.029,22; 1.293,92)	0,5014
Espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI)	1.182,78 (485,41)	1.116,67 (809,48; 1.528,25)	1.239,20 (465,02)	1.116,67 (809,48; 1.758,92)	1.122,33 (516,73)	1.011,98 (772,84; 1.252,92)	0,5269
Espessura da Ceratina (EC)	153,77 (74,69)	138,58 (103,58; 204,22)	145,11 (84,85)	132,51 (71,01; 216,32)	163,04 (63,90)	148,39 (120,69; 192,79)	0,5280

Nota:¹Teste t de Student; q1: primeiro quartil; q3:terceiro quartil

Fonte: Autoria própria, 2024.

Na Tabela 4 foram apresentados os resultados das comparações entre os dois grupos com diferentes tipos de lesão quanto à EFI, que estratifica essas análises nas diferentes categorias de grau de inflamação. Em razão da existência de apenas dois casos identificados com o infiltrado inflamatório discreto, essa categoria foi agrupada com a categoria dos casos classificados como moderados, uma vez que para essa análise não é possível considerar um grupo com $n=2$. Pôde-se observar que também não houve diferença significativa entre os grupos, tanto nos casos com inflamação de grau discreto/moderado como nos casos com inflamação de grau severo ($p>0,05$).

Os resultados das comparações entre os dois grupos com diferentes tipos de lesão, quanto à DCBSE, estratificando essas análises nas diferentes categorias de acantose (ausência ou presença) foram apresentados na tabela 5. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, tanto nos casos com ausência, como naqueles com presença de acantose ($p>0,05$).

Tabela 4- Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) da espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI) das amostras de LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral, em cada grau de inflamação (UFES, 2009 a 2016).

Grau de inflamação	Total		Tipo de lesão				¹ p-valor
			LPO		LLO		
	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	
Discreto/ moderado	1.055,66 (478,41)	982,46 (772,84; 1.166,16)	1.001,77 (278,35)	982,46 (791,43; 1.223,44)	1.118,53 (668,97)	955,97 (635,76; 1.166,16)	0,6802
Severo	1.286,07 (480,98)	1.186,00 (835,43; 1.783,92)	1.446,96 (510,26)	1.669,76 (868,95; 1.857,86)	1.125,18 (419,75)	1.011,98 (835,43; 1.390,59)	0,1899

Nota:¹Teste t de Student; q1: primeiro quartil; q3:terceiro quartil

Fonte: Autoria própria, 2024.

Tabela 5- Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) da distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE) das amostras de LPO e LLO, em μm , em função do tipo de lesão oral, na ausência e presença de acantose (UFES, 2009 a 2016).

Acantose	Total		Tipo de lesão				p-valor
			LPO		LLO		
	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	
Ausência	919,80 (269,70)	1.011,97 (735,03; 1.041,19)	888,66 (342,35)	986,94 (597,96; 1.023,63)	954,85 (172,23)	1.031,51 (815,23; 1.053,12)	0,6291
Presença	1.448,02 (403,03)	1.368,90 (1.221,64; 1.592,02)	1.383,70 (397,57)	1.416,44 (1.161,82; 1.608,53)	1.512,34 (435,17)	1.368,90 (1.281,46; 1.575,52)	0,6046

Nota:¹Teste t de Student; q1: primeiro quartil; q3:terceiro quartil

Fonte: Autoria própria, 2024

5.1.4 Discussão

A existência de inúmeros critérios diagnósticos amplamente aceitos na literatura intensifica a controvérsia a respeito da natureza potencialmente maligna do LPO e LLO⁸, e a distinção entre tais lesões ainda permanece um desafio, tanto para o clínico quanto para os patologistas. No presente estudo, confirmou-se que não houve associação significativa entre o tipo de lesão e os aspectos clínicos e para a maioria dos parâmetros histopatológicos da amostra estudada ($p > 0,05$), como também foi observado em outros estudos sobre o mesmo tema^{9,15-17}.

Constata-se, então, o quanto tais condições compartilham muitas características afins e confirma-se a importância em se estabelecer outros métodos para sua avaliação, a exemplo da análise morfométrica, com o intuito de auxiliar na obtenção de um diagnóstico mais preciso de tais condições e confirmar se há ou não semelhanças entre elas, como aqui observado. Aguirre-Urizar et al.¹¹ (2020) trazem a hipótese de que essas condições se tratam de um grupo de doenças, as DLOs, e apresenta como definição característica “serem um distúrbio potencialmente maligno da mucosa oral que não pode ser clínica ou histopatologicamente diagnosticado como outra doença oral específica e exibem pápulas brancas que, às vezes, são acompanhadas por outros tipos de lesões”. Em uma publicação anterior, Aguirre-Urizar³ (2008) destaca que as DLOs incluem o líquen plano (LP) mucocutâneo, o LP mucoso, LPO, RLs e LLOs.

Assim como descrito em outros trabalhos^{17,18}, o presente estudo reafirmou que as lesões de LPO e LLO apresentam predileção pelo sexo feminino, entre a quinta e sexta décadas de vida do indivíduo, e acometem, principalmente, a mucosa jugal, enquanto o subtipo associado ao padrão reticular mais frequente foi o subtipo em placa. Para as lesões de LLO, não é costume na literatura vigente classificar a forma clínica em subtipos, a exemplo do que ocorre para o LPO, embora se reconheçam as mesmas possibilidades de manifestações, de forma semelhante aos resultados aqui apresentados.

O diagnóstico diferencial para LPO e LLO deve ser realizado pela correlação clínica e histopatológica^{2,9,11,17} de suas características, e várias classificações^{2,4,6,9} buscam estabelecer quais seriam os melhores critérios para tal diferenciação. Nesse estudo, tanto os casos avaliados como LPO quanto os de LLO seguiram um padrão morfológico bem semelhante entre si, com ausência de diferenças significativas entre essas DOPMs. Mais uma vez, esses resultados estão em acordo com Aguirre-Urizar et al.¹¹ (2020), que afirmam que os critérios diagnósticos histopatológicos são idênticos

para as lesões de LPO e LLO, não havendo nenhum parâmetro exclusivo ou patognomônico para alguma dessas lesões. Observou-se que as projeções papilares em “dentes em serra” estavam ausentes em 100% da amostra e isso corrobora com os achados de Navas-Alfaro et al.¹⁹ (2003), que atestam que este padrão é mais comum em lesões cutâneas de LP do que nas de LPO.

A presença da displasia é um fator relevante e controverso na análise das secções histológicas, visto que algumas classificações vigentes na literatura^{2,9} preconizam a presença de displasia epitelial como aspecto excludente para o diagnóstico de LPO. No entanto, outros autores apontam que alterações displásicas podem estar presentes desde o início do desenvolvimento das lesões de LPO, bem como das LLOs^{20,21}, incluindo a classificação utilizada no estudo aqui apresentado⁶. No presente estudo, de acordo com os critérios de classificação estabelecidos, as displasias leves, quando presentes, foram consideradas para os casos de LPO (86,7%) e LLO (20%). As displasias de grau moderado foram incluídas somente nos casos de LLO (46,7%) e não houve casos de displasia severa na amostra. Estes dados reforçam a importância da análise histopatológica para o diagnóstico de ambas as condições de forma complementar ao diagnóstico clínico, o que ainda possibilita a verificação da presença da displasia epitelial e pode colaborar na melhor determinação do prognóstico relativo ao potencial de malignização¹¹.

Em uma revisão sistemática com meta-análise, observou-se que a taxa de malignização agrupada foi de 5,13% para as lesões de LPO com displasia, 1,43% para lesões de LPO sem displasia, 1,38% para as LLOs, 1,20% para as RLs. Os autores sugerem que o potencial de malignização do LPO pode estar subestimado pela utilização de critérios diagnósticos inadequados e pela baixa qualidade metodológica dos estudos publicados sobre o tema⁷.

Embora a OMS já tenha alertado sobre esse potencial de malignização das LLOs desde 2005²², nota-se a relevância desta condição ter sido adicionada em 2021 ao grupo das DOPMs, no último consenso da instituição⁶. Este mesmo consenso recomendou a abstenção do uso do termo “displasia liquenoide oral” para descrever as condições com alterações displásicas, e assim, sugeriu o uso dos termos “LPO com displasia” ou “displasia epitelial oral com aspecto liquenoide”⁶. Desta forma, a discussão sobre se a presença de displasia ou não afetaria o diagnóstico e o prognóstico de LPO e LLO demonstra uma dificuldade de os autores convergirem para um consenso sobre as reais

semelhanças e diferenças entre tais lesões e reforça a importância de mais estudos sobre o tema.

Em virtude das semelhanças morfológicas observadas nos resultados desse trabalho, a histomorfometria, que representa técnicas de análises quantitativas que oferecem informações objetivas a serem obtidas a partir da mensuração de estruturas celulares e teciduais²³, foi aplicada, de maneira a melhor fundamentar os resultados e talvez elucidar de forma primária alguns questionamentos da literatura científica sobre o comportamento biológico distinto com relação ao potencial de malignização entre as lesões de LPO e LLO.

Os parâmetros histomorfométricos aplicados nesse trabalho se relacionam com alterações epitélio-conjuntivo, descritas comumente em lesões com potencial displásico e, conseqüentemente, propensas à transformação maligna. Em especial, a mensuração da EC e da DCBSE poderiam estar relacionadas à resposta epitelial a uma agressão, inclusive advinda do infiltrado inflamatório crônico subjacente a esse tecido epitelial. Mais especificamente, a DCBSE poderia se relacionar com a acantose avaliada, onde maiores espessuras seriam diretamente proporcionais à presença da acantose. Apesar disso, não houve diferença significativa entre os dois tipos de lesão quanto à distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE), espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI) e espessura da ceratina (EC) ($p > 0,05$), bem como quanto à EFI em função do tipo de lesão oral, em cada grau de inflamação estudado, e da DCBSE também em função do tipo de lesão oral, na ausência ou presença de acantose. Assim, constatou-se que os valores médios encontrados para essas variáveis morfométricas mensuradas foram bem semelhantes em ambas as lesões estudadas, o que revela, mais uma vez, a complexidade em se estabelecer o diagnóstico diferencial entre estas doenças e reafirma a semelhança entre essas condições.

A acantose é representada por um aumento do número de células da camada espinhosa do epitélio, e, a despeito do fato de a acantose não estar presente como critério diagnóstico elencado nas lesões de LPO e LLO nas últimas classificações vigentes na literatura^{2,6,9}, tendo sido descrita apenas na primeira diretriz da OMS, em 1978⁴, foi uma das características utilizadas para a inclusão das displasias leves nos casos de LPO. Mesmo assim, não se observaram resultados diferentes entre os grupos de lesões estudadas, seja na análise isolada do critério, seja na associação com a DCBSE. Mais uma vez, os resultados demonstram semelhança nos aspectos estudados, o que também se confirmou na análise da EFI.

A EFI se relaciona com uma medida linear de profundidade do processo inflamatório existente nas doenças. A ideia era que uma maior profundidade deste parâmetro se relacionasse com uma maior intensidade de células inflamatórias presentes no tecido conjuntivo subjacente à lesão epitelial. Todavia, de forma semelhante às análises morfométricas epiteliais, não foram observadas diferenças importantes nas medidas dos dados isolado ou associado ao grau de inflamação (semi-quantitativo) entre os dois tipos de lesão estudadas.

Um estudo morfométrico realizado entre os variados tipos de LPO constatou associação entre a presença do infiltrado inflamatório e a largura da papila epitelial ao se compararem lesões brancas e atróficas-erosivas ($p=0.031$)¹³. Sanches et al.¹⁴ (2022) também investigaram associação histomorfométrica entre lesões brancas e vermelhas de LPO, porém não encontraram diferenças que pudessem justificar os comportamentos biológicos diferentes relacionados ao potencial de malignização entre os grupos estudados. Até a conclusão desse estudo, não foram encontradas publicações que utilizassem a análise morfométrica aqui descrita nas lesões de LLO. Esse fato é importante para estimular novos trabalhos que comparem tais variáveis entre as várias lesões de caráter liquenoide, e evidencia o caráter inovador deste estudo.

Apesar do número amostral deste estudo poder ser considerado pequeno, o que sugeriria uma limitação, a amostra apresentada exhibe a característica peculiar de ser extremamente criteriosa, o que a diferencia positivamente dos demais estudos aqui descritos. Além de exibir grupos de estudo numericamente semelhantes entre si, contou com a inclusão apenas das lesões de LLOs semelhantes ao LPO sem fator etiológico identificado, e que foram diagnosticadas clínica e histopatologicamente pelo mesmo grupo de pesquisadores, o que estabeleceu uma amostra genuína e homogênea. Essa característica é bastante relevante em estudos como esse aqui apresentado, pois minimiza o viés de seleção da amostra, torna a análise mais fidedigna, eleva a qualidade metodológica do estudo e previne interpretações inadequadas sobre essas doenças.

Faz-se necessário a realização de novos estudos utilizando as técnicas descritas, com a finalidade de elucidar respostas sobre o comportamento biológico relacionado ao potencial de malignização e a natureza crônica das lesões de LPO e LLO. A dificuldade em se estabelecer o diagnóstico diferencial entre essas condições sugere que se tratam de diferentes espectros da mesma doença e suscita o questionamento se realmente as lesões de LPO e LLO são condições distintas.

5.1.5 Conclusão

A partir da metodologia utilizada e com a amostra estabelecida para esse trabalho, pode-se afirmar que houve semelhança clínica e histomorfométrica entre as lesões de LPO e LLO. Tal fato justifica uma maior discussão se essas lesões se tratam de um espectro de apresentação da mesma condição ou se são verdadeiramente condições distintas.

Agradecimentos: Agradecemos à CAPES pela concessão da bolsa de doutorado, à Pró-Reitoria de Extensão (Proex/UFES), ao Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB/UFES), ao Serviço de Anatomia Patológica Oral (Serviço de Anatomia Patológica Bucal – SAP Bucal/UFES) e ao Laboratório de Bioquímica Oral do ICS/UFBA.

Referências

1. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol.* 2000.2019 Jun;80(1):105-25. doi: 10.1111/prd.12260
2. Cheng YL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Maxillof Pathol.* 2016;122:332-54.
3. Aguirre-Urizar JM. Letter to the Editor: Oral Lichenoid Disease. A new classification proposal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Apr1;13(4):E224.
4. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Oct;46(4):518-39.
5. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
6. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, Gonzalez-Moles MA, Kerr AR, 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.* 2021 Oct 31. doi: 10.1111/odi.13704
7. González-Moles MÁ, Ramos-García P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic

- Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 31;16(3):608. doi:10.3390/cancers16030608
8. Feldmeyer L, Suter VG, Oeschger C, Cazzaniga S, Bornstein MM, Simon D, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions – na analysis of clinical and histopathological features. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):e104-e7. doi: 10.1111/jdv.15981
 9. Van der Meij EH, 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;32:507-512. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x
 10. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103:e1-12. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.001
 11. Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C, 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 Jul 1;25(4):e554-62. doi: 10.4317/medoral.23576
 12. Landis R, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *International Biometric Society*, 1977;33(1):159-74.
 13. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molia-Miñano F. Quantitative analysis of epithelial papillae in patients with oral lichen planus. *JEADV*. 2009;23(6):692-6. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03160.x
 14. Sanches ACB, Pires ALPV, Medrado ARAP, Reis SRA, Freitas VS, Martins GB. Oral Lichen Planus: Associations Between Histomorphometric Characteristics and White and Red Lesions. *Head Neck Pathol*. 2022 Dec; 16(4): 969–79. doi: 10.1007/s12105-022-01442-9
 15. Van der Meij EH, 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 Oncol*. 2007Sep;43(8):742-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.09.006>
 16. Hiremath SKS, Kale AD, Hallikerimath S. Clinico-Pathological Study to Evaluate Oral Lichen Planus for the Establishment of Clinical and Histopathological Diagnostic Criteria. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31:24-9. doi: 10.5146/tjpath.2014.01285
 17. Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastián M-J, Gainza-Cirauqui M-L, Echebarria-Goikouria M-A, Aguirre-Urizar J-M. Histopathological Characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the

- clinical data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 May 1;22(3):e307-e13. doi: 10.4317/medoral.21730
18. Zucoloto ML, Shibakura MEW, Pavanin JV, Garcia FT, Santos PSS, Maciel AP, et al. Severity of oral lichen planus and oral lichenoid lesions is associated with anxiety. *Clin Oral Investig*. 2019 Dec;23(12):444-8. doi: 10.1007/s00784-019-02892-2
 19. Navas-Alfaro SE, Fonseca EC, Guzman-Silva MA, Rochoael MC. Análise histopatológica comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(4):351-60. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400013>
 20. Kakoei S, Torabi M, Rad M, Karbasi N, Mafi S. Retrospective Study of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: Clinical Profile and Malignant Transformation. *J Dent (Shiraz)*. 2022 Dec;23(4):452-8. doi: 10.30476/DENTJODS.2021.91356.1572
 21. Guan G, Mei L, Polonowita A, Hussaini H, Seo B, Rich AM. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14 year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Oct;130(4):411-18. doi: 10.1016/j.oooo.2020.07.002
 22. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransk D. Classificação de tumores da Organização Mundial da Saúde. Patologia e genética de tumores de cabeça e pescoço. 3ª ed. Lyon, França: Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC) Press; 2005.177.
 23. Ghazi N, Sagharavanian N, Mirhashemi M, Shahabi H. Histologic and Histomorphometric Comparative Study of Oral Lichen Planus Versus Oral Lichenoid Reaction. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Apr;76(2):1785-90. doi: 10.1007/s12070-023-04411-y

5.2 ARTIGO 2

Comparação da densidade celular do infiltrado inflamatório crônico entre lesões de líquen plano oral e lesões liquenoides orais: um estudo transversal

Ana Carla Barletta Sanches¹, Juliana Santos de Jesus Azevedo¹, Liliana Aparecida Pimenta de Barros², Max José Pimenta Lima³, Danielle Resende Camisasca⁴, Gabriela Botelho Martins⁵

¹Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia; <https://orcid.org/0000-0003-2342-6584>

²Doutora em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo, Professora Titular da Universidade Federal do Espírito Santo, Professora da Pós Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo; <https://orcid.org/0000-0002-1649-3116>

³Doutor em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Professor Adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Professor Colaborador do Programa de Pós Graduação em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Brasil; <https://orcid.org/0000-0002-7017-1185>

⁴Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense, Professora Associado da Universidade Federal do Espírito Santo; Professora da Pós Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo; <https://orcid.org/0000-0003-1193-2113>

⁵Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Professora Associado do Instituto Multidisciplinar de Reabilitação e Saúde da Universidade Federal da Bahia, Professora do Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Brasil; <https://orcid.org/0000-0002-0917-4598>

Endereço de correspondência:

Ana Carla Barletta Sanches

Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Laboratório de Bioquímica Oral.

End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. Sala 413. Vale do Canela. Salvador (BA). Cep: 40. 231-300.

Fone: (71) 3283-8891.

E-mail: anacarlabarletta@gmail.com

Resumo

Introdução: as lesões de líquen plano oral (LPO) e lesões liquenoides orais (LLO) possuem muitas semelhanças clínicas e histopatológicas entre si. O estudo histomorfométrico do infiltrado inflamatório subepitelial crônico pode apontar características distintas entre ambas as condições que auxiliem no diagnóstico diferencial entre elas. **Objetivo:** comparar a densidade celular do infiltrado inflamatório nas lesões de LPO e LLO. **Metodologia:** estudo transversal retrospectivo, a partir de 26

cortes histológicos de biópsias incisoriais de LPO e LLO corados com hematoxilina-eosina para análise de critérios histomorfométricos, como grau de inflamação, densidade celular (linfócitos e plasmócitos) e a medida linear da espessura do infiltrado inflamatório (EFI). Aplicou-se o teste t para comparar o número de células entre os grupos com graus de inflamação e foi realizada a análise de correlação de Pearson para avaliar a relação entre a densidade celular e a média morfométrica linear de profundidade do infiltrado. **Resultados:** não houve diferença entre o tipo de lesão e as variáveis morfométricas descritas ($p>0,05$), exceto para a variável morfológica grau de inflamação nas lesões de LPO ($p=0,0046$). Não houve correlação significativa entre a densidade celular do infiltrado inflamatório crônico subepitelial e a EFI ($p>0,05$) nas lesões estudadas. **Conclusão:** A partir da metodologia empregada neste estudo, não foram observadas diferenças relacionadas à densidade celular do infiltrado inflamatório crônico subepitelial entre as lesões de LPO e LLO, sugerindo semelhanças entre as duas lesões.

Palavras-chave: Líquen Plano Oral. Achados Morfológicos e Microscópios. Inflamação. Densidade celular.

Abstract

Introduction: Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid lesions (OLL) have many clinical and histopathological similarities. The histomorphometric study of the chronic subepithelial inflammatory infiltrate can indicate distinct characteristics between both conditions, which aid in the differential diagnosis between them. **Objective:** to compare the cellular density of the inflammatory infiltrate in OLP and OLL lesions. **Methodology:** retrospective cross-sectional study, based on 26 histological sections of incisional biopsies of OLP and OLL stained with hematoxylin and eosin for analysis of histomorphometric criteria, such as degree of inflammation, cell density (lymphocytes and plasma cells) and linear measurement of the thickness of the inflammatory infiltrate (EFI). The t-test was applied to compare the number of cells between the groups with the degrees of inflammation, and Pearson's correlation analysis was performed to evaluate the relationship between the cellular density and the mean linear morphometric depth of the infiltrate. **Results:** there was no difference between the type of lesion and the morphometric variables described ($p>0.05$), except for the morphological variable degree of inflammation in OLP lesions ($p=0.0046$). There was no significant correlation between cell density of the subepithelial chronic inflammatory infiltrate and EFI ($p>0.05$) in the lesions studied. **Conclusion:** Based on the methodology used in this study, no differences related to the cell density of the subepithelial chronic inflammatory infiltrate between OLP and OLL lesions were observed, suggesting similarities between the two lesions.

Keywords: Oral lichen planus, Inflammation. Cell Density.

5.2.1 Introdução

O líquen plano oral (LPO) e as lesões liquenoides orais (LLOs) são classificados como doenças inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas¹, que acometem a mucosa oral e possuem predileção pelo sexo feminino com idade superior a 50 anos^{2,3}; e são consideradas desordens orais potencialmente malignas (DOPM)^{4,5}, com taxas de malignização estimadas em 1,43% e 1,38%, respectivamente⁶.

Desde 1978, a OMS⁷ preconizou que a presença de uma zona bem definida de infiltrado celular subepitelial, constituído principalmente por linfócitos, é um critério histopatológico para diagnóstico das lesões de LPO. Mais recentemente, outras classificações afirmaram que tanto lesões de LPO quanto as de LLO apresentam tal infiltrado inflamatório crônico como parâmetro histopatológico essencial para o diagnóstico de ambas as condições^{3,5,8,9}, o que comprova suas origens inflamatórias¹⁰.

Alguns estudos abordam a importância de avaliar diferenças na constituição do infiltrado inflamatório entre lesões de LPO e LLO¹¹⁻¹⁵. A presença de um infiltrado inflamatório agudo e mais profundo foi mais frequente no subtipo clínico erosivo-ulcerativo, tanto nas lesões de LPO como nas de LLO¹⁶. Todavia, outros estudos apontam que a severidade do infiltrado inflamatório parece não estar correlacionado aos variados subtipos clínicos que o LPO apresenta entre lesões brancas e vermelhas de LPO^{17,18}.

Segundo Boñar-Alvarez et al.¹⁹ (2019), a agressividade das lesões de LPO parece não depender da profundidade do infiltrado inflamatório presente, mas sim das células que o compõem, visto que, nos resultados encontrados em seu estudo observacional retrospectivo, as lesões vermelhas de LPO expressaram maior presença de linfócitos e de plasmócitos quando comparadas às lesões brancas. Alguns trabalhos indicam que um infiltrado inflamatório polimorfonuclear tem sido associado aos casos de LLO, principalmente, nas lesões atrófica-erosivas^{16,20}.

As lesões de LPO e LLO possuem potencial de malignização distintos^{3,21-23} e o processo inflamatório presente consegue oferecer um microambiente composto por diferentes células e moléculas inflamatórias, que influenciam o crescimento, proliferação e diferenciação celular²⁴. Há muitas controvérsias sobre etiopatogenia, diagnóstico e potencial de malignização no que se refere ao conhecimento atual sobre essas lesões²⁵.

De todos os fatores associados à essa transformação maligna do LPO, é indicativo que o infiltrado inflamatório crônico desempenhe papel essencial no desenvolvimento do câncer oral^{24,26}. No entanto, a presença deste infiltrado, bem como sua ação nas lesões de LPO e LLO, originam muitas discussões, visto que não é esclarecido se o processo inflamatório existente é uma resposta à displasia ou se esta resulta em resposta à inflamação persistente, ou ainda se há realmente alguma associação entre tais achados histopatológicos nestas lesões²⁵.

Entretanto, na literatura vigente não foram encontrados estudos que avaliem nem comparem, morfológicamente e morfometricamente, propriedades do infiltrado inflamatório crônico entre lesões de LPO e LLO. Assim, o presente trabalho objetiva comparar a densidade do infiltrado inflamatório crônico entre tais condições.

5.2.2 Material e métodos

Realizou-se um estudo transversal, que atendeu à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA), com o número CAAE 55603622.0.0000.5662.

Foi utilizada uma amostra não probabilística de conveniência, na qual os casos pertencentes e arquivados no laboratório de patologia supracitado com diagnóstico prévio de LPO foram incluídos, e então reclassificados segundo os critérios da OMS em LPO e LLO⁵. Foram excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos e os casos diagnosticados como RL, assim como os casos cujos pacientes não tinham diagnóstico final conclusivo ou com diagnóstico sugestivo de câncer ou outras lesões que fazem diagnóstico diferencial com o LPO e LLO.

Importa ressaltar que a amostra do presente trabalho compreendeu casos previamente diagnosticados como LPO, que foram reclassificados como LPO e LLO, com a exclusão das RLs, fossem essas relacionadas a material restaurador odontológico ou a medicamentos, e às LLOs oriundas da DECH, visto que tais lesões possuem etiologia conhecida. Assim, a amostra pode ser considerada genuína e homogênea, visto que houve inclusão apenas dos casos de LLOs com etiologia desconhecida.

Foi então realizada a análise em microscópio de luz das 26 secções histológicas resultantes do material biopsiado dos indivíduos incluídos no presente trabalho, e que foram coradas com hematoxilina-eosina (HE), em procedimento histológico de rotina. Assim, a variável morfológica “grau de inflamação” foi classificada, de acordo com o escore: leve (1), descrito como menor ou igual a 25% de presença na secção histológica; moderado (2), quando era maior que 25% e menor que 50%; e severo (3), quando maior ou igual a 50%.

A análise morfométrica da variável “espessura da faixa de infiltrado inflamatório” (EFI) foi realizada a partir de imagens capturadas em objetiva de 10x, que resultaram

em cinco fotomicrografias de diferentes regiões de cada secção histológica, com inclusão total do epitélio superficial e da faixa de infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo, através da ferramentas de medida linear do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, Ásia), sendo executada em três diferentes pontos de cada uma das fotomicrografias, conforme descrito por Sanches et al.¹⁸ (2022).

E, por fim, as análises da densidade celular do infiltrado inflamatório foram realizadas com o uso do mesmo *software*, resultando em cinco novas fotomicrografias de cada secção histológica obtidas em objetiva de 40x, em que deveriam constar parte do tecido epitelial, mais precisamente a região da camada basal, e o tecido conjuntivo subjacente com a presença do infiltrado inflamatório crônico. Cada fotomicrografia foi analisada no programa Adobe Photoshop® (Adobe Incorporation, California, EUA), onde foram identificadas e marcadas as células inflamatórias dos tipos linfócito e plasmócito em duas camadas distintas, que foram salvas em *jpeg* e posteriormente mensuradas no programa CorelDRAW® (Corel Corporation, Ottawa, Canadá) e tabuladas em ficha de pesquisa elaborada para o presente trabalho.

É importante acrescentar que as análises morfológicas, morfométricas e da densidade foram executadas por dois observadores previamente calibrados no Laboratório de Bioquímica do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Para a análise estatística, utilizou-se o *software R* (R CORE TEAM, 2024), com um nível de significância de 95%. Inicialmente, foram realizadas análises descritivas e exploratórias dos dados. A seguir, para comparar o número de células entre os dois tipos de lesão, aplicou-se o teste t de Student. O mesmo teste foi utilizado para comparar o número de células entre os grupos com graus de inflamação. Além disso, foi realizada uma análise de correlação de Pearson para avaliar a relação entre o número total de células e a média morfométrica linear de profundidade.

5.2.3 Resultados

A amostra do presente estudo incluiu um total de 26 secções histológicas, com treze casos de LPO e treze de LLO, em que foram avaliadas a quantidade total de células do infiltrado inflamatório das lesões estudadas, bem como o número de linfócitos e plasmócitos individualmente, porém não foram observadas diferenças

significativas entre as lesões do tipo LPO e LLO quanto a essas variáveis ($p>0,05$), conforme resultados apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) do número de células (densidade celular) em função do tipo de lesão e do tipo de célula (UFES, 2009-2016).

Tipo de célula	Tipo de lesão				¹ p-valor
	LPO		LLO		
	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	
Linfócitos	132,6 (81,6)	111,7 (76,50; 171,2)	134,2 (70,5)	132,9 (66,3; 178,5)	0,9576
Plasmócitos	3,2 (1,7)	3,0 (2,1; 3,8)	2,4 (1,3)	2,3 (1,9; 3,2)	0,1968
Número total de células (densidade celular)	135,8 (82,0)	118,9 (79,2; 173,0)	136,6 (71,2)	135,2 (66,9; 181,7)	0,9782

Nota:¹Teste t de Student; q1: primeiro quartil; q3:terceiro quartil

Fonte: Autoria própria, 2024.

Em razão da existência de apenas dois casos identificados com o infiltrado inflamatório discreto nas lesões de LPO, essa categoria foi agrupada com a categoria dos casos classificados como moderados, uma vez que para essa análise, não é possível considerar um grupo com $n=2$. Observou-se que, nas lesões de LPO, o número total de células foi significativamente maior nos casos com grau severo de inflamação do que com grau discreto/moderado ($p=0,0046$), de acordo com os resultados apresentados na tabela 2.

Tabela 2- Média (desvio padrão) e mediana (primeiro quartil; terceiro quartil) do número total de células em função do grau de inflamação (UFES, 2009-2016).

Tipo de lesão	Grau de inflamação	Média (desvio padrão)	Mediana (q1; q3)	¹ p-valor
LPO	Discreto/ moderado (n=6)	73,7 (31,6)	77,5 (37,3; 98,2)	0,0046*
	Severo (n=7)	189,0 (73,8)	173,0 (119,1; 274,3)	
LLO	Discreto/ moderado (n=5)	133,9 (93,3)	111,0 (66,9; 166,4)	0,9196
	Severo (n=8)	138,3 (60,9)	158,0 (89,2; 185,9)	

Nota:¹Teste t de Student; q1: primeiro quartil; q3:terceiro quartil. *Diferenças estatisticamente significativas ($p<0,005$)

Fonte: Autoria própria, 2024.

A média morfométrica geral da EFI para as lesões de LPO foi de 1.172,62 μm , com valor mínimo de 616,27 μm e valor máximo de 2.055,08 μm , e para as LLOs foi de 1.024,72 μm , com valor mínimo de 556,77 μm e valor máximo de 2.184,73 μm . Não houve correlação significativa entre o número total de células e a média morfométrica linear de profundidade (EFI), $p > 0,05$, conforme resultados apresentados abaixo na tabela 3.

Tabela 3- Análise da correlação entre o número total de células (densidade celular) e a média morfométrica linear de espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI), em μm (UFES, 2009-2016).

Tipo de lesão	r Pearson (IC95%)	p-valor
LPO	0,36 (-0,24; 0,76)	0,2335
LLO	0,18 (-0,41; 0,67)	0,5456

Nota: Correlação de Pearson.

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.2.4 Discussão

Este estudo objetivou avaliar as características estruturais do infiltrado inflamatório subepitelial crônico nas lesões de LPO e LLO, mensurando, de forma semi-quantitativa, o grau deste processo inflamatório existente e, de forma quantitativa, a sua densidade celular e respectiva espessura. Deste modo, a aplicação das técnicas histomorfométricas visou auxiliar na elucidação de questões em torno do infiltrado inflamatório, sua influência sobre o comportamento biológico relacionado ao potencial de malignização nessas condições e se há diferenças nesse parâmetro entre tais doenças.

O infiltrado inflamatório subepitelial crônico é considerado como critério histopatológico essencial para o diagnóstico tanto de LPO quanto de LLO^{3,16} e é composto, principalmente, por linfócitos T, que destroem progressivamente as camadas do epitélio e agridem os queratinócitos da mucosa oral^{27,28}. Além do infiltrado inflamatório, as demais características histopatológicas que podem estar presente nas duas condições são idênticas entre si, não havendo nenhum padrão patognomônico para uma delas³. Baseado nessa informação, seria interessante pensar em qual seria a característica definitiva e que justificaria as diferenças de potencial de malignização entre as duas condições descritas na literatura vigente^{22,23}. Assim, o foco principal desse estudo foi avaliar diferenças no infiltrado inflamatório subepitelial.

A relação causal entre doenças inflamatórias e o desenvolvimento do câncer é descrita na literatura²⁹, e é sugerido que 25% das neoplasias malignas epiteliais

apresentem relação direta com a inflamação crônica presente nos tecidos³⁰. O processo inflamatório tem sido correlacionado a diversos eventos envolvidos na carcinogênese, como transformação celular, promoção da doença, sobrevivência e proliferação celular, invasão, angiogênese e metástase³¹. Desde 2002, Sugerman et al.³² pontuam que a destruição da camada basal é resultante do efeito citotóxico dos linfócitos T presentes no infiltrado inflamatório destas lesões, e que tais células são responsáveis pela liberação de citocinas, que medeiam seu recrutamento e persistência, bem como a morte dos queratinócitos basais³².

Alguns estudos apontam que a ação do infiltrado inflamatório no tecido epitelial promove um maior índice de apoptose nas células desse tecido, e possivelmente afeta sua capacidade regenerativa^{14,15}. Em 2024, Keim-Del Pino, Ramos-García, González-Moles³³ realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, apenas com estudos imunohistoquímicos, e concluíram que mecanismos moleculares ocorridos no LPO propiciam um estado hiperproliferativo e antiapoptótico com instabilidade genômica, o que impulsionaria a ocorrência de eventos moleculares oncogênicos, os quais podem derivar da ação desempenhada pelo próprio infiltrado inflamatório presente. Os autores ainda observaram que 83,10% dos casos de LPO expressaram marcadores inflamatórios com funções promotoras de tumor, o que fornece evidências do envolvimento da inflamação ligada à transformação maligna do LPO³³.

A técnica de contagem de células inflamatórias tem sido preconizada há muitos anos e em vários tipos de pesquisa, desde estudos experimentais a transversais¹¹⁻¹⁵. No presente trabalho, a identificação dos linfócitos e plasmócitos foi realizada de forma criteriosa, onde foram cuidadosamente diferenciados de fibroblastos, células endoteliais e células epiteliais. A calibração prévia dos avaliadores visou minimizar os possíveis erros de identificação dessas células e reduzir a subjetividade dessa avaliação.

Brant et al.¹⁴ (2012) observaram em seu estudo que a presença de linfócitos CD8+ no infiltrado inflamatório foi mais frequente nas lesões de LPO, nos subtipos reticular e erosivo, quando comparada à mucosa oral normal. Alberdi-Navarro et al.¹⁶ (2017) verificaram que a presença de um infiltrado inflamatório agudo e mais profundo foi mais frequente no subtipo clínico erosivo-ulcerativo, tanto nas lesões de LPO como nas de LLO, embora não tenham encontrado diferenças estatísticas para essa variável histológica entre os diversos subtipos clínicos estudados. De forma semelhante, no presente trabalho, não foi encontrada nenhuma diferença na densidade celular (número total de células) do infiltrado inflamatório crônico entre as lesões estudadas, o que pode

sugerir equivalência na quantificação deste infiltrado, e sua ação gerar respostas semelhantes ao tecido epitelial em ambas as condições. Todavia, visto que a análise qualitativa identificando os subtipos de linfócitos presentes nas lesões não foi possível, essa afirmativa precisa ser validada em futuros estudos. Até o presente momento, não foram identificados outros trabalhos que avaliaram comparativamente o infiltrado inflamatório nas lesões de LPO e LLO.

Quando foi analisada a densidade das células inflamatórias em função do grau de inflamação, constatou-se que somente nas lesões de LPO o número total de células foi significativamente maior nos casos com grau severo de inflamação ($p=0,0046$), o que não foi observado para as lesões de LLO ($p>0,05$). Tal fato não possui uma justificativa que possa ser evidenciada na literatura vigente, uma vez que tais condições apresentaram resultados semelhantes para as outras variáveis analisadas e são consideradas doenças com etiopatogenia inflamatória¹⁰. Outros parâmetros morfológicos podem responder a essa diferença observada com o emprego de outras técnicas. Ainda, trabalhos que utilizem técnicas de biologia molecular que possam distinguir os subtipos celulares presentes podem auxiliar nesse processo, visto que as variadas células do tipo linfócitos CD4+ e CD8+ poderiam atuar de forma diferenciada nessas lesões.

Outro fator que também pode ter contribuído para o resultado acima descrito é que um dos critérios de inclusão deste trabalho foram lesões de LPO que só apresentassem grau leve de displasia epitelial, e somente os casos de LLO poderiam apresentar displasia moderada ou severa, o que suscita dois assuntos controversos na literatura. O primeiro é o fato se tal processo inflamatório subepitelial crônico presente seria uma resposta à displasia ou se esta resultaria em resposta à inflamação persistente²¹. Segundo Flores-Hidalgo et al.³⁴ (2019), a resposta inflamatória na cavidade oral com relação às DOPMs é um mecanismo ainda incompreensível e sugerem que a presença da displasia pode iniciar um infiltrado inflamatório específico nestas lesões. Em seu estudo, foi observado que os casos de displasia epitelial oral com características liquenoides apresentaram aumento da proporção dos linfócitos CD8+ para CD4+, enquanto que nas lesões de LPO sem displasia, houve quantidade semelhantes para cada tipo de linfócito; e que a localização dos linfócitos CD8+ poderia ser usada para diferenciar lesões de LPO sem displasia das lesões com características liquenoides com alterações displásicas³⁴. Apesar das análises de rotina histológica não analisarem os subtipos de linfócitos e demais células inflamatórias presentes, reforça-se

a importância da realização de biópsias nessas lesões, pois tais procedimentos possibilitam a análise histopatológica, que além de auxiliar no diagnóstico, permite detectar a presença da displasia epitelial entre tais lesões^{3,16}.

O segundo ponto a ser questionado é que muitas classificações concordam que ausência de displasia deveria ser um dos critérios diagnósticos para as lesões de LPO^{8,9}. Todavia, outros autores sugerem que a presença dessa característica não invalida o diagnóstico dessas lesões^{3,16}.

Nesse trabalho, optou-se por utilizar a classificação de 2021 da OMS que não considera a presença de displasia como fator excludente para o diagnóstico das lesões LPO e LLO. Segundo González-Moles, Ramos-García⁶ (2024), o potencial de malignização das lesões de LPO com displasia tem sido subestimado. Os autores realizaram uma revisão sistemática com meta-análise, na qual avaliaram o potencial de malignização de lesões de LPO com displasia, que foi de 5,13%, 1,43% para lesões de LPO sem displasia, 1,38% para as LLOs, 1,20% para as RLs, e encontraram graus aumentados de transformação maligna para LPO com displasia em comparação com as LLOs⁶. Outros estudos que também incluam os demais graus de displasia nos critérios diagnósticos para LPO e LLO serão importantes para esclarecer o quanto a displasia pode ter influenciado nos resultados aqui descritos.

Estudos morfométricos lineares realizados em lesões brancas e vermelhas de LPO apontaram que não se observaram diferenças na espessura do infiltrado inflamatório entre tais grupos analisados^{17,18}; todavia, até a presente data não foram encontrados estudos morfométricos lineares realizados em lesões de LLO, bem como estudos que as comparassem às lesões de LPO. A ausência destes dados na literatura dificulta uma melhor interpretação dos resultados obtidos no presente estudo, e ainda, que as informações aqui encontradas podem sugerir que as lesões de LPO e LLO possuem muitas características semelhantes entre si, o que poderia sugerir, inclusive, que se tratam de um espectro de manifestação diferenciada da mesma lesão.

Uma das suposições do presente estudo era encontrar nos resultados uma correlação entre a variável morfológica “grau de inflamação” e a variável morfométrica “EFI”, tanto nas lesões de LPO quanto nas de LLO, uma vez que se esperava que tais parâmetros fossem diretamente proporcionais, ou seja, valores maiores da profundidade do infiltrado inflamatório apresentariam maior quantidade de células inflamatórias e consequentemente, graus mais intensos de inflamação. Entretanto, não foi observada correlação significativa entre a densidade celular e a média morfométrica da EFI

($p > 0,05$) entre as lesões de LPO e LLO, o que pode, mais uma vez, insinuar que tais condições estudadas retratam uma só doença, visto que apresentam muitas semelhanças clínicas e histopatológicas entre si, e não exibiram alterações teciduais distintas na amostra estudada. Uma vez que a determinação do grau de inflamação é uma análise subjetiva, no futuro, a análise da densidade celular, quantitativa, correlacionada à EFI, poderá ser realizada com intuito de confirmar tais resultados.

A inclusão de 26 casos neste estudo não deve ser considerada uma limitação genuína, e que primariamente poderia interferir na realização das correlações propostas. Isso porque a amostra foi selecionada de forma extremamente criteriosa, considerando aspectos clínicos e histopatológicos identificados na literatura vigente, com a inclusão apenas das lesões de LLOs semelhantes ao LPO e sem fator etiológico conhecido, com a exclusão dos outros tipos de LLOs com etiologia conhecida, como as RLs relacionadas a material restaurador odontológico e àquelas relacionadas a medicamentos, além das LLOs associadas a DECH. Ainda, o fato de a amostra ter sido selecionada pelos mesmos examinadores em todas as suas etapas valoriza ainda mais a característica pura dos casos utilizados e denota o rigor científico da pesquisa.

Ademais, tal estudo utilizou grupos de lesões com valores semelhantes entre si, o que gera uma homogeneidade desta amostra, enfatizando a importância de se obter um diagnóstico correto e investigar diferenças histomorfométricas entre tais condições. Vale ressaltar que se trata de uma linha de pesquisa em desenvolvimento, na qual se busca estabelecer uma conexão entre análise quantitativa e qualitativa das células inflamatórias nestas lesões, que podem explicar algumas questões incompreendidas na literatura vigente em cada uma destas condições e/ou entre elas. É importante a realização de novos estudos que avaliem estruturalmente o infiltrado inflamatório crônico subepitelial nessas lesões, utilizando-se técnicas morfométricas, com o intuito de esclarecer possíveis diferenças no comportamento biológico relacionado ao potencial de malignização entre as lesões de LPO e LLO.

A dificuldade em se estabelecerem critérios diagnósticos definitivos entre os pesquisadores sobre o tema, as semelhanças clínicas e histopatológicas descritas e observadas na prática clínica, o potencial de malignização semelhante, e que pode ser modificado ou até invertido caso se modifiquem os critérios, parecem sugerir que LPO e LLO são manifestações diferenciadas pertencentes ao espectro de uma mesma doença.

5.2.5 Conclusão

A partir da metodologia empregada não foram observadas diferenças relacionadas à densidade celular do infiltrado inflamatório crônico subepitelial entre as lesões de LPO e LLO, sugerindo semelhanças entre as duas lesões.

Agradecimentos: Agradecemos à CAPES pela concessão de bolsa de doutorado, à Pró-Reitoria de Extensão (Proex/UFES), ao Núcleo de Diagnóstico Bucal (NDB/UFES), ao Serviço de Anatomia Patológica Oral (Serviço de Anatomia Patológica Bucal – SAP Bucal/UFES) e ao Laboratório de Bioquímica Oral do ICS/UFBA.

Referências

1. Kuten-Shorrer M, Menon RS, Lerman M. Mucocutaneous diseases. *Dent Clin North Am.* 2020 Jan;64(1):139-62. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.009
2. Lima SL, De Arruda JA, Abreu LG, Mesquita RA, Ribeiro-Rotta RF, Mendonça EF, et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: a Brazilian case series. *J Clin Exp Dent.* 2019 Dec 1;11(12):e1109-19.
3. Aguirre-Urizar JM, Alberdi-Navarro J, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Marichalar-Mendia X, Martínez-Revilla B, Parra-Pérez C, 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 Jul 1;25 (4):e554-62. doi:10.4317/medoral.23576
4. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
5. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, Gonzalez-Moles MA, Kerr AR, 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.* 2021 Oct 31;27(8):1862-80. doi: 10.1111/odi.13704
6. González-Moles MÁ, Ramos-García P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 Jan 31;16(3):608. doi: 10.3390/cancers16030608
7. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Oct;46(4):518-39.
8. Van der Meij EH, 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(9):507-12. doi: 10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x
9. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Maxillofac Pathol.* 2016;122(3):332-54. doi: 10.1016/j.oooo.2016.05.004
10. Gupta S, Ghosh S, Gupta S. Interventions for the management of oral lichen planus: A review of the conventional and novel therapies. *Oral Diseases.* 2017 Nov;23(8):1029-42. doi: 10.1111/odi.12634
11. Juneja M, Mahajan S, Rao NN, George T, Boaz K. Análise histoquímica de alterações patológicas no líquen plano oral e lesões liquenoides orais. *J Oral Sci.* 2006;48:185–93.
12. Jahanshahi G, Ghalayani P, Maleki L. Distribuição de mastócitos e variações na espessura do epitélio e membrana basal em lesão de líquen plano oral e reação liquenoide oral. *Dent Res J (Isfahan).* 2012;9:180–4.
13. Aravind T, Janardhanan M, Suresh R, Savithri V, Mohan M. Histopathologic evaluation of oral lichen planus and oral lichenoid reaction: A comparative analysis based on basement membrane thickness and the distribution of mast cells. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021 Sep-Dec;25(3):549-50. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_220_20
14. Brant JMC, Aguiar MCF, Grandinetti HAM, Rodrigues LV, Vasconcelos AV, et al. A comparative study of apoptosis in reticular and erosive oral lichen planus. *Braz Dent J.* 2012;23(5):564-9.
15. Brant JM, Vasconcelos AC, Rodrigues LV. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. *Braz Dent J.* 2008;19(3):179-85. doi: 10.1590/s0103-64402008000300001
16. Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastián M-J, Gainza-Cirauqui M-L, Echebarria-Goikouria M-A, Aguirre-Urizar J-M. Histopathological Characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 May 1;22(3):e307-e13.
17. Seoane J, Romero MA, Varela-Centelles P, Diz-DiosP, Garcia-Pola MJ. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J.* 2004;15(1):9-12. doi: <https://doi.org/10.1590/S0103-64402004000100002>
18. Sanches ACB, Pires ALPV, Medrado ARAP, Reis SRA, Freitas VS, Martins GB. Oral Lichen Planus: Associations Between Histomorphometric Characteristics and White and Red Lesions. *Head Neck Pathol.* 2022 Dec; 16(4): 969–79. doi: 10.1007/s12105-022-01442-9
19. Boñar-Alvarez P, Sayáns MP, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Lucas-González R, et al. Correlation between clinical and pathological features

oral lichen planus. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:8. doi: 10.1097/MD.00000000000014614

20. Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:E641-6.

21. González-Moles MA, Gil-Montoya JA, Ruiz-Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med*. 2017;46(2):148-53. doi: 10.1111/jop.12480

22. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, Virgilio A, 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 Mar;42(3):539-55. doi: 10.1002/hed.26006

23. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: a systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(3):287-98. doi: 10.1111/jop.12996

24. Otero-Rey EM, Suarez-Alen F, Peñamaria-Mallon M, Lopez-Lopez J, Blanco-Carrion A. Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression? *Acta Odontol Scand*. 2014 Nov;72(8):570-7. doi: 10.3109/00016357.2014.914570

25. Yim IS, Zhang L, Lin I, Laronde DM. Controversies regarding oral lichen planus and lichenoid-dysplastic lesions. *Can J Dent Hyg*. 2024 Jun 1;58(2):98-105.

26. Agha-Hosseini F, Sheykhbahaei N, SadrZadeh-Afshar MS. Evaluation of Potential Risk Factors that contribute to Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Literature Review. *J Contemp Dent Pract*. 2016 Aug 1;17(8):692-701. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1914

27. Lodi G, Scully C, Carozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;100:40-51. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.077

28. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol*. 2015 May-Jun;60(3):222-9. doi: 10.4103/0019-5154.156315

29. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(8):481-99. doi: 10.1038/s41568-021-00363-z

30. Gelfo V, Romaniello D, Mazzeschi M, Sgarzi M, Grilli G, Morselli A, et al. Roles of IL-1 in cancer: from tumor progression to resistance to targeted therapies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6009. doi: 10.3390/ijms21176009
31. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019 Jul-Sep;18(3):121-6. doi: 10.4103/aam.aam_56_18
32. Sugeran PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13:350–65.
33. Keim-Del Pino C, Ramos-García P, González-Moles MÁ. A Molecular Hypothesis on Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer Hallmarks Expression in This Oral Potentially Malignant Disorder. *Cancers (Basel).* 2024 Jul 23;16(15):2614. doi: 10.3390/cancers16152614
34. Flores-Hidalgo A, Murrah V, Fedoriw Y, Padilla RJ. 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 June;127(6):e123-35. doi: 10.1016/j.oooo.2019.02.004

6 DISCUSSÃO GERAL

De acordo com os resultados deste estudo, percebe-se que as características epidemiológicas e as manifestações clínicas e histopatológicas das lesões de LPO e LLO aqui estudadas estão dentro dos padrões descritos na literatura.

No artigo 1, mesmo sendo um critério histopatológico de diagnóstico controverso tanto das lesões de LPO como nas de LLO, observou-se associação do grau de displasia com o tipo de lesão analisada, o que confirma que é fundamental a combinação do diagnóstico clínico e histopatológico, com o intuito de detectar presença de displasia epitelial oral em tais lesões, e ainda reforça a importância do acompanhamento dos pacientes por elas acometidos, visto que são consideradas desordens orais potencialmente malignas pela OMS (Warnakulasuriya *et al.*, 2021; Warnakulasuriya; Johnson; van der Waal 200). Como o objetivo de tal estudo não contemplou o acompanhamento destes indivíduos, não foi possível relacionar o tempo de diagnóstico e dados evolutivos com os achados histopatológicos realizados durante o seguimento da amostra analisada. Esta possibilidade pode ser sugerida em um próximo estudo, dentro da mesma linha de pesquisa.

Não foi observada associação entre os tipos de lesões de LPO e de LLO analisadas e as demais características clínicas e histomorfométricas estudadas. Contudo, acredita-se que caso a amostra avaliada fosse mais robusta seria possível analisar de forma mais assertiva as possíveis diferenças entre tais grupos ou então, possivelmente, verificar que tais lesões se tratam de uma mesma condição. Sugere-se ainda que novos estudos sejam realizados para que seja possível verificar variações nos aspectos histomorfométricos das lesões de LPO e LLO, como também aplicação de outras técnicas, como imuno-histoquímica para elucidar possíveis diferenças entre estas lesões.

Para o artigo 2, a amostra contabilizou 26 casos, sendo 13 de LPO e 13 de LLO, por dificuldade técnica na avaliação das quatro secções histológicas excluídas. Como resultados, não houve diferença entre o tipo de lesão, LPO e LLO, e as variáveis morfométricas descritas, como grau de inflamação, espessura da faixa do infiltrado inflamatório e densidade celular, exceto em função do grau de inflamação nas lesões de LPO ($p=0,0046$). Esses achados podem sugerir uma semelhança na composição deste infiltrado inflamatório das duas lesões, e sua ação pode gerar impactos similares ao

tecido epitelial em ambas condições. Assim, mantém-se o questionamento se essas lesões representam condições distintas ou representam a mesma condição clínica.

A escolha da verificação dos aspectos histopatológicos, através da visualização direta ao microscópio de luz, foi realizada para que os observadores pudessem analisar de forma contínua e completa as secções histológicas incluídas. Em contrapartida, a análise dos aspectos morfométricos foi realizada a partir das cinco fotomicrografias capturadas de cinco regiões distintas dos cortes histológicos avaliados. Esta técnica pretende ser mantida em outros trabalhos do grupo de pesquisa, com finalidade de padronizá-la.

Na busca da literatura durante todo o período do estudo só foram encontrados artigos que realizaram estudos morfométricos volumétricos relativos às lesões de LPO e de LLOs (Ghazi *et al.*, 2024; Venkatesiah *et al.*, 2013). De forma diferente, o presente estudo realizou a mensuração dos aspectos morfométricos lineares, que não foram encontrados descritos na literatura vigente. Todavia, foram encontrados cinco artigos que analisaram aspectos morfométricos semelhantes nas lesões de LPO. Esses artigos foram importantes na definição de parâmetros metodológicos para a realização do presente estudo (Brant *et al.*, 2012; Brant; Vasconcelos; Rodrigues, 2008; López-Jornet, Camacho-Alonso, Molia-Miñano, 2009; Sanches *et al.*, 2022; Seoane *et al.*, 2004).

Com relação à metodologia aplicada para obtenção da densidade celular no presente estudo, foram encontrados dois trabalhos, publicados pelo mesmo grupo de pesquisa, que realizaram contagens de células em lesões de LPO (Brant *et al.*, 2012; Brant; Vasconcelos; Rodrigues, 2008). Notou-se a diferença no software de análise utilizado, mas mantendo-se o mesmo princípio metodológico.

Esta quantidade de estudos realizados é ainda muito pequena, uma vez que a histomorfometria é um recurso que pode acrescentar benefícios ao diagnóstico das lesões de LPO e LLOs.

Essa pesquisa tem como vantagens o uso apenas das LLOs, diagnosticadas clínica e histopatologicamente pelo mesmo grupo de pesquisadores, utilizando critérios rígidos baseados na literatura atual. Foi ainda estabelecido como critério de exclusão os outros tipos de LLOs com etiologia conhecida, como as RLs relacionadas a material restaurador odontológico, aquelas relacionadas a medicamentos e às LLOs da DECH. Essas características valorizam os casos utilizados e torna a amostra relevante,

independente do seu número. É uma linha de pesquisa do presente grupo que se consolida cada vez mais, enfatizando a importância de se obter um diagnóstico correto e investigar diferenças histomorfométricas entre tais condições.

Sugere-se a realização de estudos futuros com o uso da morfometria entre tais lesões, para que possa estabelecer parâmetros de diagnósticos mais objetivos, bem como auxiliar na distinção entre as diferenças histopatológicas apresentadas em muitas lesões que acometem a cavidade oral. É importante que novos estudos abordem critérios comparativos entre lesões de LPO e LLOs, visto que tais condições são DOPM. Destacando-se que muitos estudos estabelecem que as LLOs possuem um maior potencial de malignização quando comparadas às lesões de LPO (Giuliani *et al.*, 2019; González-Moles *et al.*, 2019), todavia recentemente González-Moles, Ramos-García (2024) observaram, numa revisão sistemática com metanálise, que o potencial de malignização das lesões de LPO foi 1.43% e o das LLO foi 1,38%, e pontuam que provavelmente a taxa de malignidade do LPO pode estar subestimada pela utilização de critérios diagnósticos inadequados (González-Moles; Ramos-García 2024).

7 CONCLUSÃO GERAL

Na amostra estudada e a partir da metodologia empregada no presente trabalho, constatou-se que as lesões de LPO e LLO compartilharam semelhanças entre si para as variáveis clínicas e histomorfométricas avaliadas, o que sugere que tais condições parecem retratar um espectro de apresentação da mesma doença. Esse fato justificaria a dificuldade em se estabelecer critérios diagnósticos precisos para tais condições, bem como justificaria as diferenças relativas ao potencial de malignização descritas na literatura vigente. Dessa forma, é importante que os indivíduos acometidos por tais condições sejam acompanhados de forma sistemática e contínua.

REFERÊNCIAS

AGHBARI, S. M. H.; ABUSHOUK, A. I.; ATTIA, A.; ELMARAEZY, A.; MENSHAWY, A.; AHMED, M. S.; ELSAADANY, B. A.; AHMED, E. M. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. **Oral Oncol.**, [s.l.], v. 68, p.92-102, 2017. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012

AGUIRRE-URIZAR, J. M. Letter to the Editor: oral Lichenoid Disease. A new classification proposal. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Spain, v.13, n.4, p.e224, 2008.

AGUIRRE-URIZAR, J-M.; ALBERDI-NAVARRO, J.; LAFUENTE-IBÁÑEZ de MENDOZA, I.; MARICHALAR-MENDIA, X.; MARTÍNEZ-REVILLA, B.; PARRA-PÉREZ, C.; JUAN-GALÍNDEZ, A-D.; ECHEBARRIA-GOICOURIA, M-Á. Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Spain, v.25, n.4, p.e554-562, July 2020. DOI: 10.4317/medoral.23576.

ALBERDI-NAVARRO, J.; MARICHALAR-MENDIA, X.; LARTITEGUI-SEBASTIÁN, M. J.; GAINZA-CIRAUQUI, M. L.; ECHEBARRIA-GOIKOURIA, M. A.; AGUIRRE-URIZAR, J. M. Histopathological Characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. **Med. Oral Patol. Oral Cir Bucal**, Spain, v.22, n.3, p. e307-313, 2017. DOI: 10.4317/medoral.21730.

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.**, St. Louis, v.103, Supl. S25, p.e1-12, 2007. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.11.001.

ANDREASEN, J.O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, St. Louis, v.25, p.31-42, 1968.

ASARCH, A.; GOTTLIEB, A. B.; LEE, J.; MASTERPOL, K. S.; SCHEINMAN, P. L.; STADECKER, M. J.; MASSAROTTI, E. M.; BUSH, M. L. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor- α antagonists. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v.61, p.104-11, 2009. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.09.032.

BAKHTIARI, S.; TAHERI, J. B.; TOOSSI, P.; AZIMI, S.; KAWOSI, N. S. Prevalence of oral lichen planus in Iranian children and adolescents: a 12-year retrospective study. **Eur. Arch. Paediatr. Dent.**, London, v.18, n.6, p.419-422, 2017. DOI: 10.1007/s40368-017-0315-7.

BARBOSA, N. G.; SILVEIRA E. J. D.; LIMA E. N. de A.; OLIVEIRA P. T.; SOARES M. S.; MEDEIROS A. M. C. de. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. **Int. J. Dermatol.**, Philadelphi, v.54, p.e1-e6, 2015. DOI: 10.1111/ijd.12485.

BOÑAR-ALVAREZ, A.P.; SAYÁNS, M.P.; GARCIA-GARCIA, A.; CHAMORRO-PETRONACCI, C.; GÁNDARA-VILA, P.; LUCES-GONZÁLEZ, R.; REY, E.

O.; BLANCO-CARRIÓN, A.; SUÁREZ-PEÑARANDA, J. M. Correlation between clinical and pathological features oral lichen planus. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n.8, p.e14614, 2019. DOI: 10.1097/MD.00000000000014614.

BRANT, J. M. C.; AGUIAR, M. C. F.; GRANDINETTI, H. A. M.; RODRIGUES, L.V.; VASCONCELOS, A. C. A comparative study of apoptosis in reticular and erosive oral lichen planus. **Braz Dent. J.**, Ribeirão Preto, v.23, n.5, p.564-569, 2012.

BRANT, J. M. C.; VASCONCELOS, A.C.; RODRIGUES, L.V. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. **Braz Dent. J.**, Ribeirão Preto, v.19, n.3, p.179-185, 2008. DOI: 10.1590/s0103-64402008000300001.

BUAJEEB, W.; OKUMA, N.; THANAKUN, S.; LAOTHUMTHUT, T. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. **J. Clin. Diagn. Res.**, India, v.9, n.8, p.ZC34-37, 2015. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13510.6312.

CARROZZO, M.; PORTER, S.; MERCADANTE, V.; FEDELE, S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. **Periodontol 2000**, Copenhagen, v. 80, n.1, p.105-125, 2019. DOI: 10.1111/prd.12260.

CASSOL-SPANEMBERG, J.; BLANCO-CARRIÓN, A.; RODRÍGUEZ-DE RIVERA-CAMPILLO, M. E.; ESTRUGO-DEVESA, A.; JANÉ-SALAS, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Cutaneous, genital and oral lichen planus: a descriptive study of 274 patients. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Spain, v. 24, n.1, p.e1-e7, 2019. DOI: 10.4317/medoral.22656.

CHENG, Y-S. L.; GOULD, A.; KURAGO, Z.; FANTASIA, J.; MULLER, S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. **Oral Maxillof. Pathol.**, United States, v.122, n.3, p.332-354, 2016. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.05.004.

DUNSCHE, A.; FRANK, M. P.; LÜTTGES, J.; AÇIL, Y.; BRASCH, J.; CHRISTOPHERS, E.; SPRINGER, I. N. G. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. **Br. J. Dermatol.**, Oxford, v.148, n.4, p.741-748, Apr 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05229.x

DUNSCHE, A.; KSTEL, I.; TERHEYDEN, H.; SPRINGER, I.N.G.; CHRISTOPHERS, E.; BRASCH, J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. **Br. J. Dermatol.**, Oxford, v.148, p.70-76, Jan 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.04936.x

FELDMEYER, L.; SUTER V. G.; OESCHGER, C.; CAZZANIGA, S.; BORNSTEIN, M.M.; SIMON, D.; BORRADORI, L.; BELTRAMINELLI, H. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions – na analysis of clinical and histopathological features. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.34, n.2, p.e104-107, 2020. DOI: 10.1111/jdv.15981.

FITZPATRICK, S.G.; HIRSCH, S.A.; GORDON, S.C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. **J. Am. Dent. Assoc.**, [s.l.], v.145, n.1, p.45-46, 2014. DOI: 10.14219/jada.2013.10.

FORTUNA, G.; ARIA, M.; SCHIAVO, J. H. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systemic review. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.73, n.12, p.1523-1537, 2017. DOI: 10.1007/s00228-017-2325-0.

GHAZI, N.; SAGHRAVANI, N.; MIRHASHEMI, M.; SHAHABI, H. Histologic and Histomorphometric Comparative Study of Oral Lichen Planus Versus Oral Lichenoid Reaction. **Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.76, n.2, p.1785-1790, 2024. DOI: 10.1007/s12070-023-04411-y.

GIULIANI, M.; TROIANO, G.; CORDARO, M.; CORSALINI, M.; GIOCO, G.; LO MUZIO, L.; PIGNATELLI, P.; LAJOLO, C. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. **Oral Dis.**, [s.l.], v.25, n.3, p.693-709, 2019. DOI: 10.1111/odi.12885.

GONZÁLEZ-MOLES, M.A.; GIL-MONTOYA, J.A.; RUIZ-AVILA, I.; BRAVO, M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? **J. Oral Pathol. Med.**, Bethesda, v.46, n.2, p.148-153, 2017. DOI: 10.1111/jop.12480.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; RAMOS-GARCÍA, P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers (Basel)**, v.16, n.3, p.608, 2024. DOI: 10.3390/cancers16030608.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; RUIZ-ÁVILA, I.; GONZÁLEZ-RUIZ, L.; AYÉN Á.; GIL-MONTOYA, J. A.; RAMOS-GARCÍA, P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. **Oral Oncol.**, [s.l.], v. 96, p.121-130, 2019. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; WARNAKULASURIYA, S.; GONZÁLEZ-RUIZ, I.; GONZÁLEZ-RUIZ, L.; AVÉN, A.; LENOVEL, D.; RUIZ-ÁVILA, I.; RAMOS-GARCÍA, P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Oral Oncol.**, [s.l.], v.106, p.104688, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13323>.

GOPALAKRISHNAN, A.; BALAN, A.; KUMAR, N.R.; HARIS, P.S.; BINDU, P. Malignant potential of oral lichen planus an analysis of literature over the past 20 years. **Int. J. Appl. Dent. Sci.**, [s.l.], v.2, n.2, p. 1-5, 2016.

GUAN, G.; MEI, L.; POLONOWITA, A.; HUSSAINI, H.; SEO, B.; RICH, A.M. Malignant transformation in oral lichen planus and lichenoid lesions: a 14 year longitudinal retrospective cohort study of 829 patients in New Zealand. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v.130, n.4, p.411-418, 2020. DOI: 10.1016/j.oooo.2020.07.002.

- HIREMATH, S. K.; KALE, A. D.; CHARANTIMATH, S. Oral lichenoid lesions: Clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. **Indian J. Dent. Res.**, Bethesda, v.22, n.6, p.827-834, 2011. DOI: 10.4103/0970-9290.94679.
- IDREES, M.; KUJAN, O.; SHEARSTON, K.; FARAH, C.S. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: a systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. **J. Oral Pathol. Med.**, United Kingdom, v.50, n.3, p.287-298, 2021. DOI: 10.1111/jop.12996.
- IOCCA, O.; SOLLECITO, T. P.; ALAWI, F.; WEINSTEIN, G. S.; NEWMAN, J. G.; De VIRGILIO, A.; Di MAIO, P.; SPRIANO, G.; LÓPEZ, S. P.; SHANTI, R. M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head Neck**, [s.l.], v.42, n.3, p.539-555, 2020. DOI: 10.1002/hed.26006.
- ISLÃ, N. M.; ALRAMADHAN, S. A. Lichenoid Lesions of the Oral Mucosa. **Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.**, Bethesda, v.35, n.2, p.189-202, 2023. DOI: 10.1016/j.coms.2022.10.005
- KHUDHUR, A. S.; DI ZENZO, G.; CARROZZO, M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. **Expert. Rev. Mol. Diagn.**, United Kingdom, v. 14, n.2, p.169-184, Mar. 2014. DOI: 10.1586/14737159.2014.888953.
- KRAMER, I. R.; LUCAS, R. B.; PINDBORG, J. J.; SOBIN, L. H. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 46, n. 4, p.518-539, 1978.
- KRUTCHKOFF, D. J.; EISENBERG, E. Lichenoid dysplasia: A distinct histopathologic entity. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v.30, p.308, 1985.
- KURAGO, Z. B. Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: an overview. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, Bethesda, v.122, n.1, p.72-80, 2016. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.03.011.
- KUTEN-SHORRER, M.; MENON, R. S.; LERMAN, M. Mucocutaneous diseases. **Dent. Clin. North Am.**, Bethesda, v.64, n.1, p.139-62, 2020. DOI: 10.1016/j.cden.2019.08.009.
- LANDIS, R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometric**, [s.l.], v.33, n.1, p.159-174, 1977.
- LAURITANO, D.; ARRICA, M.; LUCCHESI, A.; VALENTE, M.; PANNONE, G.; LAJOLO, C.; NINIVAGGI, R.; PETRUZZI, M. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. **Face Face Med.**, [s.l.], v.12, p.18, 2016. DOI: 10.1186/s13005-016-0115-z.
- LIMA, S-L-G. de; ARRUDA, J. A. de; ABREU, L-G.; MESQUITA, R-A.; RIBEIRO-ROTTA, R-F.; MENDONÇA, E-F.; ARANTES, D-A-C.; BATISTA, A-C. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: a Brazilian case series. **J. Clin. Exp. Dent.**, Bethesda, v.11, n.12, p. e1109-1119, 2019.

LÓPEZ-JORNET, P.; CAMACHO-ALONSO, F.; MOLIA-MIÑANO, F. Quantitative analysis of epithelial papillae in patients with oral lichen planus. **JEADV**, [s.l.], v.23, n.6, p.691-696, 2009. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03160.x.

MARES, S.; BEN SLAMA, L.; GRUFFAZ, F.; GOUDOT, P.; BERTOLUS, C. [Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions]. **Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale**, Bethesda, v.114, n.5, p.193-198, 2013. DOI: 10.1016/j.revsto.2013.05.007.

MARGAIX-MUÑOZ, M.; BAGÁN, J. V.; JIMÉNEZ, Y.; SARRIÓN, M-G.; POVEDA-RODA, R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. **J. Clin. Exp. Dent.**, Bethesda, v.7, n.1, p.e138-145, 2015. DOI: 10.4317/jced.51975.

OLMS, C.; REMMERBACH, T. W. Allergen-getriggerte lichenoid Mundschleimhautläsionen: Diagnose und Therapie anhand eines Fallbeispiels. **Swiss Dent. J.**, [s.l.], v.127, p.27-32, 2017. DOI:10.61872/sdj-2017-01-03.

RANGANATHAN, K.; KAVITHA, L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. **J. Oral Maxillofac. Pathol.**, Bethesda, v.23, n.1, p.19-27, 2019. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19.

ROSA, E. A.; LIA, E. N.; MACEBO, S. B.; AMORIM, R.F. In situ carcinoma developed over oral lichen planus; a case report with analysis of BUB3, p16, Ki-67 and SOX4 expression. **J. Appl. Oral Sci.**, São Paulo, v.23, p.442-447, 2015.

SANCHES, A. C. B.; PIRES, A. L. P. V.; MEDRADO, A. R. A. P.; REIS, S. R. A.; FREITAS, V. S.; MARTINS, G. B. Oral Lichen Planus: Associations Between Histomorphometric Characteristics and White and Red Lesions. **Head Neck Pathol.**, Bethesda, v.14, n.4, p.969-979, 2022. DOI: 10.1007/s12105-022-01442-9.

SENO, K.; OHNO, J.; OTA, N.; HIROFUJI, T.; TANIGUCHI, K. Lupus-like oral mucosal lesions in mercury-induced autoimmune response in Brown Norway rats. **BMC Immunol.**, [s.l.], v.14, n.47, 2013.

SEOANE, J.; ROMERO, M.A.; VARELA-CENTELLES, P.; DIZ-DIOS, P.; GARCIA-POLA, M.J. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. **Braz Dent. J.**, Ribeirão Preto, v.15, n.1, p.9-12, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-64402004000100002>

SUTER, V. G. A.; WARNAKULASURIYA, S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. **J. Oral Pathol. Med.**, Denmark, v.45, n.1, p.48-57, 2016. DOI: 10.1111/jop.12328.

THOMPSON, D.F.; SKAEHILL, P.A. Drug-induced lichen planus. **Pharmacotherapy**, [s.l.], v.14, p. 561-71, 1994.

THORNHILL, M. H.; SANKAR, V.; XU, X-J.; BARRETT, A. W.; HIGH, A. S.; ODELL, E. W.; SPEIGHT, P. M.; FARTHING, P. M. The role of histopathological

characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.35, n.4, p. 233-240, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2006.00406.x.

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 Oncol.**, [s.l.], v.43, n.8, p.742-748, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.09.006>.

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.**, Copenhagen, v.32, n.9, p.507-512, 2003. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x.

VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, Spain, v.14, n.7, p.E310-314, July 2009.

VENKATESIAH, S. S.; KALE, A.D.; HALLIKEREMATH, S. R.; KOTRASHETTI, V. S. Histomorphometric analysis of nuclear and cellular volumetric alterations in oral lichen planus, lichenoid lesions and normal oral mucosa using image analysis *software*. **Indian J. Dent. Res.**, India, v.24, n.2, p.277, 2013. DOI: 10.4103/0970-9290.116678.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **J. Oral Pathol. Med.**, Copenhagen, v.36, n.10, p.575-580, Nov. 2007. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.

WARNAKULASURIYA, S.; KUJAN, O.; AGUIRRE-URIZAR, J. M.; BAGAN, J. V.; GONZALEZ-MOLES, M. A.; KERR, A. R.; LODI, G.; MELLO, F. W.; MONTEIRO, L.; OGDEN, G. R.; SLOAN, P.; JOHNSON, N. W. 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.**, [s.l.], v.27, n.8, p.1862-1880, 2021. DOI: 10.1111/odi.13704.

YAMANAKA, Y.; YAMASHITA, M.; INNOCENTINI, L. M. A.; MACEDO, L. D.; CHAHUD, F.; RIBEIRO-SILVA, A.; ROSELINO, A. M.; ROCHA, M. J. A.; MOTTA, A. C. Direct immunofluorescence as a helpful tool for the differential diagnosis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. **Am. J. Dermatopathol.**, United States, v.40, n.7, p.491-497, 2017. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001071.

YUAN, A.; WOO, S-B. Adverse drug events in the oral cavity. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, United States, v.119, p.35-47, 2015. DOI: 10.1016/j.oooo.2014.09.009.

APÊNDICE C – Ficha morfométrica aplicada para coleta de dados



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
LABORATÓRIO DE BIOQUÍMICA ORAL

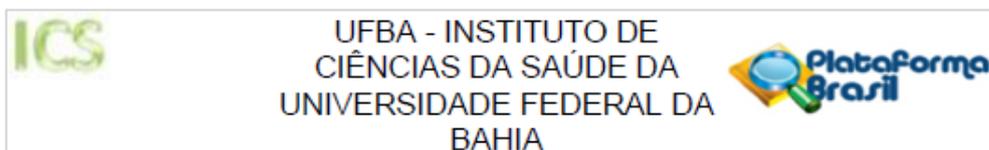


ANÁLISE MORFOMÉTRICA DA TESE: COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES ORAIS

Obs: Linha azul (4º lugar) com 3 mm de espessura

CORTE HISTOLÓGICO:	ÁREA 1 Medida μm Data:	ÁREA 2 Medida μm Data:	ÁREA 3 Medida μm Data:	ÁREA 4 Medida μm Data:	ÁREA 5 Medida μm Data:
Distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE)	-----	-----	-----	-----	-----
1º ponto					
2º ponto					
3º ponto					
Média					
Espessura da faixa de infiltrado (EFI)	-----	-----	-----	-----	-----
1º ponto					
2º ponto					
3º ponto					
Média					
Espessura da ceratina	-----	-----	-----	-----	-----
1º ponto					
2º ponto					
3º ponto					
Média					
Extensão e profundidade da úlcera	-----	-----	-----	-----	-----
1º ponto					
2º ponto					
3º ponto					
Média					

ANEXO A – Parecer do CEP – ICS/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES ORAIS

Pesquisador: Gabriela Botelho Martins

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55603622.0.0000.5662

Instituição Proponente: PÓS Instituto de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.470.387

Apresentação do Projeto:

Retirado do documento "PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1883499"

A primeira descrição clínica do líquen plano oral (LPO) como lesão pre-cancerizável ocorreu em 1978 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em conjunto com a leucoplasia, leucoceratose nicotínica do palato, eritroplasia, candidíase, morsicatio buccarum, lúpus eritematoso discoide, nevo branco esponjoso e fibrose submucosa¹. Em 2007, a OMS recomendou a modificação do termo lesão pre-cancerizável, sugerindo a utilização, a partir de então, do termo "desordens orais potencialmente malignas" (DOPM), visto que nem todas as lesões e condições descritas neste grupo se transformariam, obrigatoriamente, em lesões neoplásicas malignas, como o termo anterior indicava. No entanto, vale ressaltar que tais lesões necessitam de um acompanhamento bem realizado e de longo prazo, visto que as DOPMs funcionam também como indicadores de risco para o desenvolvimento de malignidades futuras em outras regiões da mucosa oral². Nessa nova classificação da OMS (2007), além do LPO, foram consideradas como DOPMs também as lesões leucoplásicas – leucoplasia verrucosa proliferativa, leucoeritroplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa – e condições hereditárias, como a displasia congênita e a anemia de Fanconi. Essas alterações podem estar presentes antes do desenvolvimento do câncer. Assim, sua detecção determinaria um acompanhamento rigoroso, com possível diagnóstico precoce, no caso de progressão, para um carcinoma escamocelular³. Mais recentemente, em 2020, a OMS

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Telefone: (71)3283-8951

Município: SALVADOR

CEP: 40.110-902

E-mail: cepics@ufba.br



UFBA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 5.470.387

propôs acrescentar a esta classificação também como DOPM, as lesões liquenoides orais (LLO)⁴. O líquen plano (LP) e uma doença mucocutânea crônica, imunologicamente mediada, que afeta principalmente pele e cavidade oral⁵, sendo, neste caso, denominada LPO, e a gravidade de suas lesões parecem não coincidir com as lesões cutâneas e genitais. O diagnóstico diferencial entre o LPO e as LLO deve ser bem estabelecido, uma vez que tais condições possuem semelhanças entre si. Por isso, um diagnóstico preciso, através da combinação de uma avaliação clínica e histopatológica e bastante relevante, visto que ambas condições são consideradas distúrbios orais potencialmente malignos. Assim, o objetivo do presente trabalho e descrever e comparar as características histomorfométricas das lesões de LPO e LLO. Espera-se com isso contribuir para determinar critérios mais objetivos e que auxiliem no rastreamento de lesões mais agressivas e com maior potencial de malignização.

Objetivo da Pesquisa:

Retirado do documento "PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1883499"

Objetivo Primário: Descrever e comparar as características histomorfométricas das lesões de LPO e LLO. Objetivo Secundário: A partir dos critérios clínicos e histopatológicos propostos por van der Meij e van der Waal (2003) (Classificação da OMS modificada), pretende-se:- Descrever e comparar os dados socio demográficos e clínico patológicos entre os casos de LPO e LLO;- Reclassificar os cortes histológicos diagnosticados como LPO e LLO, pertencentes aos arquivos dos laboratórios parceiros;- Descrever os aspectos histopatológicos nas lesões de LPO reclassificadas- Descrever os aspectos histopatológicos nas lesões de LLO reclassificadas; - Realizar a análise de aspectos morfométricos nas lesões de LPO e LLO reclassificadas;- Comparar histomorfometricamente as lesões de LPO e LLO reclassificadas.- Correlacionar as características histopatológicas das LLO com relação aos sítios acometidos na cavidade oral;- Analisar, através da análise computacional de imagens, as lesões de LPO e LLO;- Comparar as lesões de LPO e LLO, analisadas através da análise computacional de imagens.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos inerentes a esta pesquisa são mínimos e se referem a identificação dos indivíduos e vazamento de dados, visto que não serão abordados os pacientes pessoalmente e sim apenas os laudos histopatológicos e lâminas já preparadas e coradas em HE e arquivadas. Para minimizar este risco mínimo, apenas a pesquisadora avaliara os dados e coletara as informações necessárias dos laudos, a partir daí identificando os indivíduos por registro numérico. Benefícios: O conhecimento de aspectos diferenciados observados através da histomorfometria entre as

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

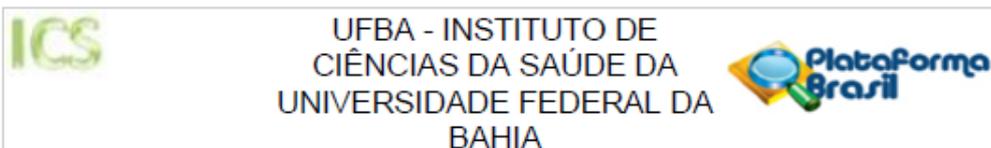
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cepics@ufba.br



Continuação do Parecer: 5.470.367

lesões de LPO e LLO, bem como a identificação das lesões por seus aspectos histológicos como sendo mais potencialmente agressiva pode sugerir abordagens diferenciadas entre os pacientes, incluindo a realização de procedimentos de biopsias para tais lesões, o que hoje não é preconizado como primeira opção de análise. Critérios mais objetivos de análise deste material poderão sugerir intervenções precoces e rastreamento de indivíduos com risco de desenvolvimento de câncer de boca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa intitulada "COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE LIQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENÓIDES ORAIS" tem desenho quantitativo, transversal, a partir dos dados obtidos de prontuários clínicos e material biopsiado/cortes, arquivados na UFBA e UEFS, com 50 participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados e encontram-se adequados.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Com a inclusão do documento "NovacartaRespostaaoCEP", considerando o conjunto de argumentações para a solicitação de Dispensa de TCLE, consideramos que a pendência foi atendida. Sendo assim, não foram observados demais óbices éticos no projeto de pesquisa proposto.

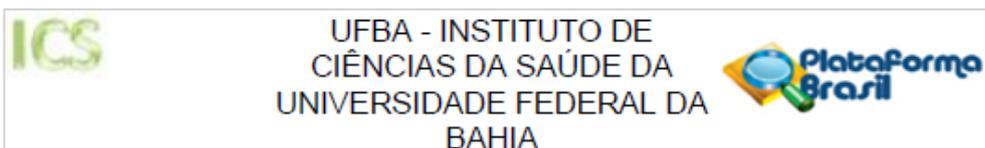
Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho a satisfação de informar que as pendências inicialmente geradas foram resolvidas, sendo seu protocolo de pesquisa aprovado pelo CEP/ICS, em acordo com as exigências estabelecidas na Resolução nº 466/2012 e Norma Operacional nº 001/2013 do Conselho Nacional de Saúde. Deste modo, sua coleta de dados poderá ser iniciada, seguindo o cronograma estabelecido.

Ressalta-se que, conforme institui a referida resolução, é necessário enviar a este CEP os relatórios semestrais pertinentes ao projeto, bem como o relatório final tão logo a pesquisa seja concluída.

Em nome dos membros CEP/ICS, desejo-lhe pleno êxito no desenvolvimento de seu projeto.

Endereço: Miguel Calmon
 Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cepics@ufba.br



Continuação do Parecer: 5.470.387

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1883499.pdf	06/06/2022 12:13:07		Aceito
Outros	NovaCartaRespostaaoCEP.pdf	06/06/2022 12:12:42	Gabriela Botelho Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NovaDispensaTCLE.pdf	30/05/2022 20:07:23	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CartaRespostaaoCEP.pdf	03/04/2022 14:51:25	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	18/01/2022 21:13:19	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeanuenciaLBO.pdf	12/01/2022 22:15:09	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartaanuenciaUFES.pdf	12/01/2022 22:15:00	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipedetalhadapesquisa.pdf	12/01/2022 22:14:22	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EquipeDetalhadaUFES.pdf	12/01/2022 22:14:14	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETESE.pdf	12/01/2022 22:11:53	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Miguel Calmon
 Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cepics@ufba.br



UFBA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA



Continuação do Parecer: 5.470.387

SALVADOR, 15 de Junho de 2022

Assinado por:
Roberto Paulo Correia de Araújo
(Coordenador(a))

Endereço: Miguel Calmon

Bairro: Vale do Canela

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8951

CEP: 40.110-902

E-mail: cepics@ufba.br

ANEXO B – Carta de Anuência do Serviço de Anatomia Patológica Bucal (SAP Bucal)
do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Carta de Anuência

DECLARAÇÃO

Eu, DANIELLE RESENDE CAMISASCA BARROSO, na qualidade de responsável pelo(a) SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA BUCAL (SAP Bucal) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO (UFES), autorizo a realização da pesquisa intitulada COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES ORAIS a ser conduzida sob a responsabilidade do pesquisador Prof. Dr^a GABRIELA BOTELHO MARTINS e a aluna da pós graduação ANA CARLA BARLETTA SANCHES; e DECLARO que esta instituição apresenta infraestrutura necessária à realização da referida pesquisa. Esta declaração é válida apenas no caso de haver parecer favorável do Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde da para a referida pesquisa.

Local, 15 de Dezembro de 2021.

Danielle Resende Camisasca Barroso

(carimbo da Instituição)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

PROTOCOLO DE ASSINATURA



O documento acima foi assinado digitalmente com senha eletrônica através do Protocolo Web, conforme Portaria UFES nº 1.288 de 30/08/2018, por
DANIELLE RESENDE CAMISASCA BARROSO - SIAPE 2789554
Departamento de Clínica Odontológica - DCO/CCS
Em 31/12/2021 às 09:33

Para verificar as assinaturas e visualizar o documento original acesse o link:
<https://api.lepisma.ufes.br/arquivos-assinados/340764?tipoArquivo=O>

**ANEXO C – Carta de Anuência do Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de
Ciência da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)**



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde
Departamento de Bioquímica e Biofísica
Laboratório de Bioquímica Oral



TERMO DE ANUÊNCIA

Declaro para os devidos fins que o Laboratório de Bioquímica Oral está de acordo com a execução do projeto “COMPARAÇÃO DOS ASPECTOS HISTOMORFOMÉTRICOS ENTRE LESÕES DE LÍQUEN PLANO ORAL E LESÕES LIQUENOIDES ORAIS”, coordenado pela professora **Gabriela Botelho Martins** e a ser desenvolvido por **Ana Carla Barletta Sanches** e assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa nesta Instituição durante a realização da mesma.

Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição coparticipante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso dispondo de infra-estrutura necessária para a execução do mesmo, cumprindo as Resoluções Éticas, em especial a Resolução 466/2012 do CNS.

Salvador, 11 de Janeiro de 2022

Elisângela de Jesus Campos

Profa. Adjunto de Bioquímica
Coordenadora do Laboratório de Bioquímica Oral
Departamento de Bioquímica e Biofísica
Instituto de Ciências da Saúde
Universidade Federal da Bahia
Campus do Canela

Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do
Canela. CEP: 40110-100 Salvador, Bahia, Brasil