



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

ANA CARLA BARLETTA SANCHES

**LÍQUEN PLANO ORAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES BRANCAS E
VERMELHAS E CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOMÉTRICAS**

Salvador
2021

ANA CARLA BARLETTA SANCHES

LÍQUEN PLANO ORAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES BRANCAS E VERMELHAS E CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOMÉTRICAS

Dissertação 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 grau de Mestre em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Botelho Martins

Salvador
2021

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Sanches, Ana Carla Barletta

Líquen plano oral: associação entre lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas. / [Manuscrito]. Ana Carla Barletta Sanches. Salvador, 2021.

87f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Gabriela Botelho Martins.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2021.

1. Líquen Plano Oral. 2. Dermatose. 3. Achados Morfológicos e Microscópicos. 4. Epitélio. 5. Inflamação. I. Martins, Gabriela Botelho
II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.
III. Título

CDD – 617.6 21. ed.

ANA CARLA BARLETTA SANCHES

**LÍQUEN PLANO ORAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES
BRANCAS E VERMELHAS E CARACTERÍSTICAS
HISTOMORFOMÉTRICAS**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 20 de janeiro de 2021.

Gabriela Botelho Martins, Orientadora _____

Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS, Professora Associado do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado _____

Doutora em Patologia Humana pelo Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz/ UFBA, Professora adjunto da Universidade Federal da Bahia e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Antônio Carlos Marqueti _____

Doutorado em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Professor Adjunto da Universidade Federal de Sergipe

À minha querida mãe, Alzira Maria Barletta Sanches, que me ensinou tudo que sei e sou.

AGRADECIMENTOS

Agradeço:

a Deus, pela oportunidade de viver e aprender todos os dias.

Aos meus amados pais, Carlos Braga Sanches e Alzira Maria Barletta Sanches, que me ensinaram a viver e lutar pelos meus sonhos e quereres, apesar das intercorrências que podem acontecer no caminho da vida.

Aos meus maravilhosos irmãos, Giovanna Barletta Sanches, Eudes Barletta Mattos e Carlos Braga Sanches Júnior, que são meu alicerce e meus risos mais puros. Com vocês, minha vida se torna mais colorida. Amo vocês!

Ao meu amor de todas as vidas, minha amada filha Maria Helena Barletta Rocha. Você me traz paz e força para buscar meus objetivos. Você é a razão da minha existência. Te amo infinito!

À minha querida vó, Vitória Santa Rita, que tanto me auxiliou neste período e em tantos outros da minha vida. Te amo!

Aos meus amigos, que me acompanham em todas as minhas conquistas. Em especial à Simone Tosta, Herick Magalhães e Priscila Vulcão. Sem a ajuda de vocês, seria quase impossível cumprir os compromissos e demandas oriundas do meu mestrado.

À minha maravilhosa orientadora, professora Dra. Gabriela Botelho Martins. Sou muito grata por ter compartilhado tanto: muitos conhecimentos, muitos ensinamentos, muitas conversas. Acredito que todo ser humano merece uma orientação como a sua, que é embasada nos mínimos detalhes, com muito carinho e realizada com muita excelência e maestria. O amor que você aplica na sua profissão é perceptível e sentido por todos ao teu redor. Obrigada! Você me inspira, pró!

A todos que fazem parte do Laboratório de Bioquímica Oral do ICS/UFBA, obrigada pelos ensinamentos. Em especial, à professora Dra. Elisângela Campos, seus ensinamentos, conversas e as aulas fizeram a diferença no meu mestrado. Aos alunos da graduação e pós graduação que participam do Laboratório de Bioquímica Oral. Saber que faço parte de uma equipe disciplinada e responsável e pertencer a um lugar que transborda conhecimento e competência é um presente divino. Obrigada a todos.

À Rafaela Oliveira, minha parceira de mestrado, por sempre compartilhar conhecimentos, dúvidas e opiniões comigo. Só nós sabemos tudo que foi vivido nestes dois anos! Muito obrigada!

Ao NEO, o melhor grupo de pesquisa que tenho o privilégio de participar, aprendendo a cada reunião e discussão realizada. Obrigada a cada integrante deste maravilhoso grupo.

Ao team Gabi's: as doutorandas Tila Fortuna e Juliana Dantas. Além de me auxiliarem nos meus questionamentos, vocês sempre me fizeram olhar além do horizonte; as graduandas Hortência Della Cella, que me acolheu de um jeito firme, seguro e muito carinhoso e Bruna Neri, que me mostrou como é mais fácil ser plena e simples. Com vocês aprendi que o

trabalho em equipe nos proporciona muitos aprendizados e que pode ser conduzido de forma leve, repleto de conhecimentos e com muitas risadas. Obrigada!

À graduanda Beatriz Frota, que me ajudou na pesquisa de forma leve e carinhosa.

Ao programa de pós graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, com todos os funcionários da secretaria: Carlos, Célia, Tarcísio e Alyson que sempre estavam dispostos a resolver as pendências, principalmente no período complicado da pandemia.

Ao Laboratório de Patologia Bucal da UEFS, que me proporcionou realizar a pesquisa e sempre que precisei, pude contar com o auxílio. Em especial à professora Dra. Valéria Freitas e a professora Alessandra Valente.

Ao Laboratório de Patologia Oral do Curso de Odontologia da EBMSP, que também me proporcionou realizar a pesquisa, e sempre disponível quando precisei de algum auxílio. Em especial à professora Dra Sílvia Reis e professora Dra Alena Medrado.

À FAPESB, que possibilitou a realização da minha pesquisa e de tantas outras. Muito obrigada!

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

Muito obrigada a todos! Sou grata por tudo que absorvi e vivi nestes dois anos intensos de aprendizado e por todos que participaram direta e indiretamente nesta etapa da minha vida!

SANCHES, Ana Carla Barletta. **Líquen plano oral**: associação entre lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas. 2021. 87f. il. (Dissertação) Mestrado - Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

RESUMO

Introdução: O líquen plano oral (LPO) é considerado uma desordem oral potencialmente maligna com possibilidade de manifestações clínicas variadas, caracterizado histologicamente pela presença de uma faixa de infiltrado inflamatório subepitelial e pela degeneração da camada basal do epitélio. A presença da camada de ceratina e dos corpos de Civatte também podem ser identificadas. O diagnóstico do LPO é clínico-patológico, o que pode gerar subjetividade. Hipotetiza-se que o uso da histomorfometria poderia contribuir para uma análise mais objetiva para o diagnóstico destas lesões. **Objetivo:** Verificar a associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e diferenças histomorfométricas nas lesões de LPO. **Métodos:** Tratou-se de um estudo retrospectivo transversal, onde foram analisados 48 laudos e cortes histológicos, que pertenciam ao acervo de dois laboratórios distintos de Instituições de Ensino Superior, e que foram submetidas a avaliações sob o ponto de vista de variáveis morfológicas e medidas morfométricas. As análises histomorfométricas compreenderam a mensuração entre a distância basal à superfície epitelial, a distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial, distância entre as cristas epiteliais, largura da crista epitelial, espessura da camada de ceratina, espessura da faixa subepitelial do infiltrado inflamatório, extensão e profundidade da úlcera. **Resultados:** Foi observado que 81,2% da amostra era do sexo feminino e 50,0% tinha menos de 50 anos. Quanto ao local da lesão observou-se que em 58,3% dos casos a mesma ocorreu na mucosa jugal, sendo que 83,3% da amostra apresentaram lesão branca e 18,8% eram fumantes. Notou-se que 10,4%, 10,4% e 37,5% dos casos foram classificados como moderados/severos em relação às variáveis ceratose, acantose e infiltrado inflamatório, respectivamente. Notou-se, também, 52,1%, 54,2%, 12,5%, 39,6% e 68,8% dos casos exibiu, respectivamente, faixa de infiltrado inflamatório, projeções papilares, dentes em serra, degeneração da camada basal e corpos de Civatte. Não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as variáveis sexo, idade, local da lesão e hábito de fumar ($p > 0,05$). Não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as variáveis histológicas ($p > 0,05$), bem como entre os tipos de lesão e as variáveis morfométricas ($p > 0,05$). Também não houve diferença significativa entre variáveis clínico-demográficas e as variáveis morfométricas ($p > 0,05$). **Conclusão:** A presente investigação não evidenciou associação entre lesões brancas e vermelhas de LPO e as suas características histomorfométricas. Entretanto, sugere-se que sejam realizados novos estudos com o uso da morfometria com a finalidade de se investigar se há diferenças histopatológicas entre tais lesões que possam definir seus diferentes comportamentos biológicos.

Palavras-chave: Líquen plano oral. Dermatose. Achados morfológicos e microscópicos. Epitélio. Inflamação.

SANCHES, Ana Carla Barletta. Oral lichen planus: association between white and red lesions and histomorphometric characteristics. 2021. 87s. ill. Dissertation (Masters) - Interactive Bodies and Systems Processes, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia.

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is considered to be a potentially malignant oral disorder with the possibility of varied clinical manifestations, histologically characterized by the presence of a strip of subepithelial inflammatory infiltrate and by degeneration of the basal layer of the epithelium. The presence of the keratin layer and Civatte bodies can also be identified. The diagnosis of OLP is clinical and pathological, which can generate subjectivity. It is hypothesized that the use of histomorphometry could contribute to a more objective analysis for the diagnosis of these lesions. **Objective:** To verify the association between the groups of white and red lesions and histomorphometric differences in OLP lesions. **Methods:** It was a retrospective cross-sectional study, in which 48 histological reports and sections were analyzed, which belonged to the collection of two distinct laboratories of Higher Education Institutions, and which were subjected to evaluations from the point of view of morphological variables and morphometric measures. Histomorphometric analyzes comprised the measurement between the basal distance to the epithelial surface, the distance from the apex of the epithelial crest to the epithelial surface, distance between the epithelial ridges, width of the epithelial crest, thickness of the keratin layer, thickness of the subepithelial band of the inflammatory infiltrate, extent and depth of the ulcer. **Results:** It was observed that 81.2% of the sample was female and 50.0% were under 50 years old. As for the injury site, it was observed that in 58.3% of cases it occurred in the jugal mucosa, with 83.3% of the sample showing a white lesion and 18.8% of the sample were from smokers. It was noted that 10.4%, 10.4% and 37.5% of the cases were classified as moderate/severe in relation to the variables keratosis, acanthosis and inflammatory infiltrate, respectively. It was also noted that 52.1%, 54.2%, 12.5%, 39.6% and 68.8% of the cases exhibited, respectively, a band of inflammatory infiltrate, papillary projections, saw teeth, degeneration of the basal layer and Civatte bodies. There was no significant association between the type of injury and the variables sex, age, injury site and smoking habit ($p > 0.05$). There was no significant association between the type of lesion and the histological variables ($p > 0.05$), as well as between the types of lesion and the morphometric variables ($p > 0.05$). There was also no significant difference between clinical-demographic variables and morphometric variables ($p > 0.05$). **Conclusion:** This investigation did not show any association between white and red lesions of OLP and their histomorphometric characteristics. However, it is suggested that further studies be carried out with the use of morphometry in order to investigate whether there are histopathological differences between such lesions that may define their different biological behaviors.

Keywords: Oral Lichen Planus. Dermatitis. Morphological and Microscopic findings. Epithelium. Inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Artigo 1-	Fotomicrografia representando a identificação dos corpos de Civatte, encontrados na amostra analisada (ponta da seta)	40
Figura 1	Artigo 2-	Fotomicrografias exemplificando as medidas morfométricas realizadas. A: distância da camada basal à superfície epitelial; B: distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial; C: distância entre as cristas epiteliais; D: largura da crista epitelial; E: espessura da camada de ceratina; F: espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial (HE,100x)	49
Figura 2	Artigo 2-	Distribuição da amostra de acordo com o tipo clínico (n=48 casos)	51
Figura 3	Artigo 2-	Fotomicrografias representando a diversidade dos aspectos histopatológicos nas lesões de LPO. Em A: epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, onde se observa a desorganização da camada basal e da presença da faixa de infiltrado inflamatório com intensidade severa em região de lâmina própria; B: epitélio superficial, exibindo acantose com projeções papilares digitiformes, aprofundando-se em lâmina própria, em que observa-se a presença de infiltrado inflamatório; C: epitélio pavimentoso ceratinizado com projeções papilares irregulares na interface epitélio-conjuntivo com áreas focais de degeneração da camada basal e presença de infiltrado inflamatório (HE 100x).	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigo 1 -	Frequência (n) e percentual (%) das características socio-demográficas dos indivíduos com LPO atendidos no CRLB - UEFS, no período de 2005-2019	39
Tabela 2	Artigo 1-	Frequência (n) e percentual (%) das lesões quanto à presença e ausência dos corpos de Civatte nas biópsias incisionais de pacientes com LPO atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005 a 2019	40
Tabela 1	Artigo 2-	A análise das associações do tipo clínico com as variáveis demográficas de faixa de idade e sexo, variável de localização e hábito de fumar, n=48 casos. (UEFS/EBMSP; 2018-2019)	50
Tabela 2	Artigo 2-	Análise descritiva dos sítios acometidos com lesão de LPO em função do tipo clínico (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)	51
Tabela 3	Artigo 2-	Análise das associações entre o tipo clínico da lesão e as variáveis histológicas (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)	52
Tabela 4	Artigo 2-	Análise das variáveis morfométricas (μm) em função do tipo clínico da lesão (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)	53
Tabela 5	Artigo 2-	Média e desvio padrão das variáveis morfométricas (μm) em função das variáveis demográficas e hábito de fumar (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMP	American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology (Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial)
AV	<i>Aloe vera</i>
CD8+	Grupamento de diferenciação 8 (Cluster Determinant), refere-se a linfócitos
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRLB	Centro de Referência de Lesões Bucais
DACESE	Distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial
DCBSE	Distância da camada basal à superfície epitelial
DCE	Distância entre as cristas epiteliais
DOPM	Desordem Oral Potencialmente Maligna
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
EC	Espessura de ceratina
EFI	Espessura da faixa do infiltrado inflamatório
EPU	Extensão e profundidade da úlcera
<i>et al</i>	<i>et alii</i> (que traduzido significa e colaboradores)
HE	Hematoxilina-eosina
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IgM	Imunoglobulina M
IL-6	Interleucina 6
LBO	Laboratório de Bioquímica Oral
LL	Lesões liquenoides
LP	Líquen plano
LCE	Largura da crista epitelial
LPO	Líquen plano oral
mg	Miligramma
ml	Mililitro
MMP	Metaloproteinase da matriz
OMS	Organização Mundial da Saúde
p53	Proteína 53
TFD	Terapia fotodinâmica
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
UFBA	Universidade Federal da Bahia
μm	Micrômetro

LISTA DE SÍMBOLOS

>	Representa maior que
<	Representa menor que
=	Representa sinal de igualdade
p	Representa o valor de p, que define como a probabilidade de se observar um valor da estatística de teste maior ou igual ao valor observado sob a hipótese nula
%	Representa percentual
n	Representa frequência ou número amostral de uma população

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	15
1.1	JUSTIFICATIVA	16
1.2	OBJETIVOS	18
1.2.1	Objetivo geral	18
1.2.2	Objetivos Específicos	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	LÍQUEN PLANO ORAL: DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA	19
2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA	20
2.3	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	23
2.4	MÉTODO DIAGNÓSTICO	24
2.5	COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DA DOENÇA E LPO COMO DESORDEM ORAL POTENCIALMENTE MALIGNA	26
2.6	TRATAMENTO	29
3	MATERIAL E MÉTODOS	33
4	RESULTADOS	35
4.1	ARTIGO 1 - Presença de corpos de Civatte em uma amostra de biópsia incisional de Líquen Plano Oral	35
4.1.1	Introdução	36
4.1.2	Materiais e Métodos	38
4.1.3	Resultados	39
4.1.4	Discussão	40
4.1.5	Conclusão	43
4.2	ARTIGO 2 - Líquen Plano Oral: Associação entre os grupos de lesões	44

	brancas e vermelhas e características histomorfométricas	
4.2.1	Introdução	46
4.2.2	Materiais e Métodos	47
4.2.3	Resultados	50
4.2.4	Discussão	55
4.2.5	Conclusão	60
5	DISCUSSÃO GERAL	61
6	CONCLUSÃO GERAL	63
	REFERÊNCIAS	64
	APÊNDICES	72
	APÊNDICE A - Ficha morfológica para coleta de dados	73
	APÊNDICE B - Ficha morfométrica para coleta de dados	74
	APÊNDICE C - Ficha descritiva para coleta de dados	75
	ANEXOS	76
	ANEXO A - Parecer do CEP – ICS/UFBA	77
	ANEXO B - Parecer do CEP – ICS/UFBA: Emenda	81
	ANEXO C - Carta de Anuência do Laboratório de Anatomia Patológica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)	85
	ANEXO D - Carta de Anuência do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)	86
	ANEXO E - Carta de Anuência do Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciência da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA)	87

1 INTRODUÇÃO GERAL

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, com manifestações clínicas variadas. No entanto, as duas formas clínicas mais frequentes são: a reticular, assintomática, caracterizada pela presença de um rendilhado esbranquiçado, localizado especialmente na mucosa jugal; e a forma clínica erosiva, com áreas eritematosas atróficas que causam dor e sensação de queimação nos pacientes acometidos¹. As apresentações clínicas das lesões de LPO possuem comportamentos biológicos diferentes², porém, independente da forma que se apresentam, as lesões são persistentes e a completa remissão é rara³.

No presente trabalho, as lesões de LPO foram categorizadas em dois grandes grupos: lesões brancas e lesões vermelhas. O grupo das lesões brancas inclui as formas ou tipos clínicos reticular, em placa e papular; e o grupo das lesões vermelhas é formado pelas formas ou tipos clínicos erosivo, atrófico e bolhoso.

Lopéz-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴ afirmaram como critério histológico estabelecido para diagnóstico do LPO a presença da degeneração da camada basal epitelial e a presença de uma faixa subepitelial de infiltrado inflamatório. Outros achados também podem estar presentes no epitélio, a exemplo da camada ortoceratótica, acantose, apagamento da camada basal e identificação dos corpos de Civatte⁵. Ressalte-se que o LPO é considerado uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM)⁶ e seu diagnóstico deve ser realizado de forma bastante criteriosa e adequada, uma vez que muitas lesões orais parecem ter características clínicas e histológicas semelhantes.

Os corpos de Civatte são estruturas colóides ou hialinas, resultantes da apoptose sofrida pelos queratinócitos basais⁷, localizados, preferencialmente, na junção mucoepidérmica e que são característicos de várias doenças mucocutâneas⁸. Nas lesões de LPO, esse processo apoptótico nas células epiteliais pode ser observado nas camadas basal e parabasal, pois estas estão mais vulneráveis à agressão do infiltrado inflamatório subjacente, principalmente nas lesões erosivas⁷, visto que neste tipo clínico há um maior número de células presentes no infiltrado inflamatório. A apoptose de linfócitos do infiltrado inflamatório também ocorre nas lesões de LPO, sendo menos intensa quando comparada à ocorrida no epitélio de tais lesões⁹.

Os critérios diagnósticos para o LPO devem incluir tantos os aspectos clínicos quanto os histopatológicos com o propósito de reduzir uma possível fragilidade da correlação

clínicopatológica que parece existir em tais lesões¹⁰. No que concerne ao infiltrado inflamatório, sua severidade independe da apresentação clínica², uma vez que sua influência parece estar mais relacionada à composição do que à densidade do mesmo nas lesões de LPO^{2,4}.

Determinar o comportamento biológico através das características histopatológicas dos vários tipos clínicos das lesões de LPO, com o uso da morfometria, poderia possibilitar a obtenção de critérios quantitativos, que proporcionariam análises menos subjetivas, com a finalidade de trazer algum benefício na identificação das lesões com potencial ou não de malignização ou com comportamentos diferenciados. A partir deste entendimento, o problema de pesquisa deste trabalho foi: existem diferenças nos critérios histomorfométricos entre os grupos de lesões brancas e vermelhas de LPO?

Essa dissertação 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 do ICS/UFBA. No primeiro artigo foi analisada a presença dos corpos de Civatte nas lesões brancas e vermelhas de LPO, uma vez que sua identificação parece ser relevante em tais lesões pelo fato de que poderia justificar a injúria do tecido epitelial, afetando a sua capacidade de regeneração. No segundo artigo investigou-se uma associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas de LPO e seus aspectos histomorfométricos, já que tal análise, através de critérios mais objetivos, poderia justificar comportamentos biológicos distintos em tais lesões e auxiliar no entendimento no potencial de malignização destas.

1.1 JUSTIFICATIVA

A prevalência das lesões de LPO no mundo é bastante variada. A partir de uma revisão sistemática recente¹¹ foi encontrado um percentual de 1,01% de indivíduos acometidos. Contudo, apesar desta baixa prevalência global, as lesões orais desta doença mucocutânea são bastante significativas, já que é considerada uma DOPM⁶ por apresentar lesões sintomáticas com relatos de dor, ardência e desconforto, que afeta a qualidade de vida dos pacientes acometidos, principalmente, quando se trata dos tipos clínicos erosivo, atrófico e bolhoso, pertencentes às lesões vermelhas de LPO. Na literatura, está bem estabelecido que a forma

atrófica-erosiva é uma condição mais agressiva com maior susceptibilidade a uma possível transformação maligna. Entretanto, tal fato não descarta a possibilidade de malignização dos demais tipos clínicos, inclusive pelo fato de que pacientes podem apresentar mais de uma forma clínica concomitantemente.

Visto que não foram encontrados muitos estudos que utilizassem a histomorfometria e que pudessem fundamentar e distinguir diferenças entre os tipos de lesões brancas e vermelhas de LPO nem entre as lesões de LPO com outras lesões orais, torna-se relevante a realização deste estudo, uma vez que tais achados poderiam proporcionar um melhor diagnóstico e um melhor conhecimento da história natural da doença LPO.

Alguns autores realizaram trabalhos histomorfométricos, que estudaram a influência de variáveis, como sexo, idade, hábito de fumar, intensidade do infiltrado inflamatório e forma clínica das lesões de LPO sobre a forma e o tamanho das papilas epiteliais existentes em tais lesões brancas e atróficas-erosivas e não encontraram diferenças significativas entre as mesmas López-Jornet, Camacho-Alonso e Molina-Miñano⁴. Outros autores avaliaram as características do tecido conjuntivo com análise da densidade e profundidade do infiltrado inflamatório entre lesões brancas e vermelhas sem observarem diferenças significativas entre elas², bem como sobre a apoptose celular, onde verificou-se que a mesma foi maior nas lesões erosivas que nas reticulares, o que sugere que a apoptose pode também ser responsável pela redução da espessura epitelial, o que facilitaria a erosão e ulceração em tais lesões^{7,9}. Estas análises buscam identificar aspectos que justifiquem as diferenças de comportamento biológico entre os tipos clínicos das lesões de LPO. Todavia, são poucos os estudos que tratam deste tema na literatura^{2,4,7,9} e que associem critérios morfométricos do tecido epitelial e do tecido conjuntivo nas lesões de LPO.

Assim, a realização de uma análise que traga maior objetividade aos aspectos histopatológicos nas lesões de LPO, a exemplo da histomorfometria, com caracterização do tecido epitelial e o tecido conjuntivo nas mesmas, poderia definir características histomorfométricas semelhantes ou distintas entre os vários tipos clínicos de tais lesões. A finalidade seria sugerir justificativas às diferenças no comportamento biológico destas, principalmente entre as formas reticulares, que são predominantes, e as atrófico-erosivas, que são mais susceptíveis à transformação maligna.

1.2 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- Verificar a associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas nas lesões de LPO.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a amostra estudada de LPO do ponto de vista demográfico, clínico e o hábito de fumar;
- Descrever a presença dos corpos de Civatte nas lesões brancas e vermelhas de LPO;
- Descrever os aspectos histológicos do LPO nas lesões brancas e vermelhas;
- Descrever os aspectos morfométricos do LPO nas lesões brancas e vermelhas;
- Associar os aspectos demográfico, clínico e comportamental com os achados histomorfométricos do LPO.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 LÍQUEN PLANO ORAL: DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

As condições mucocutâneas constituem um conjunto de distúrbios imunologicamente mediados¹², que acometem, principalmente, o tecido epitelial, em especial a pele e a mucosa oral, tecidos que possuem a mesma origem embrionária ectodérmica. As manifestações orais são variáveis e, em sua maioria, são características iniciais e sintomáticas dessas enfermidades, o que torna, muitas vezes, o cirurgião-dentista o primeiro profissional a detectá-las. Assim, este desempenha um papel importante no diagnóstico precoce e no tratamento de tais lesões¹³.

Dentro desse grupo de desordens mucocutâneas, o líquen plano (LP) é uma doença dermatológica crônica, que pode acometer braços, pernas, superfícies flexoras e regiões genitais¹⁴. Suas lesões são descritas com utilização dos seis “P”: presença de placas planares roxas, poligonais, pruriginosas, pápulas. O LP se apresenta clinicamente de várias formas – linear, anular, atrófica, hipertrófica, pigmentar, vesiculobolhosa e erosiva^{15,16}. Sua apresentação clínica dependerá da localização, gravidade e do tempo de evolução das lesões¹⁴.

Na cavidade oral, a doença é descrita como líquen plano oral (LPO) que envolve o epitélio escamoso estratificado da mucosa oral e a lâmina própria subjacente. A gravidade das lesões na cavidade oral parece não coincidir com a das lesões cutâneas e (ou) genitais^{14,17}. As lesões orais são mais resistentes ao tratamento que as cutâneas e, com frequência, ocorrem recidivaz¹⁸.

Segundo Sugerma et al.¹⁹, a etiopatogenia do LPO ainda é desconhecida. Entretanto, sugere-se que aspectos imunológicos sejam cruciais em tal processo, onde mecanismos específicos e não específicos, em resposta ao antígeno, podem estar envolvidos na patogênese da doença. Os fatores específicos deste incluem a apresentação destes por queratinócitos basais e a morte desses por células T citotóxicas CD8+. Os mecanismos não específicos, por sua vez, incluem a degranulação de mastócitos e a ativação de metaloproteinase de matriz (MMP), principalmente MMP-2 e MMP-3, que foram observadas no epitélio, e MMP-9, presente no infiltrado inflamatório subepitelial das lesões de LPO. Esses mecanismos podem se combinar para provocar o acúmulo de células T na lâmina própria superficial, a ruptura da membrana basal, a migração de células T para o tecido epitelial e a apoptose dos queratinócitos.

Com o processo apoptótico de tais células, ocorre uma deficiência na reparação da ruptura da camada basal, o que poderia justificar a condição crônica nas lesões de LPO¹⁸. Sabe-se que a resposta à apoptose e aos mecanismos de controle do ciclo celular das células epiteliais nas lesões de LPO são baixas, o que pode acarretar a formação de um substrato epitelial que favoreça uma posterior transformação maligna²⁰.

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA

O LP foi descrito pela primeira vez por Sir James Erasmus Wilson, em 1869, que foi reconhecido pela apresentação de áreas rendilhadas esbranquiçadas, semelhantes a líquen, fungos vegetais²¹. A partir dessa caracterização, outras descrições e classificações clínicas surgiram com o intuito de proporcionar avaliações mais objetivas e uma melhor correlação clínico-patológica em tais lesões^{10,22}.

Desde 1968, Andreasen²³ já classificava o LPO em seis tipos clínicos: reticular, papular, em placa, erosivo, atrófico e bolhoso. As formas reticulares, papulares e semelhantes à placa são geralmente assintomáticas e aparecem clinicamente com lesões ceratóticas brancas. As formas erosivas, atróficas e bolhosas são frequentemente associadas à sensação de queimação, com presença de úlceras, e, em muitos casos, podem causar dor severa²³. Mais recentemente, o LPO tem sido classificado em dois grandes grupos: lesões brancas, que incluem as formas reticular, papular e em placa, e as lesões vermelhas, em que se enquadram as lesões do tipo erosivas, atróficas e bolhosas²¹.

A forma reticular geralmente não produz sintomas e envolve particularmente a região posterior da mucosa oral, que gera um aspecto rendilhado, esbranquiçado, pela presença das estrias de Wickham. Podem ocorrer depósitos de melanina, caracterizando uma melanose pós-inflamatória, um quadro reacional sem necessidade de intervenção²¹.

Embora o líquen plano erosivo não seja tão comum quanto o reticular, geralmente é mais significativo, uma vez que suas lesões são sintomáticas²⁴. Clinicamente, observam-se áreas eritematosas atróficas com graus variáveis de ulceração central, que podem também acometer a mucosa gengival. Nesse último caso, caracteriza-se a presença da chamada gengivite descamativa²¹. Quando ocorre a presença de bolhas, tal condição não é sinal

patognomônico para o LPO, pois pode estar associada a outras lesões, a exemplo do penfigoide das membranas mucosas ou do pênfigo vulgar²⁵.

As lesões de LPO ocorrem, habitualmente, de forma bilateral na mucosa oral, frequentemente na língua, na gengiva, no vestíbulo oral, ou com acometimento em múltiplos sítios, embora manifestações no palato sejam raras²⁶. Além da dificuldade encontrada em realizar um diagnóstico clínico fidedigno das lesões de LPO, os variados tipos clínicos podem apresentar comportamentos biológicos diferentes². As lesões reticulares muitas vezes são a única manifestação clínica da doença. A forma erosiva é, por sua vez, acompanhada por lesões reticulares e eritematosas, em quase todos os casos. Assim, há a possibilidade de vários tipos clínicos de LPO ocorrerem concomitantemente²⁷.

Em um estudo realizado por Osipoff et al.²⁸, com 205 pacientes, foi observado possíveis preditores de sintomatologia presentes nas lesões de LPO sintomáticas. Em 61% dos pacientes avaliados, tais lesões encontradas em região de língua, eram do tipo clínico erosivo (83%), com predileção pelo gênero feminino (75%). Os autores ainda descreveram que 25% dos pacientes que não apresentavam sintomatologia dolorosa na consulta inicial, manifestaram-na no retorno da consulta, o que aponta para a história natural sintomática episódica dessa condição crônica.

Um tipo raro e pouco descrito de LPO é o multifocal proliferativo, e alguns critérios devem ser observados para definir de forma mais fidedigna esse tipo de lesão, a saber: predominância da forma de LPO tipo placa, com espessamento da lesão em algum momento da sua progressão; apresentação de, pelo menos, três áreas topográficas afetadas, uma vez que duas delas, em simetria, já estariam incluídas no diagnóstico clássico de LPO, com destaque para a localização na gengiva e no palato; resistência ao tratamento médico e cirúrgico; permanência durante, pelo menos, cinco anos de monitoramento desses parâmetros; e apresentação de alterações histopatológicas na espessura epitelial, que caracteriza uma hiperqueratose²⁹.

Uma das grandes controvérsias relacionadas ao LPO diz respeito aos possíveis fatores predisponentes e de agravamento. Barbosa et al.³ destacaram que fatores locais, como o hábito de fumar, e (ou) doenças sistêmicas, como diabetes e infecção por hepatite C, níveis de ansiedade e depressão parecem não estar diretamente associados com o surgimento ou a progressão das lesões do LPO na amostra por eles estudada. No entanto, existem autores que relacionam tanto a ocorrência quanto a severidade do LPO a altos níveis de ansiedade e depressão^{30,31}, bem como a presença da hepatite C e do tabagismo, que parecem aumentar o

risco de transformação maligna nessas lesões³². Essa contradição enfatiza a importância de um atendimento multidisciplinar desses pacientes³⁰ e a necessidade de mais estudos sobre a doença.

Uma avaliação psicométrica foi realizada com 50 pacientes, dos quais 25 eram diagnosticados com LPO e 25 se encontravam saudáveis, e foi utilizada a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse, com o objetivo de avaliar os níveis dessas condições em tais indivíduos. Os resultados revelaram que os pacientes com LPO apresentaram maior frequência das comorbidades estudadas. Assim, sintomas psiquiátricos, má qualidade de vida, maior nível de ansiedade, desregulações neuroendócrinas e imunológicas contribuíram para a exacerbação da doença³³.

A prevalência do LP varia entre 0,1% e 5% da população geral em todo o mundo³⁴. Independentemente da localização da lesão ser oral ou cutânea acomete, principalmente, o sexo feminino, na faixa etária entre 50 e 70 anos³⁵. Pode ser então considerada uma doença geriátrica³⁶, sendo rara em crianças³⁷.

Bandyopadhyay et al.³⁸ desenvolveram um estudo em que foram analisados 143 casos de LPO, diagnosticados histopatologicamente no Departamento de Patologia Oral e Microbiologia do Instituto Kalinga de Ciências Dentárias em Odisha, na Índia, entre os anos de 2010 e 2016. Desses casos, identificaram que 78 indivíduos (57,5%) eram do sexo masculino e 44 (30,77%) pertenciam à terceira década de vida. Os autores demonstraram que essas diferenças podem ter ocorrido por características étnicas e geográficas. Essa informação é confirmada pela revisão sistemática com metanálise realizada por Gonzalez-Moles et al.¹¹, em que afirmam que a prevalência global de LPO foi de 1,01%, com diferenças geográficas marcantes. Os resultados mais robustos desses autores indicavam que a maior prevalência de casos aparecia na Europa (1,43%), e o menor, na Índia (0,49%).

No Brasil, um estudo realizado por Sousa e Rosa³⁹ avaliou 79 pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia de São José dos Campos (UNESP) e diagnosticados com LPO entre os anos de 1974 e 2003. Dos casos levantados em tal estudo, 62 pertenciam ao sexo feminino e 80,64% eram da raça branca. Esses dados corroboram os achados do estudo de Lima et al.⁴⁰, em que foram avaliados 41 pacientes com diagnóstico clínico patológico de LPO, atendidos no serviço na Universidade Federal de Goiás, Goiânia, entre 1998 e 2018. Nele constatou-se também, que as mulheres foram as mais afetadas, com a idade média de 45 anos, sendo a mucosa jugal o local de maior incidência (68,2%). Barbosa et al.³ encontraram em uma amostra, um total de 37 pacientes com LPO avaliados entre os anos de 2000 e 2010,

na Clínica de Estomatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte e da Universidade da Paraíba, no qual 80% das lesões se encontravam na mucosa oral e 75.7% dos pacientes acometidos pertenciam ao sexo feminino, entre a quinta e sexta décadas de vida, com a cor da pele branca (57.1%).

2.3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Nas lesões de LP cutâneo, os aspectos histopatológicos clássicos são a presença de ortoceratose, hipergranulose em cunha e acantose em dentes em serra na camada epitelial. Tais aspectos ocorrem também no LPO, porém de forma menos frequente. A vacuolização da camada basal do epitélio, o apagamento da interface epitélio e conjuntivo e a presença de células inflamatórias na lâmina própria estão presentes tanto nas lesões cutâneas como nas orais⁵.

No epitélio superficial, a degeneração da camada basal, a presença de orto ou paraceratose, a presença dos corpos de Civatte ou queratinócitos apoptóticos, além da presença de um infiltrado inflamatório subepitelial, são aspectos histopatológicos das lesões de LPO descritos pela Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴¹ desde 1978, quando caracterizaram o LPO como condição pré-maligna que acomete a cavidade oral.

Em 2003, os critérios histopatológicos das lesões de LPO foram revistos e novamente descritos, sendo incluída a presença de uma zona em banda bem definida de infiltrado celular subepitelial, constituído, principalmente por linfócitos, sinais de degeneração por liquefação da camada basal do epitélio e ausência de displasia epitelial. A caracterização histológica do LPO neste novo formato ficou conhecida como classificação da OMS modificada¹⁰.

A presença de hiperortoceratose parece ser mais frequente que a hiperparaceratose, e é caracterizada pelo espessamento da camada córnea do epitélio com ausência dos núcleos celulares, principalmente nas lesões em placa e, especialmente, em regiões de gengiva e língua, o que pode ser explicado pela arquitetura fisiológica do tecido normal, representada por uma mucosa mastigatória com maior tendência a formar ceratose⁴².

Uma nova proposta apresentada em 2016 pela AAOMP (*American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology*), que revisou as propostas da OMS⁴¹ e OMS modificada¹⁰, preconizou que os seguintes critérios histopatológicos deveriam estar presentes nas lesões de LPO: infiltrado inflamatório de linfócitos distribuídos em faixa na região subepitelial, a

exocitose linfocitária, ausência de epitélio verrucoso e de displasia epitelial e a liquefação basal dos queratinócitos em epitélio²².

A presença do infiltrado inflamatório subepitelial tipo banda comprova a origem inflamatória das lesões de LPO⁴³, com predominância de linfócitos, os quais parecem ser responsáveis pelo dano epitelial, que origina a presença dos corpos de Civatte⁹.

Os corpos de Civatte são corpos colóides de queratinócitos apoptóticos⁴⁴ encontrados na junção dermoepidérmica, considerados como um critério de diagnóstico nas lesões de LPO pela OMS desde 1978. São característicos de muitas dermatoses, como lúpus eritematoso, dermatomiosite, doença do enxerto *versus* hospedeiro, eritema multiforme, pitíriase liquenóide, porém são mais encontrados nas lesões de LPO⁸. Uma maior frequência da presença dos queratinócitos apoptóticos foi observada nas lesões vermelhas⁴, o que justificaria uma menor espessura epitelial apresentada em tal forma clínica e maior cronicidade de suas lesões⁷.

A morte apoptótica acentuada das células epiteliais seria bastante injuriosa ao tecido epitelial, visto que afetaria sua capacidade regenerativa e o tornaria mais propício aos ataques dos linfócitos presentes, predominantemente, no infiltrado inflamatório subepitelial nas lesões de LPO²⁰. Principalmente nas lesões vermelhas, onde há maior presença quantitativa de linfócitos no infiltrado inflamatório de tais lesões⁹, o que propicia uma diminuição da espessura epitelial⁹ e determinaria a presença de ulcerações¹⁷.

2.4 MÉTODO DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do LPO é feito através de um exame clínico criterioso, embasado na anamnese correta, principalmente na história médica pregressa do paciente e em sua história odontológica. Um minucioso exame físico deve ser realizado, e, a partir desse procedimento, devem ser observadas as regiões cutâneas e as mucosas para identificar locais menos comuns de acometimento com a finalidade de evitar a subnotificação das variantes raras da lesão, como a gengivite descamativa⁴⁵.

O diagnóstico exclusivamente clínico só será realizado caso a doença apresente padrões clássicos²⁵. Em lesões de LPO com padrões atípicos, há indicação de biópsia incisional, uma vez que a biópsia excisional não é indicada em tais lesões, pois o tratamento

delas não é cirúrgico¹⁸. Assim, a realização da biópsia incisional tem por finalidade a definição do diagnóstico diferencial, além de descartar possibilidade de displasia epitelial ou carcinoma escamocelular⁴².

É um desafio constante para médicos e dentistas diagnosticar as lesões de LPO, visto que suas características clínicas são semelhantes às de outras lesões, a exemplo da hiperqueratose friccional oral, pênfigo vulgar, leucoplasia oral e lesões liquenoides (LL)^{30,46}.

O diagnóstico diferencial entre o LPO e as LL deve ser estabelecido, uma vez que as duas enfermidades possuem muitas características em comum, o que exige um diagnóstico preciso através da combinação de uma avaliação clínica e histopatológica e, principalmente, da verificação dos mecanismos da fisiopatologia e da abordagem da terapêutica empregada, visto que discernir precocemente entre essas duas lesões é essencial para se determinar o tipo de tratamento que será proposto. As LL assemelham-se bastante com as lesões de LPO reticular, com a presença de estrias finas esbranquiçadas, com formação de um rendilhado linear na mucosa bucal, as quais lembram as estrias de Wickham. No entanto, nas LL, o fator etiológico é mais fácil de se identificar, a exemplo da presença de materiais dentários restauradores^{24,47}.

Entre os exames complementares sugeridos, o mais importante é a imunofluorescência direta, principalmente quando há suspeita de outras doenças, como pênfigo vulgar, penfigoide das mucosas, lúpus eritematoso e estomatite crônica ulcerativa. Tal método depende da doença analisada, sendo geralmente realizado na mucosa afetada removida por biópsia, e é positivo para o LPO quando ocorre deposição de fibrinogênio e de anticorpos anti imunoglobulinas M (IgM) nas células apoptóticas situadas ao longo da membrana basal epitelial. As regiões orais mais sensíveis para tal técnica são assoalho bucal, mucosa labial superior, palato duro e mucosa jugal⁴⁸.

O uso de programas digitais capazes de determinar parâmetros utilizados no diagnóstico histopatológico de forma quantitativa, com a finalidade de complementar a análise qualitativa, é importante para melhor definição do diagnóstico⁴⁹, a exemplo da histomorfometria, que utiliza critérios mais rígidos nas classificações histológicas⁴. Com o uso de tais parâmetros histomorfométricos, Brant, Vasconcelos, Rodrigues⁷ avaliaram a correlação entre a espessura epitelial e a frequência de apoptose em lesões de LPO, e concluíram que essa última foi mais intensa nas lesões erosivas, se comparadas com as lesões reticulares ($p < 0.0001$), que possuem maior espessura epitelial. Tais autores ainda afirmaram

que a espessura epitelial varia de acordo com a forma clínica da lesão e com a intensidade de apoptose ocorrida.

Lopéz-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴ encontraram resultado significativo ($p=0.031$), através da análise histomorfométrica, na associação entre a presença do infiltrado inflamatório e a largura das papilas epiteliais, ao compararem também, lesões brancas (reticulares) e vermelhas (atróficas, erosivas) de LPO. Afirmaram que caracterizar os tecidos através da mensuração da largura e do tamanho de tais papilas é importante para a condução de tratamentos tópicos propostos.

A análise do microbioma salivar parece ser um auxiliar no diagnóstico do LPO, pois o microbioma, em tais pacientes, exhibe níveis mais baixos de fungos e mais elevados de bactérias. A disbiose fúngica encontrada pode interferir no bacterioma salivar ou refletir na imunidade do indivíduo⁵⁰. Uma diversidade filogenética entre os grupos foi encontrada com a identificação de 164 espécies, sendo mais frequentes a *Campylobacter rectus*, a *Fusobacterium nucleatum* e a *Neisseria mucosa*. Essa alta diversidade microbiana não condiz com o estado de saúde na cavidade oral, e novos estudos devem ser realizados para confirmar tais achados e verificar se a mudança disbiótica da microbiota oral interfere realmente nas lesões de LPO⁵¹.

2.5 COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DA DOENÇA E LPO COMO DESORDEM ORAL POTENCIALMENTE MALIGNA

Embora nas lesões de LPO o tipo clínico reticular seja a forma mais comum da doença, a forma erosiva além de causar desconforto, apresenta-se como uma condição mais agressiva da doença⁷.

A severidade do infiltrado inflamatório presente nas lesões de LPO parece ser independente do tipo clínico avaliado, visto que não há diferenças na profundidade do infiltrado inflamatório entre as lesões brancas e vermelhas². Assim, a agressividade das lesões de LPO e sua evolução para uma forma atrófica-erosiva parece não depender da quantidade do infiltrado inflamatório subepitelial, mas sim da qualidade deste⁴, uma vez que existe maior presença de linfócitos e de outras células plasmáticas em tal infiltrado nas lesões erosivas¹⁷.

Outros estudos demonstraram que variações biológicas e histológicas nas lesões de LPO podem explicar as diferenças entre os tipos clínicos. A exemplo disso, observou-se que a

frequência de apoptose no epitélio foi menor nas lesões reticulares que nas erosivas, visto que estas possuem maior número de linfócitos encontrados no infiltrado inflamatório, o que propicia o aparecimento de erosões e ulcerações. Acrescenta-se a este fator que a ocorrência de uma menor frequência de apoptose destes linfócitos nas lesões erosivas foi verificada, o que sugere uma maior persistência de tais células na região, que propicia uma agressão contínua ao tecido epitelial⁹.

Boñar-Alvarez et al.¹⁷ encontraram associação entre as ulcerações presentes no tecido epitelial e as lesões atróficas/erosivas de LPO em 100% dos casos ($p=0.50$) e observaram uma relação entre uma maior quantidade de plasmócitos presentes no infiltrado inflamatório e a erosão epitelial ($p<0.01$), além de um padrão inflamatório caracterizado por envolver, com maior profundidade, o tecido conjuntivo subepitelial ($p<0.001$). O que pode acarretar, em pequenas diferenças, o padrão da resposta inflamatória a depender do tipo clínico da lesão de LPO¹⁷.

Em relação ao potencial de transformação maligna, alguns fatores parecem estar associados à facilitação da progressão dessa malignização das lesões de LPO, como o hábito de fumar, etilismo, infecções por hepatite C, lesões erosivas e lesões localizadas na língua, porém mais estudos são necessários para confirmar tais associações⁵².

A primeira descrição clínica do LPO como lesão pré-cancerizável ocorreu em 1978 pela OMS⁴¹, em conjunto com a leucoplasia, leucoceratose nicotínica do palato, eritroplasia, candidíase, *morsicatio buccarum*, lúpus eritematoso discoide, nevo branco esponjoso e fibrose submucosa.

No ano de 2007, foi realizado um *workshop* coordenado pelo Centro Colaborador da OMS para Câncer Oral e Pré-Câncer, no Reino Unido, que reuniu especialistas nas áreas de epidemiologia, medicina oral, patologia e biologia molecular, para discussão de conceitos, terminologias e classificações, entre outros assuntos referentes ao diagnóstico e ao manejo das lesões e condições pré-cancerizáveis da mucosa oral, como eram definidas à época. Por consenso, esses especialistas recomendaram a modificação do termo em uso e sugeriram a utilização, a partir de então, do termo “desordens orais potencialmente malignas” (DOPM), visto que nem todas as lesões e condições descritas no grupo se transformam, obrigatoriamente, em lesões neoplásicas malignas, como o termo anterior indicava. Ressalta-se, porém, que tais lesões necessitam de um acompanhamento bem realizado e a longo prazo, visto que as DOPM funcionam também como indicadores de risco para o desenvolvimento de malignidades futuras em outras regiões da mucosa oral⁶.

Na nova classificação da OMS (2007), além do LPO, foram consideradas como DOPM as lesões leucoplásicas – leucoplasia verrucosa proliferativa, leucoeritroplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa – e condições hereditárias, como a disceratoze congênita e a anemia de Fanconi. A detecção dessas alterações determinaria um acompanhamento rigoroso do paciente com possível diagnóstico precoce, no caso de progressão, para um carcinoma escamocelular. Esse fato contribuiria para a obtenção de resultados mais favoráveis e maior sucesso no tratamento oncológico⁵³. O risco de as DOPM evoluírem para uma lesão maligna parece depender de fatores inerentes à lesão e também ao paciente⁵⁴.

Em uma revisão com metanálise realizada por Aghbari et al.³², em 2017, com 57 estudos observacionais incluídos, a taxa de malignização do LPO foi de 1,1%, sendo encontrado um percentual mais elevado entre os pacientes fumantes, consumidores de álcool e aqueles infectados pelo vírus da hepatite C, em uma amostra de 20.095 pacientes com diagnóstico de LPO. No entanto, tais autores solicitam cautela na interpretação desses dados, e sugerem ainda que o acompanhamento regular aos pacientes com LPO deve ser realizado para garantir a detecção precoce do câncer. Para a transformação maligna do LPO, devem ser considerados, em especial, como fatores de risco, as lesões na forma erosiva, que acometem o sexo feminino e localizam-se na região da língua^{36,55}. As lesões ulcerativas e que ocorrem no assoalho da boca tendem a apresentar um grau maior de displasia⁵⁶.

Para manter a normalidade dos tecidos e órgãos, é essencial que ocorra uma estabilidade entre a proliferação e a morte celular. A preservação desse equilíbrio é dependente também do mecanismo de apoptose, que está desestabilizado nas células cancerígenas. Uma característica morfológica do LPO é a apoptose dos queratinócitos basais⁵⁷. Uma proteína que desempenha uma importante função nesse controle do ciclo celular e de apoptose é a p53. Ela foi descrita como a “guardiã” do genoma, visto que protege as células somáticas na geração de tumores⁵⁸. Em um estudo em pacientes com LPO, realizado por Hadzi-Mihailovic et al.⁵⁷, foram encontrados núcleos de queratinócitos basais e parabasais corados positivamente para o p53 em 80% da amostra analisada. Entretanto, a maioria dos casos apresentou um percentual relativamente baixo de queratinócitos corados positivamente para a proteína. Rosa et al.⁵⁹ também encontraram uma fraca expressão de p53 nas lesões de LPO, o que sugere que, mesmo nas lesões que possuem critérios histológicos bem característicos, elas podem apresentar potencial de malignização, e tal proteína poderia servir como um preditor de carcinogênese precoce nas lesões de LPO.

Um estudo realizado por Guan et al.⁶⁰ observou que as formas clínicas ulcerativas de LPO foram mais propícias a progredir para o carcinoma espinocelular, e que nem todos os pacientes em que o câncer se desenvolveu posteriormente eram fumantes ou faziam uso de álcool. Entretanto, tais autores não distinguiram neste estudo as lesões de LPO e as lesões liquenóides. Sendo assim, os mecanismos relacionados a tal transformação maligna ainda não foram elucidados, mas parecem estar relacionados à inflamação crônica existente⁶¹, bem como associada a outros fatores.

2.6 TRATAMENTO

O tratamento do LPO é bastante variável, e inclui desde intervenções psicossociais até terapias farmacológicas, tópicas e sistêmicas e visa diminuir os sintomas apresentados pelos pacientes^{22,61}, visto que, a doença é crônica e não possui cura definitiva^{18,62}. Dentre as variantes do LP, o LPO é uma das que apresenta um curso clínico da doença mais crônico e que requer um acompanhamento e tratamento em longo prazo, além da necessidade de uma abordagem multidisciplinar na terapia realizada^{45,63}. Na atualidade, considera-se de fundamental importância, a estabilização emocional do paciente¹⁸.

Os corticosteroides ainda são os medicamentos mais comuns no tratamento do LPO, e são usados, principalmente, em sua forma tópica. Sua combinação com outros medicamentos, como vitamina B e ácido fólico, parece potencializar seu efeito no alívio dos sinais e sintomas de tais lesões⁶⁴. No entanto, devido à natureza crônica do LPO, o uso prolongado dos corticosteroides está relacionado à instalação de alterações locais e sistêmicas, como atrofia da mucosa, candidíase oral, insuficiência adrenal, desordens gastrointestinais, hipertensão e diabetes⁶⁵.

Em um estudo que avaliou o uso de injeção local do corticosteroide triancinolona acetona (40 mg), diluído em 2 ml de água e administração oral de prednisona em pacientes com LPO erosivo, observou-se alívio imediato dos sinais e sintomas e foi obtida 90% de remissão completa na cicatrização das lesões dos pacientes. Porém, após um ano do tratamento, tais lesões recidivaram⁶⁶.

As formas clínicas mais graves da doença parecem não responder à terapia medicamentosa realizada com corticosteroides sistêmicos e (ou) locais, como dexametasona e

triancinolona acetona, o que impacta de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes e demonstram a necessidade de implementar outros tratamentos para tais lesões^{43,67}.

Anitua, Piñas, Alkhraisat⁶⁸ observaram características histopatológicas nas lesões de LPO quando tratadas com corticosteroides e concluíram que tanto a presença e a quantidade de plasmócitos podem estar associadas a um menor grau de exacerbação em tais lesões bem como uma melhor resposta à terapia convencional com corticosteroides⁶⁸.

Uma alternativa terapêutica para as lesões de LPO são os imunossupressores, que possuem efeitos imunomoduladores, agindo por meio da supressão dos linfócitos T, o que diminui a ativação e a proliferação de tais células. Como exemplo de imunossupressores, tem-se o tacrolimus e o pimecrolimus, que demonstraram ser eficazes, em especial nas lesões resistentes aos corticosteroides tópicos^{69,70}.

Outra possibilidade descrita na literatura é a associação entre tacrolimus tópico com a pasta Oroguard-B (Colgate[®]), que possui benzocaína, um anestésico tópico, em sua composição. Trata-se de um tratamento efetivo para as lesões sintomáticas de LPO, visto que ocorre uma melhora no quadro clínico do paciente. No entanto, o efeito é temporário e pode ocorrer a recidiva de tais lesões⁷¹.

Os retinoides, uma classe de compostos químicos relacionados à vitamina A e que possuem ação sobre o crescimento das células epiteliais, além de serem potentes indutores de apoptose celular, têm sido sugeridos no manejo destas desordens⁷². A alitretinoína oral, um dos representantes dos retinoides, pode ser utilizada em pacientes com lesões refratárias de LPO, sendo bem tolerada. No entanto, é necessário observar e controlar os efeitos adversos dessa terapia quando tiver seu uso prolongado por 24 semanas, visto que pode acarretar dor de cabeça, secura mucocutânea, aumento do hormônio estimulador da tireoide e dislipidemia⁷³.

Os fitoterápicos também podem ser uma opção no manejo das lesões de LPO. Um exemplo desses agentes é a *Aloe vera* (AV), muito conhecida por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antibacterianas e antifúngicas⁷⁴. Os efeitos do enxaguatório de AV podem ser comparados aos efeitos do enxaguatório do corticosteroide triancinolona acetona, visto que ambos reduziram a dor, a sensação de queimação e o tamanho da lesão de forma equivalente, quando utilizadas em um estudo randomizado duplo cego⁷⁵. A camomila (*Matricaria recutita*) outro fitoterápico que possui ações anti-inflamatórias, diuréticas, sedativas e antissépticas, tem sido eficaz no manejo das lesões de LPO⁷⁶. No entanto, são necessários mais estudos, do tipo ensaio clínico controlado sobre a eficácia de tais agentes na abordagem do LPO.

A terapia fotodinâmica (TFD) tem sido vista como uma terapêutica promissora por muitas condições na medicina e na odontologia pelos seus efeitos imunomoduladores e indutores de apoptose de células hiperproliferativas inflamatórias⁷⁷. A TFD é uma forma de fototerapia que envolve o uso de um fotossensibilizador associado à irradiação com luz de comprimento de onda específico para a absorção de tal substância pelo tecido. Essa interação produz radicais livres citotóxicos que destroem as células inflamatórias⁷⁸. Um estudo realizado por Mostafa, Moussa, Alnouaem et al.⁷⁹ analisou 20 pacientes com LPO erosivo, dos quais metade fez uso tópico de corticosteroide e a outra metade utilizou a TFD. Foi observado que o grupo da TFD apresentou, imediatamente, ao final do tratamento, uma redução mais expressiva nos escores de dor quando comparado ao outro grupo ($p = 0,0001$). Assim, os autores concluíram que a TFD é um agente eficaz e seguro no manejo clínico do LPO.

Uma outra possibilidade terapêutica que parece eficaz nas lesões de LPO é o laser de baixa potência. A laserterapia, com a irradiação do laser vermelho, produz efeito positivo no processo de cicatrização da mucosa, modula a produção de citocinas e controla o fluxo de leucócitos e estresse oxidativo⁸⁰.

Com isso, pode-se observar que tanto a TFD quanto o laser de baixa potência são eficazes no alívio dos sinais e sintomas das lesões erosivas e atróficas de LPO, visto que ambos possuem ação anti-inflamatória, pois reduzem o nível de prostaglandinas, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6)⁸¹.

Outro método não medicamentoso para tratar as lesões de LPO é a ozonioterapia. O ozônio atua no metabolismo do oxigênio e alterações imunomodulatórias^{82,83}. A terapia com ozônio possui um efeito positivo significativo no controle dos sintomas nas lesões de LPO, sem ocasionar efeitos adversos. A eficácia da ozonioterapia pode ser comparada a do corticosteroide tópico no alívio imediato da dor e na resolução completa dos sintomas ao final do tratamento proposto⁸⁴.

Em 2018, Mostafa, Zacaria⁸⁵ realizaram um ensaio clínico em que 66 pacientes diagnosticados com LPO erosivo foram divididos em três grupos. O primeiro grupo fez uso de corticosteroides tópicos (grupo de controle), o segundo fez aplicações do gás de ozônio e, no terceiro grupo, realizou-se a combinação dos corticosteroides e do gás de ozônio. Os autores observaram que o grupo das terapias combinadas apresentou maior redução de dor (22 pacientes; $p = 0,0004$). Com isso, concluíram que a ozonioterapia é uma nova terapia adjuvante e eficaz na abordagem terapêutica para o LPO. Trata-se de uma terapia não

medicamentosa e que possui propriedades bactericidas e fungicidas que favorecem o fluxo sanguíneo e melhoram a resposta imunológica do paciente.

O diagnóstico precoce e o manejo adequado diminuem a disseminação da doença, levando a um melhor prognóstico e a uma melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos³⁵. Parece não haver uma terapia padrão ouro, nem consensos e diretrizes eficazes para tratar as lesões de LPO, a escolha do tratamento deve ser individualizada para cada paciente afetado⁸⁶.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa, atendendo à Resolução 466/12 da CNS, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do ICS/UFBA com números de pareceres 2.659.387; 3.189.846 (Anexos A e B).

A partir da análise de cortes histológicos e laudos de pacientes com diagnóstico de LPO, dois trabalhos foram originados, sendo complementares em sua análise. Em um primeiro momento, investigou-se a presença dos corpos de Civatte nas lesões de LPO. Foi realizado um estudo retrospectivo transversal, a partir de 34 lâminas obtidas do arquivo do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), o que gerou a redação do primeiro artigo. A investigação da presença dos corpos de Civatte nas lesões de LPO foi analisada diretamente no microscópio de luz Motic BA410 (Quimis, São Paulo, Brasil), nas objetivas 10x e 40x.

Em um segundo momento examinou-se a associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e diferenças histomorfométricas nas lesões de LPO, realizado a partir dos dados obtidos de laudos histológicos e material biopsiado/cortes histológicos de pacientes com diagnóstico de LPO, arquivados no Laboratório de Anatomia Patológica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) entre os anos 2008 e 2018 (n=09) e Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) entre os anos 2005 e 2019 (n=39), o que totalizou uma amostra de 48 casos. Os termos de anuência de tais laboratórios encontram-se nos anexos (Anexos C e D).

Para a elaboração deste segundo artigo foram realizadas fotomicrografias em microscópio de luz Motic BA410 (Quimis, São Paulo, Brasil) e com o auxílio do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, China), com a finalidade de padronizar as áreas a serem analisadas. A partir das imagens obtidas foram realizadas tanto as análises morfológicas quanto as morfométricas nas regiões capturadas, evitando-se assim, escolher melhores e (ou) diferentes áreas das lâminas. Assim foram obtidas imagens de três regiões aleatórias de cada lâmina em que fosse possível a visualização do tecido epitelial e lâmina própria subjacente para caracterização da morfologia tecidual. Em cada fotomicrografia foram mensurados três pontos distintos para cada critério histomorfométrico pesquisado. Vale ressaltar que todas as avaliações foram realizadas, em triplicata, por um mesmo pesquisador, de forma cega e com um intervalo mínimo de uma semana entre as mesmas.

Foram elaboradas fichas pelos pesquisadores de tal estudo para que fossem realizadas as anotações referentes aos critérios morfológicos encontrados e as mensurações oriundas das análises morfométricas (Apêndices A e B).

É importante esclarecer que todos os cortes histológicos incluídos e revisados no presente trabalho foram confirmados com o diagnóstico de LPO, pelo patologista responsável de cada um dos dois referidos centros, bem como antes das análises histomorfométricas. Caso ocorresse ainda alguma dúvida em relação ao diagnóstico histológico do LPO em suas características clássicas, um terceiro pesquisador realizava a conferência do caso no Laboratório de Bioquímica Oral do ICS/UFBA, onde se realizaram as análises (anuência no Anexo E). As lâminas impossibilitadas de serem analisadas, por exemplo, por contaminação fúngica, foram excluídas da pesquisa.

Dos laudos histopatológicos, obtidos do material biopsiado dos pacientes analisados por ambos os laboratórios, foram colhidas as informações de sexo, idade, tipo clínico, sítio acometido e hábito de fumar, para caracterização da amostra estudada e que foram posteriormente associadas com os achados histomorfométricos da amostra de LPO, como um todo e (ou) quando classificadas em lesões brancas e vermelhas.

4 RESULTADOS

4.1 ARTIGO 1

Presença de corpos de Civatte em uma amostra de biópsia incisional de Líquen Plano Oral

Ana Carla Barletta Sanches¹, Alessandra Laís Pinho Valente Pires², Beatriz de Araújo Frota³, Hortência Resende dos Santos Della Cella⁴, Tarsila de Carvalho Freitas Ramos⁵, Márcio Campos Oliveira⁶, Valéria Souza Freitas⁷ e Gabriela Botelho Martins⁸.

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia;²Mestre em Saúde Pública pela Universidade Estadual de Feira de Santana e Doutoranda em Saúde Pública pela Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil;³Aluna de graduação do Curso de Fisioterapia da Universidade Federal da Bahia;⁴Aluna de graduação do Curso de Odontologia da Universidade Federal da Bahia; ⁵Mestre em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Professora Assistente do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil; ⁶Doutor em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Professor Titular Pleno do curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana; Professor do Quadro Permanente do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (Mestrado e Doutorado) da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil; ⁷Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, Professora do Quadro Permanente do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (Mestrado e Doutorado) da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil; ⁸Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS, Professora Associada do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Professora do Curso de Pós Graduação em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Brasil.

Endereço de Correspondência:

Ana Carla Barletta Sanches

Instituto de Ciências da Saúde /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: acbsanches@hotmail.com

Resumo

Introdução: corpos de Civatte são corpos coloidais de queratinócitos apoptóticos localizados na junção dermoepidérmica e que são frequentes em várias dermatoses, inclusive as lesões de líquen plano. **Objetivo:** determinar a presença de corpos de Civatte em uma amostra de

biópsias incisoriais obtidas a partir de pacientes com diagnóstico de líquen plano oral (LPO). **Metodologia:** tratou-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado com 34 casos cujos cortes histológicos foram corados pela hematoxilina-eosina, pertencentes ao arquivo de um Laboratório de Patologia Oral de Instituição de Ensino Superior. A amostra obtida foi classificada em lesões brancas (n=31) e vermelhas (n=3) a partir dos dados clínicos disponíveis. As análises histológicas foram realizadas em microscópio de luz, nas objetivas de 10x e 40x, com identificação dos corpos de Civatte como presentes ou ausentes. **Resultados:** os corpos colóides estavam presentes em 73,5% da amostra total estudada e em 74,2% das lesões brancas. **Conclusão:** corpos de Civatte foram frequentes em todas as amostras analisadas e não devem ser negligenciados como critério de diagnóstico histopatológico em lesões de LPO.

Palavras-chave: Líquen plano oral. Achados morfológicos e microscópicos. Epitélio. Apoptose.

Abstract

Introduction: Civatte bodies are colloidal bodies of apoptotic keratinocytes located at the dermoepidermal junction and which are frequent in several dermatoses, including lichen planus lesions. **Objective:** to determine the presence of Civatte bodies in a sample of incisional biopsies obtained from patients diagnosed with oral lichen planus (OLP). **Methodology:** this was a retrospective cross-sectional study, carried out with 34 cases whose histological sections were stained with hematoxylin-eosin, belonging to the file of an Oral Pathology Laboratory of a Higher Education Institution. The sample obtained was classified into white (n=31) and red (n=3) lesions from the available clinical data. Histological analyzes were performed under a light microscope, with 10x and 40x objectives, with identification of Civatte bodies as present or absent. **Results:** colloid bodies were present in 73.5% of the total sample studied and in 74.2% of white lesions. **Conclusion:** Civatte bodies were frequent in all samples analyzed and should not be neglected as a criterion for histopathological diagnosis in lesions of OLP.

Keywords: Oral Lichen Planus. Morphological and Microscopic Findings. Epithelium. Apoptosis.

4.1.1 Introdução

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória mucocutânea que pode envolver pele, unhas, cabelo e superfícies mucosas, das quais as mais comprometidas são a oral, genital, ocular. A prevalência desta afecção está entre 0,1% e 5% da população geral em todo o mundo³⁴. Geralmente apresenta-se no sexo feminino, entre a quarta e quinta décadas de vida⁴⁰ e raramente afeta crianças³⁴.

É uma das doenças dermatológicas que mais afetam a mucosa oral e, neste caso, pode ser a única manifestação clínica da doença, caracterizando-se pela presença de lesões simétricas e bilaterais, as quais apresentam um aspecto de rendilhado esbranquiçado, caracterizando as estrias de Wickham. Estas são um elemento de diagnóstico essencial do líquen plano oral (LPO), mesmo que a lesão exiba padrão de um outro tipo clínico⁸⁷. Tal condição possui variadas apresentações clínicas que são classificadas em lesões brancas (reticular, papular e em placa) e em lesões vermelhas (erosiva, atrófica e bolhosa)⁴².

As características histopatológicas das lesões de LP descritas, desde 1978, pela Organização Mundial de Saúde, são: a presença de uma camada orto ou paraceratinizada, acompanhada por uma faixa subepitelial de infiltrado inflamatório, constituída principalmente por linfócitos com sinais de degeneração da camada basal e a presença dos corpos de Civatte⁸⁸.

Os corpos de Civatte foram descritos pela primeira vez por Raymond Sabouraud em 1912 e representam corpos colóides de queratinócitos apoptóticos⁴⁴. Estas estruturas microscópicas encontram-se normalmente na junção dermoepidérmica e são características de muitas dermatoses, a exemplo do lúpus eritematoso, dermatomiosite, doença do enxerto *versus* hospedeiro, eritema multiforme, pitiríase liquenóide, sendo então, mais encontrados nas lesões de líquen plano⁸.

A patogênese da doença ainda não é totalmente compreendida, sendo considerada uma condição imunologicamente mediada, na qual ocorrem mecanismos específicos como a apresentação de antígenos pelos queratinócitos basais, ativação das células T auxiliares CD8+ e a liberação de citocinas, o que resulta em uma reação citotóxica contra a camada basal das células da epiderme. Ocorrem também mecanismos não específicos, como degranulação de mastócitos e ativação das metaloproteinases 1, que acarretam ainda mais acúmulo das células T, ruptura da camada basal, e por consequência provoca apoptose dos queratinócitos e gera os corpos de Civatte⁴⁵.

Os queratinócitos são capazes de sintetizar e depositar de forma polarizada a matriz extracelular subjacente, incluindo todos os componentes principais da membrana epidérmica-dérmica⁸⁹. Já os queratinócitos apoptóticos não conseguem realizar tal função, e são incapazes de promover a reparação da ruptura ocorrida na camada basal, o que poderia explicar a cronicidade das lesões de LP¹⁹ e a dificuldade no manejo terapêutico destas lesões.

A relevância de tal trabalho relaciona-se em identificar a frequência de queratinócitos apoptóticos, que contribuem com a degeneração progressiva da camada basal, visto que a

depende da frequência que essas células estejam presentes nas lesões de LPO, poderia se justificar, pelo menos parcialmente, a característica crônica nas variadas formas clínicas, e que pode, portanto, acarretar dificuldades em seu tratamento.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi determinar a presença dos corpos de Civatte em uma amostra de biópsias incisórias obtidas de pacientes com o diagnóstico de LPO.

4.1.2 Material e métodos

Tratou-se de um estudo retrospectivo transversal, o qual foi realizado a partir de cortes histológicos obtidos do arquivo do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Esses cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina (HE) foram obtidos a partir de biópsias incisórias dos pacientes atendidos no Centro de Referência de Lesões Buciais da UEFS (CRLB-UEFS); que apresentaram um diagnóstico sugestivo de LPO confirmado através de exame histopatológico. Foram excluídos os casos de pacientes que apresentaram diagnóstico histopatológico de reações liquenóides; pacientes sem diagnóstico final e/ou sugestivo de displasia epitelial, câncer ou outras lesões que fazem diagnóstico diferencial com o LPO, bem como aqueles cujos cortes histológicos não exibiram condições de serem reavaliados, por exemplo, pela presença de fungos.

Dos 43 casos existentes no arquivo correspondentes aos anos de 2005 a 2019, 34 encontravam-se adequados para análise morfológica e descritiva e foram incluídos no estudo. Tais análises foram realizadas em microscópio de luz Motic BA 410 (Quimis, São Paulo, Brasil). Foi utilizada a objetiva de 10x para a procura dos corpos de Civatte e quando estes eram identificados, usava-se a objetiva de 40x para confirmação de sua presença. Esta característica foi categorizada como presente ou ausente. A avaliação histológica no presente estudo foi realizada no Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Foram obtidos dados como sexo, idade e tipos clínicos das lesões a partir dos laudos histológicos dos pacientes atendidos no CRLB-UEFS. Os dados foram apresentados sob a forma de estatística descritiva em números absolutos (n) e percentuais (%). Vale salientar que a avaliação foi realizada por um único pesquisador previamente calibrado para o reconhecimento dos corpos de Civatte.

A pesquisa, atendendo à Resolução 466/12 da CNS, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do ICS/UFBA com números de pareceres 2.659.387; 3.189.846 (Anexos A e B).

4.1.3 Resultados

Dos 34 casos incluídos na presente amostra, observou-se que 79,42% pertenciam ao sexo feminino, com maior frequência na faixa etária acima de 51 anos (44,20%). (Tabela 1)

Tabela 1 - Frequência (n), percentual (%) das características sócio demográficas e tipos clínicos dos indivíduos com LPO atendidos no CRLB - UEFS, no período de 2005-2019.

Variáveis	N	%
Idade (n=34)		
20 a 30 anos	02	5.90
31 a 40 anos	08	23.40
41 a 50 anos	09	26.50
Acima de 51 anos	15	44.20
Sexo (n=34)		
Masculino	07	20.58
Feminino	27	79.40
Tipo clínico (n=34)		
Lesões Brancas		
Reticular	28	82.36
Placa	03	8.82
Lesões Vermelhas		
Erosivo	03	8.82

Fonte: Autoria própria

Em relação aos tipos clínicos (tabela 1), observou-se que as lesões de aspecto clínico esbranquiçado foram predominantes e incluíram os casos de LPO reticular e em placa.

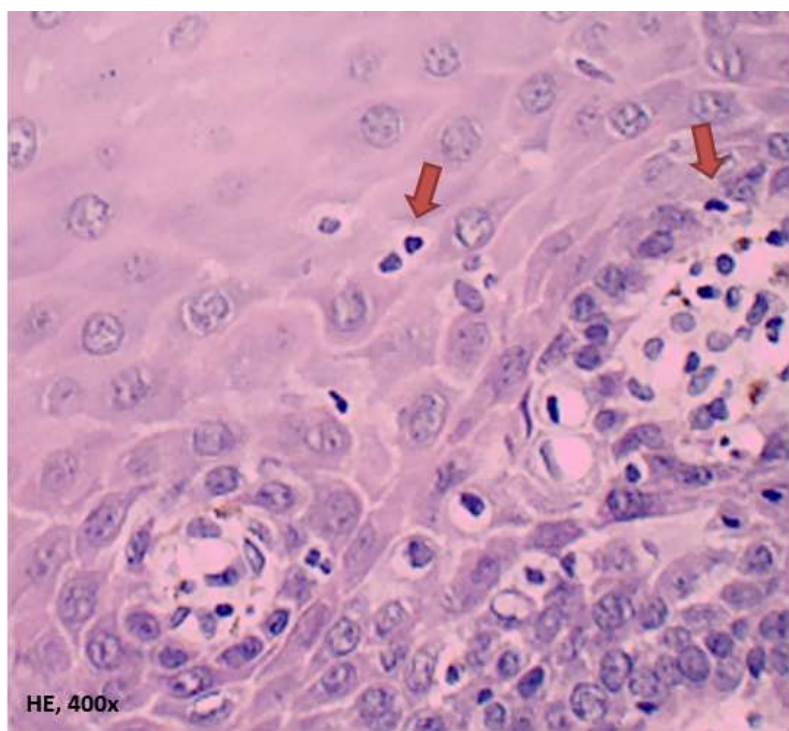
Na amostra estudada, os corpos de Civatte estavam presentes em 73,5% dos casos com distribuição nas lesões brancas e vermelhas, descritas na Tabela 2.

Tabela 2- Frequência (n) e percentual (%) das lesões quanto à presença e ausência dos corpos de Civatte nas biópsias incisoriais de pacientes com LPO atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005 a 2019.

Aspectos clínicos e tipos das lesões	Corpos de Civatte			
	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
Branca (n = 31)	23	74.20	08	25.80
Vermelha (n=3)	02	66.70	01	33.30
Total (n=34)	25	73.5	09	26.5

Fonte: Autoria própria

Figura 1- Fotomicrografia representando a identificação dos corpos de Civatte encontrados na amostra analisada (ponta da seta)



Fonte: LBO (2018-2019)

4.1.4 Discussão

Desde 1978, a OMS⁴¹ classifica os corpos de Civatte como uma característica histopatológica das lesões de LPO. No entanto, Van der Meij e Van der Waal (2003)¹⁰ propuseram uma modificação na classificação estabelecida pela OMS e afirmaram que a presença da faixa inflamatória subepitelial, composta por linfócitos T e a alteração vacuolar da camada basal são ainda reconhecidas como recursos para o diagnóstico de LPO, enquanto

que a presença dos corpos de Civatte foi caracterizada como inespecífica para estas lesões, visto que tais estruturas histológicas podem ser detectadas em muitas outras dermatoses. No presente estudo pôde-se observar a alta frequência dos corpos de Civatte independente dos tipos clínicos de LPO, estes achados sugerem que a presença destas estruturas podem ser um critério relevante para o diagnóstico histopatológico de tais lesões.

Em 2014, Rad et al.⁸⁸ compararam a correlação entre os diagnósticos clínicos e histopatológicos do LPO para os critérios da OMS e a OMS modificada por Van Der Meij, Van Der Waal¹⁰, de 2003, na qual, nesta última, a presença de uma zona em banda bem definida de infiltrado inflamatório, formado por linfócitos e a ausência de displasia epitelial foram atribuídas como características histológicas das lesões de LP. Os autores encontraram maior discordância entre os pesquisadores quando os critérios da OMS foram utilizados, o que se atribuiu à subjetividade na interpretação histológica de tais achados. Cheng et al.²², também não citaram a presença dos corpos de Civatte como critério histológico de diagnóstico para o LPO. Percebe-se que em tais critérios de classificação e diagnóstico histopatológico para o LP, os corpos de Civatte não foram considerados relevantes ou incluídos. Todavia, o número considerável de casos neste estudo onde tais estruturas foram encontradas sugere a relevância de incluir este parâmetro nas avaliações, assim como indicado pela OMS, em seus critérios diagnósticos histopatológicos, que deve ser considerado importante para um diagnóstico final.

Carvalho et al.³⁵ verificaram que, dos 10.292 casos arquivados no Serviço de Anatomia Patológica da Disciplina de Patologia Oral da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, no período de 1988 a 2009, 82 (0,8%) casos correspondiam às doenças dermatológicas imunologicamente mediadas com manifestação na cavidade oral. Destes últimos, 54 casos foram de LPO (65,8%), que apresentaram maior frequência entre a quinta e sexta décadas de vida em mulheres. Contudo, no presente trabalho, verificou-se maior frequência, quando somados os valores encontrados entre a quarta e quinta décadas de vida, embora também, no sexo feminino. Estes dados se apresentam em concordância com os achados do estudo de Navas-Alfaro et al.⁵ que realizaram um estudo com 59 biópsias de pacientes com LP ou LPO e verificaram que houve predomínio do sexo feminino entre a quarta e quinta décadas de vida. Os autores verificaram a presença dos corpos de Civatte em 71% da amostra de forma constante, porém sempre de forma discreta. De forma semelhante, no presente estudo, pôde-se observar a alta frequência de tal critério de diagnóstico, pois em 73,5% dos casos estavam presentes nos tecidos analisados.

López-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴ analisaram características histológicas e morfométricas nas lesões de LPO, com o objetivo de melhor qualificar e quantificar os resultados encontrados, visto que a histomorfometria proporciona uma melhor objetividade, reprodutibilidade e possibilidade de comparar os resultados. Tais autores analisaram 100 casos biopsiados de LPO e concluíram que em 35% destes, os corpos de Civatte estavam presentes. No entanto, o valor de tal achado pode estar relacionado ao fato de células apoptóticas ocorrerem e desaparecerem em menos de 24 horas⁹⁰, bem como o fato da análise histológica ser realizada em duas dimensões, o que não favoreceu a uma criteriosa observação de tais achados histopatológicos. Além do mais, os autores observaram maior frequência da presença, proporcionalmente, de tais estruturas no grupo das lesões vermelhas (forma erosiva, atrófica e bolhosa). Apesar do percentual de corpos de Civatte presentes ser bastante diferente entre o presente trabalho e o estudo dos autores supracitados, este último demonstrou uma proporção equilibrada entre os tipos clínicos, o que gerou uma correlação mais fidedigna entre a presença de tais corpos colóides e as lesões vermelhas, as quais, além de sintomáticas são apontadas com um maior potencial de malignização. Neste trabalho, não foi possível realizar a correlação entre a frequência dos corpos de Civatte e os tipos clínicos das lesões de LPO, pois a amostra avaliada apresentou alta predominância de lesões brancas, principalmente na forma reticular. Vale salientar que a presença da degeneração da camada basal e da faixa de infiltrado inflamatório subepitelial estão entre os achados histopatológicos mais comuns nas lesões de LPO.

Bascones et al.²⁰ investigaram a influência da apoptose e dos mecanismos de interrupção do ciclo celular sobre o potencial de malignização em LPO, e concluíram que a quantidade de células epiteliais que sofreram apoptose é relativamente pequena nestas lesões e são mais encontradas na camada basal que em outras camadas do tecido epitelial. Com a apoptose de tais células, ocorrem alterações nos mecanismos do ciclo celular, o que pode favorecer a um maior potencial de malignização. Tais autores verificaram que em 93,7% dos casos estudados havia a presença dos corpos de Civatte, sendo que em 46,6% da amostra foram de forma discreta. No estudo, foi analisada a presença ou ausência de tal critério de diagnóstico e constatou-se que, em 74,2% dos casos das lesões brancas, eles estavam presentes, o que favorece a importância do acompanhamento do paciente em questão, devido à cronicidade de tais lesões. Todavia, se faz necessário a realização de estudos com métodos mais acurados, como a histomorfometria e a imuno-histoquímica, com o intuito de se obter resultados mais específicos na quantificação da presença de tais corpos colóides e relacioná-

los a outros aspectos encontrados, como a presença da degeneração da camada basal nas lesões de LPO.

Assim, parece que a presença dos corpos de Civatte deve ser considerada como um critério relevante no diagnóstico histopatológico das lesões de LP, e mais especificamente, de LPO, visto que a sua presença parece se relacionar com a natureza crônica destas lesões. Além disso, a liquefação da camada basal estimula progressivamente a morte dos queratinócitos⁷ e inviabiliza a reparação tecidual, o que parece contribuir para que o tratamento não seja tão eficaz nas lesões do LP.

O presente estudo possui limitações, já que o n amostral pode ser considerado relativamente baixo, embora compreenda toda a amostra disponível dos últimos 14 anos de um serviço público de patologia oral. A ocorrência da disparidade no que tange aos tipos clínicos de tal amostra analisada, no que se refere às lesões brancas e vermelhas, dificulta uma análise mais profunda da presença destas estruturas, o que interfere na gravidade das lesões. Entretanto, vale salientar que o LPO é uma doença com baixa prevalência, o que pode tornar ainda mais difícil o estabelecimento de critérios clínicos e histopatológicos, principalmente em relação ao seu potencial de malignização.

No entanto, tal estudo traz os corpos de Civatte em um alto percentual na amostra analisada, e confirma que tal achado não deveria ser negligenciado como um critério diagnóstico histopatológico. Assim, é importante considerá-lo relevante, como sugerido pela OMS⁴¹, na primeira classificação oficial de LP, visto que a sua presença parece estar relacionada à cronicidade destas lesões, o que poderá propiciar um melhor manejo dos pacientes acometidos.

4.1.5 Conclusão

Pode-se concluir que os corpos de Civatte foram frequentes na amostra analisada e podem ser considerados como um critério de diagnóstico histológico relevante nas lesões de LPO.

4.2 ARTIGO 2

Líquen Plano Oral: associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas

Ana Carla Barletta Sanches¹, Alessandra Laís Pinho Valente Pires², Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado³; Silvia Regina de Almeida Reis⁴; Valéria Souza Freitas⁵; Gabriela Botelho Martins⁶

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia;

²Mestre em Saúde Pública pela Universidade Estadual de Feira de Santana e Doutoranda em Saúde Pública pela Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil;

³Doutorado e Pós-doutorado em Patologia Humana pelo Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz/ UFBA, Professora adjunto da Universidade Federal da Bahia e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Coordenadora do Mestrado Profissional em Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Salvador, Bahia, Brasil;

⁴Doutora em Odontologia (Patologia) pela Universidade Livre de Berlim, Professora Adjunto do Curso de Odontologia da Escola de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia Brasil, Vice coordenadora do Programa de Pós-graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública;

⁵Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Professora Adjunto do Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, Professora do Quadro Permanente do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil;

⁶Doutora em Estomatologia Clínica pela PUCRS, Professora Associado do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Professora do Programa de Pós-graduação em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, Brasil.

Endereço de correspondência:

Ana Carla Barletta Sanches
Instituto de Ciências da Saúde (UFBA), Laboratório de Bioquímica Oral.
End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. Sala 410. Vale do Canela. Salvador (BA). Cep: 40. 231-300.
Fone: (71) 3283-8891.
E-mail: acbsanches@hotmail.com

Resumo

Introdução: a histomorfometria parece ser capaz de proporcionar elementos quantitativos mais rígidos à análise histológica, e trazer menor subjetividade ao diagnóstico nas lesões de líquen plano oral. **Objetivo:** verificar associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas nas lesões de LPO. **Metodologia:** tratou-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado em dois centros distintos, com 48 cortes histológicos corados com hematoxilina-eosina. As análises histológicas foram realizadas

identificando-se parâmetros morfológicos e morfométricos. As mensurações histomorfométricas compreenderam: distância basal à superfície epitelial, distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial, distância entre as cristas, largura da crista epitelial, espessura da camada de ceratina, espessura da faixa do infiltrado inflamatório, extensão e profundidade da úlcera. **Resultados:** observou-se que 81.2% da amostra foi do sexo feminino com menos de 50 anos. A mucosa jugal foi mais acometida (58.3%) e 83.3% apresentaram lesões brancas. Notou-se que 10.4%, 10.4% e 37.5% dos casos foram classificados como moderados/severos em relação às variáveis ceratose, acantose e infiltrado inflamatório, respectivamente. Ainda, 52.1%, 54.2%, 12.5%, 39.6% e 68.8% dos casos exibiu, respectivamente, faixa de infiltrado inflamatório, projeções papilares, dentes em serra, degeneração da camada basal e corpos de Civatte. Não houve associação significativa entre o tipo de lesão e as variáveis clínico-demográficas ($p>0.05$), assim como não houve associação entre o tipo de lesão e as variáveis histológicas ($p>0.05$) e morfométricas ($p>0.05$). Também não houve diferença significativa entre variáveis clínico-demográficas e as variáveis morfométricas ($p>0.05$). **Conclusão:** parece não haver associação entre lesões brancas e vermelhas de LPO e as características histomorfométricas utilizadas neste estudo.

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

Abstract

Introduction: Histomorphometry seems to be able to provide more rigid quantitative elements to histological analysis, and bring less subjectivity to the diagnosis in lesions of oral lichen planus. **Objective:** To verify the association between the groups of white and red lesions and histomorphometric characteristics in OLP lesions. **Methodology:** This was a retrospective cross-sectional study, carried out in two different centers, with 48 histological sections colored with hematoxylin-eosin. Histological analyzes were performed by identifying morphological and morphometric parameters. Histomorphometric measurements included: basal distance to the epithelial surface, distance from the apex of the epithelial crest to the epithelial surface, distance between the ridges, width of the epithelial crest, thickness of the keratin layer, thickness of the inflammatory infiltrate band, extent and depth of the ulcer. **Results:** It was observed that 81.2% of the sample was female under 50 years old. The cheek mucosa was more affected (58.3%) and 83.3% had white lesions. It was noted that 10.4%, 10.4% and 37.5% of the cases were classified as moderate/severe in relation to the variables keratosis, acanthosis and inflammatory infiltrate, respectively. Still, 52.1%, 54.2%, 12.5%, 39.6% and 68.8% of the cases exhibited, respectively, a band of inflammatory infiltrate, papillary projections, saw teeth, degeneration of the basal layer and Civatte bodies. There was no significant association between the type of lesion and the clinical-demographic variables ($p>0.05$), just as there was no association between the type of lesion and the histological ($p>0.05$) and morphometric ($p>0.05$) variables. There was also no significant difference between clinical-demographic variables and morphometric variables ($p>0.05$). **Conclusion:** there seems to be no association between white and red lesions of OLP and the histomorphometric characteristics used in this study.

Keywords: Oral Lichen Planus. Morphological and Microscopic Findings. Epithelium. Inflammation.

4.2.1 Introdução

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, considerada como uma desordem oral potencialmente maligna⁶. Em uma revisão sistemática publicada em 2020 foi demonstrado que tal afecção apresentou uma prevalência global de 1.01% com diferenças geográficas marcantes¹¹. Apresenta predileção pelo sexo feminino e acomete adultos entre a quinta e sexta décadas de vida, uma vez que a mucosa jugal é o sítio mais afetado^{3,35,40}. A etiopatogenia do LPO ainda é desconhecida, porém sugere-se que mecanismos imunológicos são cruciais no desenvolvimento de tal processo⁹¹, o que o torna uma condição imunologicamente mediada¹⁴.

Alguns estudos na literatura tendem a classificar as lesões de LPO em dois grandes grupos: lesões brancas, formadas pelos tipos reticular, papular e em placa, e lesões vermelhas, compostas pelas formas erosiva, atrófica e bolhosa^{42,92}. Boñar-Alvarez et al.¹⁷ ainda classificam, clinicamente, tais lesões também como mistas, quando há presença de lesões brancas e vermelhas concomitantemente.

Uma abordagem multidisciplinar para o LPO é fundamental, visto que em muitos casos a primeira, e muitas vezes, a única manifestação da doença ocorre na cavidade oral, o que torna o cirurgião-dentista o primeiro profissional a diagnosticar tal doença e encaminhar o paciente à outros profissionais, com a finalidade de excluir manifestações em outras localizações anatômicas¹⁴.

Desde 1978, a Organização Mundial de Saúde⁴¹ (OMS) preconiza como critérios histológicos das lesões de LPO a degeneração da camada basal, a presença de orto ou paraceratose, presença dos corpos de Civatte e de um infiltrado inflamatório subepitelial. A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAOMP), em 2016, sugeriu a atualização dos critérios histológicos para diagnóstico das lesões de LPO, tais como: presença de uma faixa de infiltrado inflamatório subepitelial, degeneração da camada basal, exocitose linfocítica, ausência de displasia epitelial e ausência de mudança verrucosa na estrutura epitelial²².

Em um estudo que utilizou a histomorfometria em lesões de LPO, realizado por Lopéz-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴ foi analisada a junção tecidual epitélio-conjuntivo, no que se referia às papilas epiteliais, com mensuração de diversos parâmetros determinados pelos autores. Segundo eles, essa caracterização métrica das papilas epiteliais

pode ser importante clinicamente para conduzir tratamentos tópicos locais no LPO, já que tais medidas traduzem a relação entre o tecido epitelial e o tecido conjuntivo subjacente, o que proporciona conhecer características anatômicas e fisiológicas em tais lesões⁴.

Também com o auxílio da morfometria investigou-se a existência da correlação entre a apoptose e a espessura epitelial em lesões reticulares e erosivas de LPO. Observou-se que a espessura epitelial variou de acordo com a intensidade de apoptose e da forma clínica apresentada e concluíram que as diferenças clínicas entre as lesões de LPO, provavelmente, são consequências das suas variações biológicas e histológicas⁷.

A partir disto, é possível que a utilização de critérios mais objetivos na caracterização histopatológica dos LPOs possa trazer algum benefício na identificação das lesões com possibilidade de comportamento mais agressivo, com a inclusão do potencial de malignização. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e características histomorfométricas nas lesões de LPO, descrevendo seus aspectos morfológicos e morfométricos.

4.2.2 Materiais e Métodos

Tratou-se de um estudo retrospectivo transversal, realizado a partir dos dados obtidos de laudos histológicos e material biopsiado/cortes histológicos de pacientes com diagnóstico de LPO, arquivados no Laboratório de Anatomia Patológica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), entre os anos de 2008 e 2018, e do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), entre os anos 2005 e 2019.

A pesquisa, atendendo à Resolução 466/12 da CNS, foi apreciada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, e foi aprovada com o número de parecer 3.189.846 (Anexo B).

Foi utilizada uma amostra não probabilística de conveniência em que foram incluídos os laudos/biópsias e os respectivos cortes histológicos dos pacientes atendidos nos serviços citados, que apresentaram um diagnóstico sugestivo de LPO, confirmado através de exame anatomopatológico. Foram excluídos os casos cujos pacientes receberam diagnóstico histopatológico de reações liquenóides; pacientes sem diagnóstico final e/ou sugestivo de displasia epitelial, câncer ou outras lesões que fazem diagnóstico diferencial com o LPO, bem como aqueles cujas lâminas não apresentaram condições de serem reavaliadas, por exemplo, pela presença de fungos, resultando em uma amostra final de 48 casos.

Os dados foram coletados e anotados em uma ficha elaborada pelos pesquisadores especificamente para este estudo e a partir dos laudos histopatológicos emitidos, foram verificadas as seguintes variáveis: sexo, idade, forma clínica do LPO, sítio acometido e hábito de fumo (Apêndice C). Em sequência, foi realizada a análise em microscópio das lâminas já existentes e que compõem o acervo dos referidos laboratórios, resultantes do material biopsiado destes mesmos indivíduos, e que foram coradas com hematoxilina-eosina (HE), em procedimento histológico de rotina.

A análise dos cortes histológicos foi realizada no Laboratório de Bioquímica Oral do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, com o uso de microscópio Motic BA410 (Quimis, São Paulo, Brasil) e o *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, China).

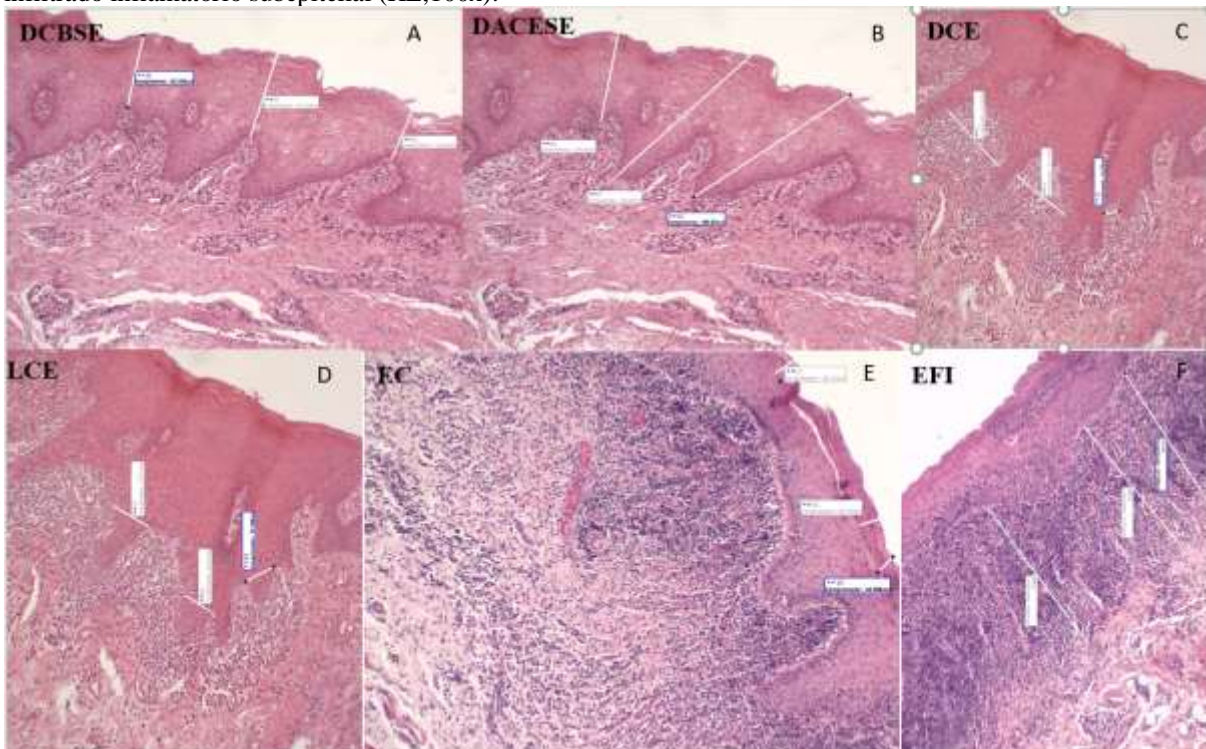
A partir dos cortes histológicos corados por HE, foram capturadas imagens em objetivas de 10x, que foram obtidas em cor pelo sistema RGB (8bits), com tamanho padrão de 1296 mm de largura x 972 mm de altura, a fim de permitir as análises pretendidas que foram mensuradas em micrômetros (μm). Todas as análises morfológicas foram realizadas em três diferentes regiões do mesmo corte histológico, com intervalo mínimo de uma semana entre elas. Salienta-se que as avaliações ocorreram de forma cega, em triplicata, sempre por um mesmo avaliador previamente treinado e calibrado, como também foram realizadas médias aritméticas dos valores obtidos a partir das análises.

Os seguintes parâmetros morfológicos foram avaliados através das fotomicrografias obtidas: ceratose, acantose e infiltrado inflamatório tipo subepitelial, todas de acordo com o escore ausente/leve (1), leve/moderado (2) e moderado/grave (3). A definição de presença (P) ou ausência (A) foi utilizada para identificação da faixa subepitelial do infiltrado inflamatório, das projeções papilares, das projeções papilares em dentes em serra, da degeneração da camada basal epitelial e dos corpos de Civatte. Ressalte-se que os corpos de Civatte também foram analisados na objetiva de 40x, diretamente na lâmina, com a finalidade de confirmar a sua presença, após terem sido visualizados nas fotomicrografias obtidas com a objetiva de 10x.

Os parâmetros morfométricos analisados nas mesmas fotomicrografias foram: 1) projeções papilares, onde foi medida a distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE); distância do ápice da crista epitelial para a superfície epitelial (DACESE); largura da crista epitelial (LCE); e a distância entre as cristas epiteliais (DCE), conforme descrito por Lopéz- Jornet, Camacho-Alonso e Molina-Miñano⁴ (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 (Figura 1). A análise morfométrica foi realizada em três diferentes pontos de cada uma das fotomicrografias, com a utilização de ferramentas de medidas lineares do *software Motic Images Plus 2.0* (Motic Asia, Hong Kong, Ásia) nas regiões analisadas, as quais foram incluídas áreas que apresentassem tecido epitelial e conjuntivo e que fossem representativas do aspecto histopatológico do LPO.

Figura 1 – Fotomicrografias com as medidas morfométricas realizadas no estudo (linhas brancas). A: distância da camada basal à superfície epitelial; B: distância do ápice da crista à superfície epitelial; C: distância entre as cristas epiteliais; D: largura da crista epitelial; E: espessura da camada de ceratina; F: espessura da faixa do infiltrado inflamatório subepitelial (HE, 100x).



Fonte: LBO (2018-2019)

As análises estatísticas foram realizadas no programa R, com nível de significância de 5%. As variáveis quantitativas foram expressas como média, desvio padrão e quartis, enquanto que as variáveis categóricas foram expressas como frequência e porcentagem. As análises das associações entre as variáveis foram realizadas pelo teste Exato de Fisher. Como os dados apresentaram distribuição assimétrica, foram utilizados testes não paramétricos. Para as comparações entre dois grupos (tipos de lesão, sexo e hábito de fumar), quanto às variáveis morfométricas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann Whitney. Para as comparações entre três grupos (faixa de idade) foi utilizado o teste de Kruskal Wallis.

4.2.3 Resultados

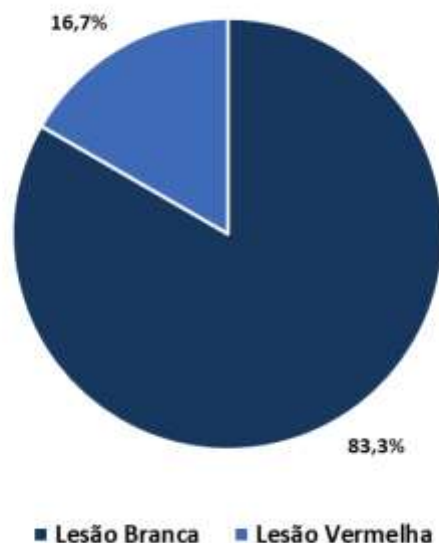
Na Tabela 1 são apresentados os resultados dos tipos clínicos da lesão, branca ou vermelha, em função das variáveis demográficas, localização da lesão e hábito de fumar. Do total de casos (n=48), 16,7% (n=8 casos) possuíam aspecto de lesão vermelha e 83,3% (n=40 casos) apresentavam aspecto de lesão branca (Figura 2).

Tabela 1 - Análise das associações dos grupos das lesões (brancas e vermelhas) com as variáveis demográficas de faixa de idade e sexo, variável de localização e hábito de fumar, n=48 casos. (UEFS/EBMSP; 2018-2019)

Variável	Categoria	Amostra total Frequência (¹ %)	Grupo das lesões		p-valor
			Branca Frequência (² %)	Vermelha Frequência (² %)	
Sexo	Feminino	39 (81,2%)	32 (82,0%)	7 (18,0%)	1,00
	Masculino	9 (18,8%)	8 (88,9%)	1 (12,5%)	
Idade (anos)	Menos de 50	24 (50,0%)	19 (79,2%)	5 (20,8%)	1,00
	Entre 50 e 60	13 (27,1%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	
	Mais de 60	9 (18,8%)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
	SI	2 (4,2%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Localização	Mucosa jugal	28 (58,3%)	24 (85,7%)	4 (14,3%)	0,71
	Língua	12 (25,0%)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	
	Mucosa jugal e língua	1 (2,1%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
	Outros	7 (14,6%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
Hábito de fumar	Ausente	21 (43,8%)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,57
	Presente	9 (18,8%)	7 (77,8%)	2 (22,2%)	
	SI	18 (37,5%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	

¹Porcentagem nas colunas; ²Porcentagem nas linhas. Para análises foram excluídos os sem informações em cada variável analisada; SI (sem informação).

Fonte: autoria própria

Figura 2 - Distribuição da amostra de acordo com o grupo clínico das lesões de LPO (n=48 casos).

Fonte: UEFS/EBMSP; 2018-2019.

Tabela 2 - Análise descritiva dos sítios acometidos com lesão de LPO em função do grupo clínico (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)

Sítio da lesão	Amostra total	Grupo	
		Branca	Vermelha
		Frequência (%)	
Mucosa jugal	28 (58,3%)	24 (60,0%)	4 (50,0%)
Mucosa jugal e língua	1 (2,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Borda lateral da língua	9 (18,8%)	7 (17,5%)	2 (25,0%)
Dorso da língua	3 (6,2%)	3 (7,5%)	0 (0,0%)
Entre os bordos linguais e assoalho bucal	1 (2,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Gengiva	2 (4,2%)	1 (2,5%)	1 (12,5%)
Papila interdental	1 (2,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Rebordo alveolar	1 (2,1%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
Região de fundo de sulco PM	1 (2,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Região vestibular do rebordo alveolar	1 (2,1%)	1 (2,5%)	0 (0,0%)
Total	48 (100,0%)	40 (100,0%)	8 (100,0%)

Fonte: autoria própria

Os achados morfológicos observados na amostra estudada estão descritos na Tabela 3 e exemplificados na Figura 3. Não houve associação significativa entre o grupo clínico da lesão e as variáveis histológicas ($p>0,05$). (Tabela 3)

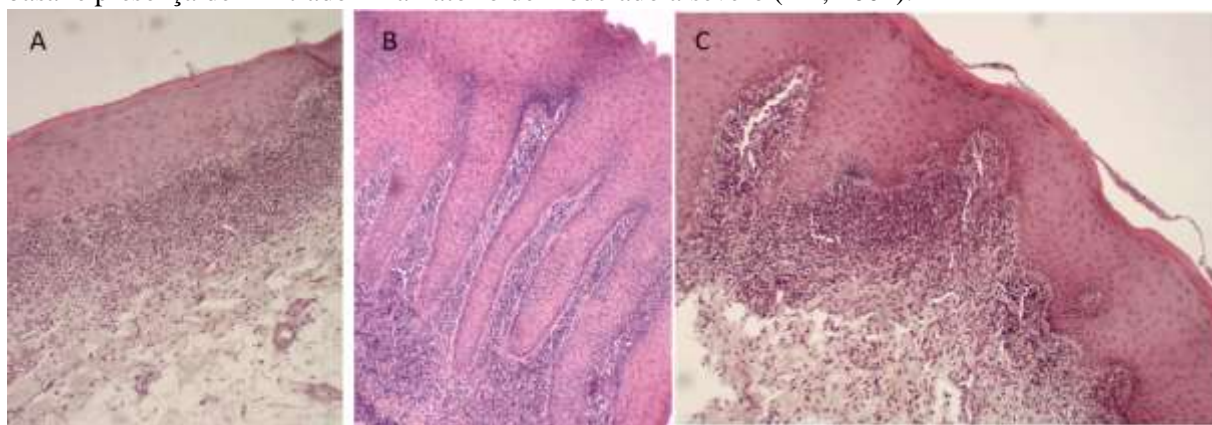
Tabela 3 - Análise das associações entre o grupo clínico da lesão e as variáveis histológicas (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)

Variável	Categoria	Amostra total Frequência (¹ %)	Grupo clínico		p-valor
			Branca Frequência (² %)	Vermelha Frequência (² %)	
Ceratose	Ausente/leve	21 (43,8%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0,54
	Leve/moderada	22 (45,8%)	19 (86,4%)	3 (13,6%)	
	Moderada/severa	5 (10,4%)	5 (100,0%)	0 (0,0%)	
Acantose	Ausente/leve	18 (37,5%)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,53
	Leve/moderada	25 (52,1%)	22 (88,0%)	3 (12,0%)	
	Moderada/severa	5 (10,4%)	4 (80,0%)	1 (20,0%)	
Infiltrado inflamatório	Ausente/leve	12 (25,0%)	9 (75,0%)	3 (25,0%)	0,57
	Leve/moderada	18 (37,5%)	16 (88,9%)	2 (11,1%)	
	Moderada/severa	18 (37,5%)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
Faixa de infiltrado inflamatório	Ausente	23 (47,9%)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	1,00
	Presente	25 (52,1%)	21 (84,0%)	4 (16,0%)	
Projeções papilares	Ausente	22 (45,8%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)	1,00
	Presente	26 (54,2%)	22 (84,6%)	4 (15,4%)	
Dentes em serra	Ausente	42 (87,5%)	36 (85,7%)	6 (14,3%)	0,26
	Presente	6 (12,5%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Degeneração da camada basal	Ausente	29 (60,4%)	25 (86,2%)	4 (13,8%)	0,70
	Presente	19 (39,6%)	15 (79,0%)	4 (21,0%)	
Corpos de Civatte	Ausente	15 (31,2%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	0,09
	Presente	33 (68,8%)	30 (90,9%)	3 (9,1%)	

¹Porcentagem nas colunas; ²Porcentagem nas linhas.

Fonte: autoria própria

Figura 3 – Fotomicrografias que representam a diversidade dos aspectos histopatológicos das lesões de LPO. Em A: epitélio estratificado pavimentoso ceratinizado, onde se observa a desorganização da camada basal e da presença da faixa de infiltrado inflamatório com intensidade severa em região de lâmina própria; B: epitélio superficial, com presença de acantose com projeções papilares digitiformes, com envolvimento em lâmina própria, onde se observa a presença de intenso infiltrado inflamatório; C: epitélio pavimentoso ceratinizado, com projeções papilares irregulares na interface epitélio-conjuntivo com áreas focais de degeneração da camada basal e presença de infiltrado inflamatório de moderado a severo (HE, 100x).



Fonte: LBO (2018-2019)

Na tabela 4 é apresentada a análise das variáveis morfométricas em função do grupo clínico da lesão e na amostra total, com ausência de diferenças significativas ($p>0.05$). Todos os valores referentes à extensão e profundidade da úlcera apresentaram valor zero, visto que não foi identificada a presença da úlcera nas lesões analisadas. Em virtude disso, os valores não foram exibidos na referida tabela.

Tabela 4 - Análise das variáveis morfométricas (μm) em função do grupo clínico da lesão (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)

¹ Variável	Grupo clínico	Valor mínimo	Mediana	Valor máximo	p-valor
DCBSE	Branca	84,5	252,3 (208,6-305,1)	637,0	0,77
	Vermelha	36,4	243,1 (208,2-303,2)	413,7	
	Geral	36,4	252,2 (208,6-305,1)	637,0	
DACESE	Branca	0,0	201,5 (0,0-439,8)	641,8	0,80
	Vermelha	0,0	164,6 (10,2-381,1)	537,1	
	Geral	0,0	201,5 (0,0-436,4)	641,8	
LCE	Branca	0,0	92,9 (0,0-116,6)	197,6	0,57
	Vermelha	0,0	34,9 (4,7-94,8)	128,6	
	Geral	0,0	74,9 (0,0-116,6)	197,6	
DCE	Branca	0,0	40,0 (0,0-100,0)	155,4	0,18
	Vermelha	0,0	12,2 (0,0-44,0)	85,2	
	Geral	0,0	33,8 (0,0-85,8)	155,4	
EFI	Branca	0,0	94,8 (47,1-171,9)	365,7	0,96
	Vermelha	0,0	77,7 (21,5-312,6)	473,9	
	Geral	0,0	94,8 (44,2-182,3)	473,9	
EC	Branca	12,8	31,1 (22,0-40,9)	126,1	0,66
	Vermelha	0,0	27,7 (13,8-51,9)	72,31	
	Geral	0,0	30,3 (20,7-43,2)	126,1	

¹Distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE); Distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial (DACESE); Largura da crista epitelial (LCE); Distância entre as cristas epiteliais (DCE); Espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI); Espessura da Ceratina (EC).

Fonte: Autoria própria

Tabela 5 - Mediana das variáveis morfológicas (μm) em função das variáveis demográficas e hábito de fumar (n=48 casos) (UEFS/EBMSP; 2018-2019)

Variáveis	¹ DCBSE		DACESE		LCE		DCE		EFI		EC	
	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor	Mediana (valor mínimo e máximo)	p-valor
Sexo												
Feminino	263,45 (36,35-637,03)	0,07	212,77 (0,00-641,80)	0,97	92,60 (0,00-197,60)	0,74	34,71 (0,00-155,43)	0,97	93,35 (0,00-473,92)	0,75	30,37 (0,00-126,11)	0,22
Masculino	224,41 (142,21-298,41)		196,51 (0,00-568,36)		55,33 (0,00-143,96)		26,31 (0,00-140,74)		119,26 (0,00-331,26)		26,34 (16,73-81,08)	
Idade												
<50	232,69 (36,35-313,73)	0,32	314,82 (0,00-586,36)	0,50	97,94 (0,00-197,60)	0,50	52,48 (0,00-155,43)	0,45	105,05 (0,00-473,92)	0,51	31,73 (0,00-126,11)	0,67
50-60	263,45 (142,21-434,86)		152,85 (0,00-573,39)		32,29 (0,00-174,78)		34,71 (0,00-145,53)		93,35 (0,00-193,20)		30,37 (14,74-88,86)	
>50	270,50 (150,72-393,79)		166,23 (0,00-641,80)		60,72 (0,00-131,02)		20,92 (0,00-112,52)		96,15 (0,00-205,80)		29,33 (12,80-47,46)	
Sem informação	432,99 (228,94-637,03)		224,41 (0,00-448,81)		46,30 (0,00-92,60)		20,27 (0,00-40,53)		186,48 (65,72-307,25)		38,06 (37,81-38,31)	
Hábito de fumar												
Ausente	291,10 (163,32-434,86)	0,10	202,75 (0,00-586,36)	0,67	106,61 (0,00-197,60)	0,21	39,61 (0,00-155,43)	0,77	93,35 (0,00-356,16)	0,62	29,83 (0,00-126,11)	0,89
Presente	246,11 (142,21-313,73)		196,51 (0,00-442,15)		55,33 (0,00-128,63)		32,95 (0,00-140,74)		67,79 (0,00-265,70)		31,80 (12,80-81,08)	
Sem informação	228,55 (36,35-637,03)		304,96 (0,00-641,80)		66,06 (0,00-174,78)		31,73 (0,00-145,53)		132,18 (0,00-473,92)		32,18 (7,10-60,34)	

¹Distância da camada basal à superfície epitelial (DCBSE); Distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial (DAPDSE); Largura da crista epitelial (LCE); Distância entre as cristas epiteliais (DCE); Espessura da faixa do infiltrado inflamatório (EFI); Espessura da Ceratina (EC).

Fonte: Autoria Própria

Também não houve diferença significativa entre os sexos, faixas de idade e hábito de fumar quanto às variáveis morfométricas ($p>0,05$), tabela 5. Neste caso não foi realizada a associação das variáveis citadas com a medida morfométrica da extensão e profundidade da úlcera, visto que os valores desta última foram zero, como citado anteriormente.

4.2.4 Discussão

A análise histopatológica das lesões de LPO proporciona um diagnóstico mais fidedigno, o que é relevante, visto que tal condição possui semelhanças com outras lesões da cavidade oral, além de ser considerada uma DOPM. Para isso, a realização de biópsias em todas as apresentações clínicas do LPO deveria ser instituída. Contudo, principalmente naqueles casos com padrões clássicos da doença, tal procedimento ainda não é rotina na clínica odontológica, o que pode ser constatado no presente estudo, uma vez que o número analisado de cortes histológicos provenientes de um intervalo de tempo que variou de 10 a 14 anos, pertencentes às duas instituições de ensino importantes do estado, pode ser considerado relativamente baixo.

Baseado no que a literatura descreve, parece haver uma baixa correlação entre aspectos clínicos e histopatológicos entre os examinadores no que se refere às lesões de LPO, que impõe ao diagnóstico desta doença uma relativa subjetividade¹⁰. Com isso, este estudo visou observar se a análise histopatológica torna-se mais objetiva com o uso da morfometria, o que permitiria uma melhor distinção entre os diversos tipos clínicos evidenciados e separou a amostra obtida em dois grupos clínicos distintos: lesões brancas e lesões vermelhas. Dessa forma, não foram encontrados muitos estudos que utilizassem a histomorfometria e que pudessem fundamentar e distinguir diferenças entre os grupos de lesões brancas e vermelhas de LPO nem entre as lesões de LPO com outras lesões orais. Portanto, torna-se relevante a realização deste estudo, uma vez que tais achados poderiam proporcionar um melhor diagnóstico e um melhor conhecimento da história natural da doença LPO. Essa distinção seria importante, uma vez que na literatura associam-se as lesões vermelhas às manifestações mais agressivas e com o maior potencial de malignização⁵⁵. Sobre isto, Guan e colaboradores⁶⁰, em 2020, identificaram que o tipo clínico ulcerativo de LPO foi mais propício à progressão para o carcinoma espinocelular e apontaram que a transformação maligna em tais lesões parece estar relacionada à inflamação crônica existente⁶⁰. No entanto, apesar desta proposta, este estudo não encontrou diferenças nas análises realizadas, o que não

impossibilita a apresentação dos resultados obtidos e estimulem a realização de novos estudos seguindo a mesma linha de pesquisa.

De forma clássica, o LPO afeta principalmente indivíduos de meia idade, do sexo feminino, em região de mucosa jugal^{35,40,47}. Em concordância com estes autores, no presente estudo houve uma predominância pelo sexo feminino (81.2%), sendo a mucosa jugal a localização mais frequente (58.3%), acompanhado da região de língua (25%) e o grupo das lesões brancas mais prevalente (83.3%), porém a faixa etária com maior frequência foi abaixo de 50 anos (50%), o que discorda com os dados apresentados na literatura^{3,40}. As informações demográficas foram obtidas dos laudos histopatológicos analisados e, por isso, não foi possível encontrar justificativa para essa discordância no que tange à faixa etária encontrada. Uma possibilidade seria o estilo de vida mais estressante e em ritmo mais acelerado que a população em geral vem se impondo.

Uma discussão muito recorrente sobre as lesões de LPO se refere aos seus fatores predisponentes. Barbosa et al.³ ressaltam que o hábito de fumar, doenças sistêmicas, como diabetes e infecção por hepatite C, níveis de ansiedade e depressão parecem não possuir associação com o aparecimento nem com a progressão de tais lesões. No entanto, cabe destacar que há estudos na literatura que sugerem a presença do hábito de fumar^{32,56} e (ou) que medicações, como ansiolíticos e antidepressivos, podem estar associadas ao tipo clínico atrófico-erosivo de LPO, porém são necessários mais estudos para investigar estas relações Boñar-Alvarez et al.¹⁷. No estudo em questão, não foi observada diferença significativa entre o hábito de fumar e os grupos de lesões brancas e vermelhas analisados, bem como com os padrões morfométricos estudados para estes grupos clínicos, o que sugere que tal hábito parece não estar associado ao surgimento das lesões de LPO e corrobora com os achados na literatura^{3,17,51}. No entanto, não foi possível ter acesso a tal informação em todos os laudos analisados, o que pode ter influenciado nos resultados obtidos. Independentemente desses resultados, salienta-se que o hábito de fumar deve ser registrado em todos os estudos clínicos das lesões potencialmente malignas¹⁴, visto que é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de boca. Altos níveis de ansiedade e depressão também parecem aumentar o risco de transformação maligna nas lesões de LPO^{30,31}, porém não foi o objetivo deste estudo avaliar associações entre transtornos psicológicos com as lesões de LPO.

As lesões de LPO dos tipos reticular e em placa foram considerados juntas nas avaliações aqui realizadas, e caracterizaram o grupo correspondente às lesões brancas, sendo o grupo clínico mais frequente nesse estudo (83.3%). Assim, pôde-se perceber que as lesões brancas apresentaram maiores medianas das medidas mensuradas da DCBSE, DACESE e EC,

o que demonstra uma maior espessura epitelial em tais lesões quando comparadas com as lesões vermelhas, que se caracterizam pela atrofia e (ou) ausência do tecido epitelial¹⁷. Um percentual de 17.7% da amostra total foi considerado como lesões vermelhas, formadas pelos tipos clínicos erosivo e atrófico, que, segundo a literatura, são associadas às lesões sintomáticas de LPO²⁴ com manifestações mais agressivas e maior potencial de malignização⁵⁵.

A presença de úlceras, uma das características que podem estar evidentes nas lesões vermelhas por apresentarem uma menor espessura da camada de ceratina ou de sua inexistência, atrofia do tecido epitelial e a presença de uma faixa maior e (ou) profunda de infiltrado inflamatório não foi verificada em nenhum dos cortes avaliados. Tais achados divergem com o estudo de Boñar-Alvarez et al.¹⁷, que, além de encontrarem uma maior frequência de lesões vermelhas (49.2%), acompanhadas das formas reticular (40.7%) e mistas (10.2%), também encontraram associação histopatológica entre a presença da úlcera e o grupo clínico vermelho em 100% dos casos ($p= 0,050$). A literatura traz que a severidade do infiltrado inflamatório independe do tipo clínico de LPO e a presença de atrofia epitelial e de ulcerações são decorrentes dos fatores qualitativos do infiltrado inflamatório, já que a exacerbação destas lesões pode estar associada tanto à presença, quanto à quantidade de plasmócitos presentes no seu infiltrado inflamatório^{9,17,68}. Pela predominância de lesões brancas na amostra aqui avaliada havia uma expectativa de identificação de um número reduzido de úlceras presentes, porém constatou-se que, mesmo entre os casos das lesões vermelhas analisadas, não foi observada a existência destas. Uma justificativa para este resultado pode estar no fato de que a técnica de biópsia incisional preconiza que a remoção de tecido para análise seja realizada nas margens das lesões ulceradas, e, por consequência, evitar áreas de necrose e excesso de cobertura de fibrina, o que pode ter levado os profissionais a não incluírem a região ulcerada na amostra. A literatura traz que as biópsias para diagnóstico das lesões imunes podem ser realizadas diretamente no tecido lesional, perilesional ou até à distância, em virtude da possibilidade da realização da imunofluorescência direta para confirmação diagnóstica. Isso porque, os depósitos imunes podem ser degradados nas áreas de maior inflamação e causar resultados falso negativos. Áreas distantes da lesão também proporcionam mais opções de amostras nos casos em que a obtenção do tecido é dificultada⁴⁸.

Desde 1978, a OMS⁴¹ preconiza critérios histopatológicos para diagnóstico das lesões de LPO. Dos 48 casos analisados de LPO neste estudo, 10.4% apresentaram a presença da camada de ceratina em uma intensidade de moderada a severa, confirmando os achados

presentes na literatura^{5,17,42}, apesar dos estudos utilizarem metodologias distintas. Entre outros achados histológicos discutidos na literatura, o aparecimento da camada granulosa na mucosa oral juntamente com a presença da faixa de infiltrado inflamatório auxiliam no diagnóstico de LPO⁵, principalmente nas áreas ceratinizadas da mucosa oral, que formam a mucosa mastigatória, gengiva e língua, pois favorece a tendência de formar ceratose⁴², como fator de proteção da região afetada.

No presente estudo, a presença das projeções papilares foi mais frequente nas lesões brancas, o que pode estar relacionado ao nível de acantose encontrado em tais lesões, com intensidade que variaram de leve a moderada. Entretanto, as projeções papilares em dentes em serra estavam ausentes em 87.5% da amostra, o que está de acordo com a afirmação de Navas-Alfaro et al.⁵, que tal padrão é mais frequente nas lesões cutâneas de líquen plano do que nas de LPO.

Como citado anteriormente, pequenas alterações no padrão da resposta inflamatória entre os tipos clínicos de LPO estão descritos na literatura, em que nas lesões brancas uma faixa contínua de infiltrado inflamatório imediatamente subjacente ao tecido epitelial foi observada e nas lesões vermelhas, o infiltrado se apresentou com envolvimento mais profundo no tecido conjuntivo, bem como com maior número de plasmócitos, principalmente de linfócitos, sendo sua presença associada às ulcerações epiteliais¹⁷. Foi encontrado nesse estudo que 37.5% da amostra total apresentaram infiltrado inflamatório em uma intensidade de moderada a severa, o que está de acordo com o estudo de Lopéz-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴, e que 52.1% dos casos exibiam a presença da faixa do infiltrado inflamatório, imediatamente subjacente ao epitélio, sendo este mais frequente nas lesões brancas, visto que apenas metade das lesões vermelhas demonstraram tal característica histopatológica. Independente da apresentação clínica, a literatura concorda que o padrão inflamatório do tipo banda é o mais frequente nos tipos clínicos das lesões de LPO^{17,42}.

Notou-se que a presença dos corpos de Civatte foi identificada em 68.8% dos casos analisados. Esse último achado corrobora com o estudo de Bascones e colaboradores²⁰ (2006), que encontraram a presença deste critério histológico em 93.7% dos casos, o que parece demonstrar que este critério possui relevância diagnóstica nas lesões de LPO. Apesar de observarem alta frequência dos corpos de Civatte na amostra analisada, os autores chamam a atenção para o fato de que eles estavam em pequenas quantidades quando existentes. Os mesmos autores concluíram que a quantidade de células epiteliais que sofreram apoptose é relativamente pequena e estão, principalmente, situadas na camada basal. A apoptose ocorrida nas lesões de LPO, pode ter influência no potencial de malignização destas lesões²⁰.

Interessante o fato de que a degeneração da camada basal foi observada em 39.6% da amostra total no presente estudo, um valor relativamente baixo quando comparado com o valor referido da presença dos corpos de Civatte. Possivelmente, a quantificação e não somente a identificação da presença dos corpos de Civatte poderia auxiliar na justificativa deste achado.

Brant, Vasconcelos, Rodrigues⁷ avaliaram a correlação entre a estrutura epitelial e a frequência de apoptose em lesões de LPO e constataram que as lesões erosivas apresentaram maior frequência de apoptose quando comparadas às lesões reticulares, que possuíam maior espessura epitelial, o que sugere que a espessura deste epitélio é variável de acordo com a forma clínica e a intensidade de apoptose ocorrida. Neste estudo não foi possível realizar tal associação, já que a amostra total foi desproporcional entre as lesões com apresentações brancas e vermelhas analisadas.

Apesar de todas as informações morfológicas estudadas neste trabalho, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre os parâmetros histológicos analisados e os grupos clínicos das lesões. No entanto, pôde-se observar, durante o estudo anatomopatológico, que aquelas que exibiam degeneração da camada basal e a presença dos corpos de Civatte possuíam uma intensidade do infiltrado inflamatório que variava de moderado a severo, independentemente de sua classificação clínica. A partir disso, pôde-se evidenciar uma estreita relação entre o infiltrado inflamatório subepitelial presente e a ocorrência de apoptose, o que poderia justificar o potencial de malignização das lesões de LPO.

A indicação do estudo morfométrico teve como objetivo proporcionar uma análise mais objetiva, uma vez que a mensuração de características histológicas, como medidas epiteliais diversas e do infiltrado inflamatório em lâmina própria, permitiriam verificar se haveriam divergências de resultados entre os grupos de lesões brancas e vermelhas de LPO. Sendo assim, tais mensurações foram realizadas, como também, não foram observadas altas discrepâncias nas médias obtidas entre os grupos analisados e não houveram diferenças estatísticas significativas.

Lopéz-Jornet, Camacho-Alonso, Molina-Miñano⁴ constataram resultado estatístico significativo na associação entre a presença do infiltrado inflamatório e a largura da papila epitelial ao compararem lesões brancas e vermelhas ($p=0.031$). A mensuração das papilas epiteliais gera um grau de dificuldade e de padronização para os pesquisadores, mas, segundo os autores, caracterizá-las morfometricamente pode ser importante para a condução dos tratamentos clínicos⁴.

No estudo apresentado não houve diferença entre as mensurações realizadas em tais papilas epiteliais e variáveis como: os tipos de lesões analisadas, sexo, idade e hábito de fumar ($p > 0,05$). No entanto, foi observado que as lesões brancas apresentaram maiores medianas, tanto das medidas correspondentes às papilas epiteliais analisadas quanto das mensurações feitas da camada de ceratina, quando comparadas com as lesões vermelhas de LPO. Enfatiza-se que tais achados histológicos são característicos de muitas lesões brancas que acometem a cavidade oral, que é justificável pela maior espessura de tecido epitelial, causada por fatores distintos.

Não existe consenso entre os autores sobre o potencial de malignização do LPO³⁴; todavia, uma revisão sistemática recente demonstrou que a taxa de transformação maligna da doença foi de 1.1%⁵⁵.

Uma das justificativas para esta transformação maligna pode ser vista em estudos que encontraram uma expressão discreta de p53 nas lesões de LPO, uma vez que a expressão fraca desta proteína pode propiciar que células anormais proliferem, mesmo na presença de aparência histológica típica^{57,59}. Todavia, não foi o objetivo deste estudo analisar fatores relacionados à expressão de proteína e (ou) sinalizadores do processo de proliferação celular.

Este estudo teve como limitação o tamanho da amostra analisada bem como a ausência de homogeneidade entre lesões brancas e vermelhas. Há a necessidade de mais estudos que utilizem a histomorfometria nas lesões de LPO com o intuito de melhor caracterizar as formas clínicas da doença, além de investigar o comportamento biológico e identificar se há variações histomorfométricas em um mesmo tipo clínico, com o único objetivo de refinar o diagnóstico e prever o comportamento clínico de tal condição. Portanto, é fundamental a divulgação deste estudo, pois despertou uma linha de raciocínio que precisa ser impulsionada com a finalidade de convalidar parâmetros histomorfométricos analisados nas lesões de LPO em outras amostras de diferentes locais.

4.2.5 Conclusão

A presente investigação não evidenciou associação entre lesões brancas e vermelhas de LPO e as suas características histomorfométricas. Entretanto, sugere-se novos estudos que possam verificar diferenças em tais características destas lesões.

5 DISCUSSÃO GERAL

De acordo com os resultados nos trabalhos realizados, percebe-se que as características demográficas e as manifestações clínicas e histopatológicas das lesões de LPO aqui estudadas estão dentro dos padrões descritos na literatura.

No artigo 1, mesmo sendo um critério de diagnóstico de muitas outras doenças mucocutâneas, observou-se a alta frequência dos corpos de Civatte presentes nas lesões biopsiadas de LPO, o que confirma sua relevância em tais lesões. Como o objetivo de tal estudo não contemplou quantificar tal parâmetro histopatológico, não foi possível relacionar a quantidade de tais corpos com a presença da degeneração da camada basal, um dos critérios fundamentais nas lesões de LPO. Esta possibilidade pode ser sugerida em um próximo estudo, dentro da mesma linha de pesquisa.

No artigo 2, não foi observada a associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas das lesões de LPO analisadas e as características histomorfométricas destas. Contudo, acredita-se que caso a amostra estudada fosse mais robusta e possuísse uma menor discrepância na quantidade de casos entre lesões brancas e vermelhas, seria possível analisar de forma mais assertiva as possíveis diferenças entre tais grupos. Sugere-se ainda que novos estudos sejam realizados para que seja possível verificar variações nos aspectos histomorfométricos em um mesmo grupo clínico das lesões de LPO e a associação entre doenças sistêmicas e transtornos psicológicos com os subtipos clínicos nas lesões de LPO.

A escolha da verificação dos aspectos histomorfométricos a partir das fotomicrografias foi realizada como uma forma de padronizar as áreas capturadas, visto que tanto as análises dos critérios histopatológicos quanto as dos critérios morfométricos foram observadas nas mesmas regiões pelo mesmo pesquisador. Esta técnica pretende ser mantida em outros trabalhos do grupo de pesquisa com a finalidade de padronizá-la.

Na busca da literatura durante todo o período do estudo só foram encontrados cinco artigos que realizaram estudos morfométricos relativos às lesões de LPO. Esses artigos^{2,4,7,9,93} foram importantes na definição de parâmetros metodológicos para a realização do estudo desenvolvido.

No entanto, esta quantidade de estudos realizados é ainda muito pequena, uma vez que a morfometria é um recurso que pode acrescentar benefícios ao diagnóstico das lesões de LPO.

Por isso, sugere-se a realização de estudos futuros com o uso da morfometria nas lesões de LPO, 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. No caso das lesões de LPO, novos estudos que abordem critérios comparativos entre tais lesões e LL, por exemplo, seriam de extrema importância, visto que tais condições são DOPM. Destacando-se que a literatura atual estabelece que as LL possuem um maior potencial de malignização quando comparadas às lesões de LPO.

6 CONCLUSÃO GERAL

No presente estudo, não foi verificada associação entre os grupos de lesões brancas e vermelhas e as características histomorfométricas analisadas nas lesões de LPO. Entretanto, sugere-se que lesões brancas e vermelhas de LPO devam ser mais estudadas na busca por diferenças histopatológicas, que possam justificar variações comportamentais, bem como a necessidade de realizar futuros trabalhos com avaliações histomorfométricas das lesões de LPO.

E conclui-se especificamente no presente estudo que:

- Houve predileção pelo sexo feminino, com idade abaixo de 50 anos, localizado em mucosa jugal e que não possuíam o hábito de fumar.
- Observou-se alta frequência dos corpos de Civatte nas lesões de LPO brancas e vermelhas.
- Os critérios histopatológicos observados nas lesões de LPO brancas e vermelhas estão de acordo com os já estabelecidos na literatura.
- Não foram encontradas diferenças estatísticas significativas nas lesões de LPO brancas e vermelhas.
- Não houve associação entre os aspectos demográfico, clínico e comportamental com os achados histomorfométricos.

REFERÊNCIAS

1. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol.* 2009 Oct;58(10):519-37.
2. Seoane J, Romero MA, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, 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.
3. Barbosa NG, Silveira EJD, Lima ENA, Oliveira PT, Soares MSM, Medeiros AMC. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol.* 2015;54:e1-e6.
4. Lopéz-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molia-Miñano F. Quantitative analysis of epithelial papillae in patients with oral lichen planus. *JEADV.* 2009;23:692-6.
5. Navas-Alfaro SE, Fonseca EC, Guzman-Silva MA, Rochael MC. Análise histopatológica comparativa entre líquen plano oral e cutâneo. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39(4):351-60.
6. 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.
7. Brant JMC, 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.
8. Joshi R. Interface dermatites. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(3):349-59.
9. Brant JM, Aguiar MCF, Grandinetti HA, Rodrigues LV, Vasconcelos AC. A comparative study of apoptosis in reticular and erosive oral lichen planus. *Braz Dent J.* 2012; 23:564-9.
10. 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;32:507-12.
11. Gonzalez-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Avén A, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020 July;106:104688.
12. Leite AC, Assay NT, Ito FA, Lima HG, Takahama Junior A. Descoberta de carcinoma de células escamosas em lesão previamente diagnosticada como líquen plano oral: malignização ou erro de diagnóstico inicial? *Arch Health Invest.* 2019;8(4):178-18.
13. Kuten-Shorrer M, Menon RS, Lerman M. Mucocutaneous diseases. *Dent Clin North Am.* 2020 Jan;64(1):139-62.

14. Cassol-Spanemberg J, Blanco-Carrión A, Rodríguez-deRivera-Campillo ME, 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*. 2019 Jan;24(1):e1-e7.
15. Usatine RP, Tinitigan M. Diagnosis and treatment of lichen planus. *Medico Am Fam*. 2011;84(1):53-60.
16. Pusa C, Cardones AR. Concepts and controversies in the treatment of cutaneous lichen planus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Dec;152(6):607-14.
17. Boñar-Alvarez AP, Sayáns MP, Garcia-Garcia A, Chamorro-Petronacci C, Gándara-Vila P, Luces-González R, et al. Correlation between clinical and pathological features oral lichen planus. *Medicine*. 2019;98:8.
18. Tommasi MHM. Diagnóstico em patologia bucal. In: Yurgel LS, Tommasi AF, editors. *Líquen plano da mucosa bucal*. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda; 2014.
19. Sugerman 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(4):350-65.
20. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza-Gómez G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martínez A. Importance of apoptotic mechanisms in inflammatory infiltrate of oral lichen planus lesions. *Anticancer Res*. 2006;26:357-62.
21. Neville BD, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial*. 3. ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2016; 80-5.
22. 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 Max Pathol*. 2016;122:332-54.
23. Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1968;25:31-42.
24. Cox T, Woodhead J, Nelson BL. Reticular Oral Lichen Planus. *Head Neck Pathol*. 2020 Mar;14(1):192-4.
25. Canto AM, Muller H, Freitas RR, Santos PSS. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):669.
26. Schmidt-Westhausen AM. Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new? *Quintessence Int*. 2020;51(2):156-61.

27. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 2003;21(1):79 -89.
28. Osipoff A, Carpenter MD, Noll JL, Valdez JA, Gormsen M, Brennan MT. Predictors of symptomatic oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020 May;129(5):468-77.
29. Garcia-Pola M-J, Llorente-Pendás S, González- Garcia M, García-Martín J-M. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 May 1;21(3):e328-34.
30. Zucoloto ML, Shibakura MEW, Pavanin JV, Garcia FT, da Silva Santos PS, Maciel AP. Severity of oral lichen planus and oral lichenoid lesions is associated with anxiety. *Clin Oral Investig.* 2019;23:4441-8.
31. Manczyk B, Golda J, Biniak A, Reszelewska K, Mazur B, Zajac K, et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *Jf Oral Sci.* 2019; 61(3):391-7.
32. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102.
33. Kalkur C, Sattur AP, Guttal KS. Role of depression, anxiety and stress in patients with oral lichen planus: a pilot study. *Indian J Dermatol.* 2015 Sept-Oct; 60(5):445-9.
34. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. *The Scientific World Journal.* 2014;14:1-22. doi: 10.1155/2014/742826.
35. Carvalho CHP, Santos BRM, Vieira CC, Lima ENA, Santos PPA, Freitas RA. An epidemiological study of immune-mediated skin diseases affecting the oral cavity. *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):905-9.
36. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Face Face Med.* 2016 Apr;12:18.
37. Bakhtiari S, Taheri JB, Toossi P, Azimi S, Kawosi Nezhad S. Prevalence of oral lichen planus in Iranian children and adolescents: a 12-year retrospective study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017 Dec;18(6):419-22.
38. Bandyopadhyay A, Behura SS, Nishat R, Dash KC, Bhuvan L, Ramachandra S. Clinicopathological Profile and Malignant Transformation in Oral Lichen Planus: A Retrospective Study. *J Int Soc Prev Comunidade Dent.* 2017 May-June;7(3):116-24.

39. Sousa FACG, Rosa LEB. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos. *Cienc Odontol Bras*. 2005 out-dez; 8(4):96-100.
40. 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.
41. WHO Collaborating Centre For Precancerous Lesions. Definition of leukoplasia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978; 46:518-39.
42. 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.
43. 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.
44. Burgdorf WHC, Plewig G. Who Described Civatte Bodies?. *J Cutan Pathol*. 2014;41:340-46.
45. Olson AM, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34:495-504.
46. Yamanaka Y, Yamashita M, Innocentini LMA, Macedo LD, Chahud F, Ribeiro-Silva A. Direct immunofluorescence as a helpful tool for the differential diagnosis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Am J Dermatopathol*. 2017;40:491-7.
47. Feldmeyer L, Cazzaniga S, Borradori L, Beltraminelli H. 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.
48. Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;5:287-91.
49. Blomgren B, Johannesson U, Bohm-Satarke N, Falconer C, Hilliger M. A computerized, unbiased method for epithelial measurement. *Micron* 2004;35:319-29.
50. Li Y, Wang K, Zhang B, Tu Q, Yao Y, Cui B, et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus. *Int J Oral Sci*. 2019 July;11(2):13.
51. Carvalho MFMS, Cavalieri D, Nascimento S, Lourenço TGB, Ramos DVR, Pasqualin DC, et al. cytokines levels and salivary microbiome play a potential role in oral lichen planus diagnosis. *Sci Rep*. 2019; 9:18137.

52. Speight PM, Khurram AS, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):612-27.
53. Ranganathane K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 Jan-Apr;23(1):19-27.
54. Coelho HJR, Macedo JC, Silami MANC. Uma análise retrospectiva de lesões malignas e desordens potencialmente malignas em sete anos. *Rev Naval Odontol*. 2019;46(1):7-15.
55. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review. *Oral Diseases*. 2019 Apr;25(3):693-709.
56. Casparis S, Borm JM, Tektas S, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19:149-56.
57. Hadzi-Mihailovic M, Petrovic R, Raybaud H, Stanimirovic D, Koray MO. Expression and role of p53 in oral lichen planus patients. *JBUON* 2017; 22(5):1278-86.
58. Lin T, Lin Y. p53 switches off pluripotency on differentiation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):44.
59. Rosa EA, Lia EN, Macebo SB, Amorim RF. 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*. 2015;23:442-7.
60. 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.
61. Alrashadam MS, Cirillo N, Mccullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308:539-51.
62. Danielli J, Vilanova LSR, Pedroso L, Silva MAG. Protocolo de atendimento e acompanhamento do paciente com Líquen Plano Oral (LPO). *Rev Odontol Bras Central*. 2010;19(50):233-58.
63. Varghese SS, George GB, Sarojini SB, Vinod S, Mathew P, Mathew DG, et al. Epidemiology of oral lichen planus in a cohort of south indian population: a retrospective study. *J Cancer Prev*. 2016 Mar;21(1):55-9.

64. Nosratzahi T. Oral Lichen planus: an overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Câncer Asiá Pac J Prev.* 2018 May 26;19(5):1161-67.
65. Chamani G, Rad M, Zarei MR, Lotfi S, Sadeghi M, Ahmadi Z. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2015 Sept;54(9):996-1004.
66. Kuo RC, Lin HP, Sun A, Wang YW. Prompt healing of erosive oral lichen planus lesion after combined corticosteroid treatment with locally injected triamcinolone acetonide plus oral prednisolone. *J Formas Med Assoc.* 2013;112:216-20.
67. Tadakamadla J, Kumar S, Lalloo R, Gandhi Babu DB, Jonhson NW. Impact of oral potentially malignant disorders on quality of life. *J Oral Pathol Med.* 2018 Jan;47(1):60-5.
68. Anitua E, Piñas L, Alkhraisat MH. Histopathological features of oral lichen planus and its response to corticosteroid therapy: a retrospective study. *Medicine.* 2019 Dec;98(51):e18321.
69. Ezzatt OM, Helmy IM. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. *Clin Oral Invest.* 2019 Feb;23(2):947-56.
70. Siponen M, Huuskonen L, Kallio-Pulkinen S, Nieminen P, Salo T. Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial. *Oral Diseases.* 2017;23:660-8.
71. Nisa, SU, Saggu, TK. To estimate the efficacy of 0.1% tacrolimus with Colgate Oraguard-B paste for the treatment of patients with symptomatic oral lichen planus. *Ind J Dent.* 2016 March;7(1):23-7.
72. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Ossama A, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017 Dec;28(8):684-96.
73. Kunz M, Urosevic-Maiwald M, Goldinger SM, Frauchiger AL, Dreier J, Belloni B, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus--results of a prospective pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Feb;30(2):293-8.
74. Nair GR, Naidu GS, Jain S, Nagi R, Makkad RS, Jha A. clinical effectiveness of aloe vera in the management of oral mucosal diseases- a systematic review. *J Clin Diagn Res.* 2016 Aug;10(8):ZE01-Z7.
75. Mansourian A, Monem-Heravi F, Saheb-Jamee M, Esfehiani M, Khalilzadeh O, Momen-Beitollahi J. *Am J Med Sci.* 2011;342(6):447-51.

76. López-Jornet P, Aznar-Cayuela C. Efficacy of topical chamomile management vs. placebo in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Oct;30(10):1783-6.
77. Gursoy H, Ozcakil-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clin Oral Investig.* 2013;17:113-1125.
78. Al-Maweri SA, Ashraf S, Kalakonda B, Halboub E, Petro W, Alaizari A. Photodynamic therapy for symptomatic oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2018 Apr;47(4):326-32.
79. Mostafa D, Moussa E, Alnouaem M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. *Fotodiagnóstico Photodyn Ther.* 2017 Sept;19:56-66.
80. Ferri EP, Gallo CB, Abboud CS, Yanaguizawa WH, Horliana ACRT, Silva DFTD, et al. Efficacy of photobiomodulation on oral lichen planus: a protocol study for a double-blind, randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2018;9(10):e024083.
81. Mirza S, Rehman N, Alrahla A, Alami WR, Vohra F. Efficacy of photodynamic therapy and low level laser therapy against steroid therapy in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Fotodiagnóstico Photodyn Ther.* 2018 Mar; 21:404-8.
82. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozonioterapia em medicina e odontologia. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:75-84.
83. Ozdemir H, Toker H, Balçı H, Ozer H. Efeito da terapia com ozônio na cicatrização autógena de enxertos ósseos em defeitos calvares: um estudo histológico e histométrico em ratos. *J Periodontal Res.* 2013;48:722-6.
84. Kazancioglu HO, Erisen M. comparison of low-level laser therapy versus ozone therapy in the treatment of oral lichen planus. *Ann Dermatol.* 2015 Oct;27(5):485-91.
85. Mostafa, B.; Zakaria, M. Evaluation of combined topical ozone and steroid therapy in management of oral lichen planus. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(5):879-84.
86. Shavit E, Hagen K, Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000 Faculty Res.* 2020 Mar 24;9: Rev-206.
87. Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int.* 2014;11:1-7.
88. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):796-800, June.

89. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn*. 1993;197(4):255-67.
90. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239-57.
91. Nogueira PA, Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis. *Int J Dermatol*. 2015;54:1005-10.
92. Gopalakrishnan A, Balan A, Kumar NR, Haris PS, Bindu P. Malignant potential of oral lichen planus an analysis of literature over the past 20 years. *Int J Appl Dent Sci*. 2016;2:1-5.
93. Bagán-Sebastián JV, Aguirre-Urizar JM, Milián-Masanet A, PeñarrochaDiago M, García-Pola Vallejo MJ. [A morphometric study of 74 cases of oral lichen planus.] *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1991; 92:265-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Ficha morfológica aplicada para coleta de dados.



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



Título da pesquisa: Líquen Plano Oral: associação entre os subtipos clínicos e características histomorfométricas.

Data: LÂMINA:	AREA 1	AREA 2	AREA 3	Média
Ceratose				
Acantose				
Infiltrado inflamatório subepitelial				
Faixa de Infiltrado Inflamatório				
Projeções Papilares				
Dentes em serra				
Degeneração da camada basal				
Corpos de Civatte				

APÊNDICE B – Ficha morfométrica aplicada para coleta de dados.



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



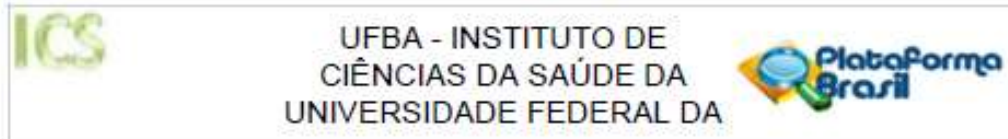
Título da pesquisa: Líquen Plano Oral: associação entre os subtipos clínicos e características histomorfométricas.

ANALISE MORFOMETRICA DE LIQUEN PLANO ORAL

CORTE HISTOLÓGICO:	AREA 1	AREA 2	AREA 3
	Medida μm .	Medida μm .	Medida μm .
	Data:	Data:	Data:
Distância da camada basal à superfície epitelial	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Distância do ápice da crista epitelial à superfície epitelial	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Largura da crista epitelial	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Distância entre as cristas epiteliais	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Espessura da faixa de infiltrado	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Espessura da <u>ceratina</u>	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			
Extensão e profundidade da úlcera	-----	-----	-----
1º ponto			
2º ponto			
3º ponto			
Média			

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do CEP – ICS /UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LÍQUEN PLANO ORAL: CORRELAÇÃO ENTRE A SEVERIDADE CLÍNICA E CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS

Pesquisador: Gabriela Botelho Martins

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88584518.2.0000.5662

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.659.387

Apresentação do Projeto:

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica que acomete a cavidade oral e as superfícies mucocutâneas, e cujo diagnóstico é clínico-histopatológico. Existem diversas formas de apresentação clínica da doença, entre elas as formas reticular e erosiva, mais conhecidas. A Organização Mundial da Saúde classifica o LPO com uma condição potencialmente maligna, podendo o processo de malignização ocorrer em 1% dos casos. Entre os critérios histológicos estabelecidos para diagnóstico do LPO estão a presença da degeneração da camada basal epitelial e a presença de uma faixa subepitelial de infiltrado inflamatório. Todavia, estes não são suficientes para determinar a severidade da doença e sua evolução clínica. Assim, o objetivo deste estudo será verificar a correlação entre a severidade dos aspectos clínicos e características histomorfométricas nas lesões de LPO. 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.

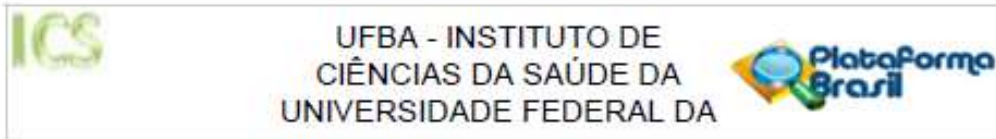
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a correlação entre a severidade dos aspectos clínicos e achados histomorfométricos nas lesões de líquen plano oral.

Objetivo Secundário:

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-902
Telefone: (71)3283-8951 **E-mail:** cep.ics@outlook.com



Continuação do Parecer: 2.659.387

- 1) Descrever os aspectos histológicos do líquen plano oral na amostra estudada
- 2) Descrever os aspectos histomorfométricos do líquen plano oral na amostra estudada; 3) Correlacionar os achados histomorfométricos com os aspectos clínicos do líquen plano oral.
- 4) Verificar se há variações nos aspectos histomorfométricos em um mesmo grupo clínico de lesões de LPO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos inerentes a esta pesquisa são mínimos se referem à 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 avaliará os dados e coletará as informações necessárias dos laudos, a partir daí identificando os indivíduos por registro numérico.

Benefícios:

O conhecimento de aspectos diferenciados observados através da histomorfometria para cada tipo clínico do LPO, bem como a identificação das lesões por seus aspectos histológicos como sendo mais potencialmente agressiva pode sugerir abordagens diferenciadas nos pacientes, incluindo a realização de procedimentos de biópsias para todas as formas clínicas, 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:

Estudo que será realizado a partir dos dados obtidos de laudos histológicos e material biopsiado (lâminas histológicas) de pacientes com Líquen Plano Oral (LPO), arquivados no Laboratório de Patologia Oral do Curso da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Será utilizada uma amostra não probabilística de conveniência onde serão incluídos todos os casos biopsiados e diagnosticados como LPO nos últimos cinco anos e arquivados no Referido laboratório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos foram apresentados.

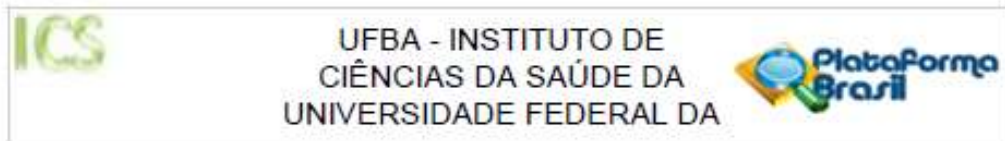
Recomendações:

Apresentar Relatórios. Promover a devolutiva dos resultados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os princípios éticos e bioéticos foram contemplados. Opino pela Aprovação.

Endereço: Miguel Calmon
 Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cep.ics@outlook.com



Continuação do Parecer: 2.659.387

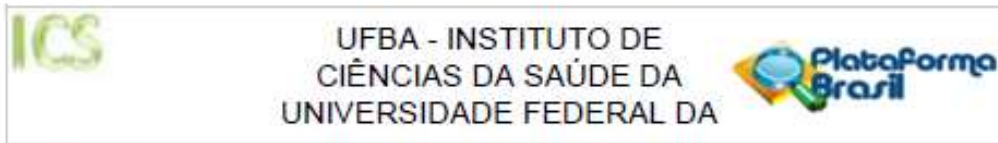
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde (CEP ICS), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP ICS de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em a cada seis meses e ao término do estudo. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1101384.pdf	27/03/2018 15:58:09		Aceito
Outros	Confidencialidade.PDF	27/03/2018 15:57:19	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	FICHADEAVALIACAOPROJETOLPO.pdf	27/03/2018 15:56:04	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Equipe.pdf	27/03/2018 15:47:06	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Termodeusodeprontuarios.pdf	27/03/2018 15:45:15	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Cartaencaminhamento.pdf	27/03/2018 15:43:54	Gabriela Botelho Martins	Aceito

Endereço: Miguel Calmon
 Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cep.ics@outlook.com



Continuação do Parecer: 2.659.387

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartaanuencia.pdf	27/03/2018 15:43:31	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termoresponsabilidade.pdf	27/03/2018 15:42:53	Gabriela Botelho Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.PDF	27/03/2018 15:41:58	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOLPO.pdf	27/03/2018 15:41:04	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoLPO.PDF	27/03/2018 15:40:25	Gabriela Botelho Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

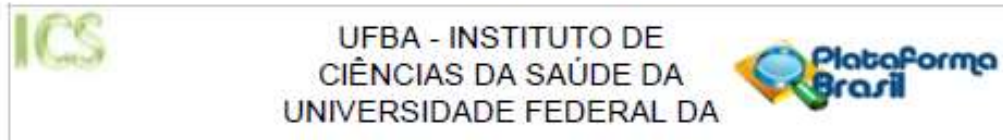
Não

SALVADOR, 17 de Maio de 2018

Assinado por:
Antônio Fernando Pereira Falcão
 (Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon
 Bairro: Vale do Canela CEP: 40.110-902
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3283-8951 E-mail: cep.ics@outlook.com

ANEXO B – Parecer do CEP – ICS/UFBA: Emenda



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: LÍQUEN PLANO ORAL: CORRELAÇÃO ENTRE A SEVERIDADE CLÍNICA E CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS

Pesquisador: Gabriela Botelho Martins

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 88584518.2.0000.5662

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.189.848

Apresentação do Projeto:

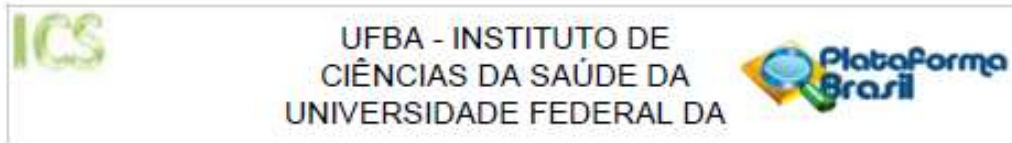
"O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória (sic) crônica que acomete a cavidade oral e as superfícies mucocutâneas, e cujo diagnóstico é clínico-histopatológico. Existem diversas formas de apresentação clínica da doença, entre elas as formas reticular e erosiva, mais conhecidas. A Organização Mundial da Saúde classifica o LPO com uma condição potencialmente maligna, podendo o processo de malignização ocorrer em 1% dos casos. Entre os critérios histológicos estabelecidos para diagnóstico do LPO estão a presença da degeneração da camada basal epitelial e a presença de uma faixa subepitelial de infiltrado inflamatório. Todavia, estes não são suficientes para determinar a severidade da doença e sua evolução clínica. Assim, o objetivo deste estudo será verificar a correlação entre a severidade dos aspectos clínicos e características histomorfométricas nas lesões de LPO. 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:

Objetivo Primário:

- "Verificar a correlação entre a severidade dos aspectos clínicos e achados histomorfométricos

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



Continuação do Parecer 3.189.946

nas lesões de líquen plano oral."

Objetivos Secundários:

- "1) Descrever os aspectos histológicos do líquen plano oral na amostra estudada;
- 2) Descrever os aspectos histomorfométricos do líquen plano oral na amostra estudada;
- 3) Correlacionar os achados histomorfométricos com os aspectos clínicos do líquen plano oral.
- 4) Verificar se há variações nos aspectos histomorfométricos em um mesmo grupo clínico de lesões de LPO."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

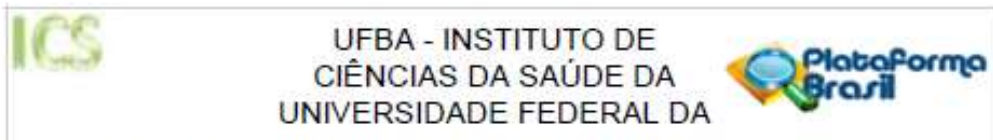
Riscos:

"Os riscos inerentes a esta pesquisa são mínimos se referem à 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 avaliará os dados e coletará as informações necessárias dos laudos, a partir daí identificando os indivíduos por registro numérico."

Benefícios:

"O conhecimento de aspectos diferenciados observados através da histomorfometria para cada tipo clínico do LPO, bem como a identificação das lesões por seus aspectos histológicos como sendo mais potencialmente agressiva pode sugerir abordagens diferenciadas nos pacientes, incluindo a realização de procedimentos de biópsias para todas as formas clínicas, 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."

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: 3.189.846

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora principal solicita, nesta emenda, a inclusão do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) como local de coleta de dados, assim como equipe de pesquisadores colaboradores na instituição citada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta termo de anuência do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), assinado pela sua coordenadora, Profa. Tarsila de Carvalho Freitas Ramos, assim como a descrição da equipe detalhada modificada, com a inclusão das pesquisadoras colaboradoras Tarsila de Carvalho Freitas Ramos, Valéria Souza Freitas e da assistente de pesquisa Alessandra Laís Pinho Valente Pires.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

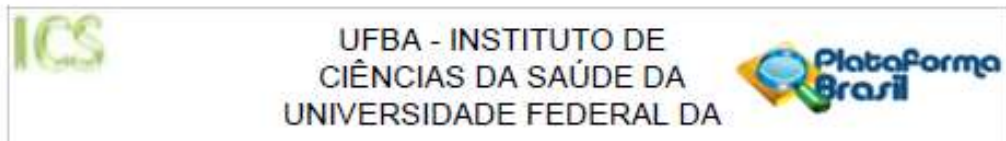
Em acordo com as normas de ética em pesquisa, o CEP-ICS é de parecer favorável à solicitação da pesquisadora principal apresentada nesta emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_127844_3_E1.pdf	25/02/2019 23:09:03		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CartadeAnuenciaModificada.pdf	25/02/2019 23:06:38	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	EquipeDetalhadaModificada.pdf	25/02/2019 23:01:10	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Outros	CartadeEncaminhamentodeEmenda.pdf	25/02/2019 22:50:03	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito

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: 3.189.846

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompletoModificadoLPO.pdf	25/02/2019 22:48:28	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Outros	CartaemendaCompleta.pdf	12/01/2019 11:31:39	ANA CARLA BARLETTA SANCHES	Aceito
Outros	Confidencialidade.PDF	27/03/2018 15:57:19	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	FICHADEAVALIACAOPROJETOLPO.pdf	27/03/2018 15:56:04	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Equipe.pdf	27/03/2018 15:47:06	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Termodeusodeprontuarios.pdf	27/03/2018 15:45:15	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Outros	Cartaencaminhamento.pdf	27/03/2018 15:43:54	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Cartaanuencia.pdf	27/03/2018 15:43:31	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termoresponsabilidade.pdf	27/03/2018 15:42:53	Gabriela Botelho Martins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.PDF	27/03/2018 15:41:58	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOLPO.pdf	27/03/2018 15:41:04	Gabriela Botelho Martins	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoLPO.PDF	27/03/2018 15:40:25	Gabriela Botelho Martins	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 11 de Março de 2019

Assinado por:
Maria Lúcia Vaz Masson
 (Coordenador(a))

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

ANEXO C – Carta de Anuência do Laboratório de Anatomia Patológica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

Carta de Anuência

DECLARAÇÃO

Eu "Silvia Regina de Almeida Reis", na qualidade de responsável pelo(a) "Laboratório de Patologia Oral da Escola Bahiana de Medicina e Saúde pública", autorizo a realização da pesquisa intitulada "Líquen Plano Oral: Correlação entre severidade clínica e características histomorfológicas" a ser conduzida sob a responsabilidade da pesquisadora "Gabriela Botelho Martins"; 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 para a referida pesquisa.

Salvador, 16 de março de 2018.



Prof. Dra. Silvia Regina Reis



ANEXO D – Carta de Anuência do Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

DEPARTAMENTO DE SAÚDE

NÚCLEO DE CÂNCER ORAL

Carta de Anuência

DECLARAÇÃO

Eu "Tarsila de Carvalho Freitas Ramos", na qualidade de Coordenadora do "Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Estadual de Feira de Santana", autorizo a realização da pesquisa intitulada "Liquen Plano Oral: Correlação entre severidade clínica e características histomorfológicas" a ser conduzida sob a responsabilidade do pesquisador "Gabriela Botelho Martins"; 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.

Salvador, 26 de Setembro de 2018.

ASSINATURA

(carimbo da Instituição)

Prof. Ms. Tarsila C. F. Ramos
Patologia Oral-UEFS

ANEXO E – 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		
<p>Declaro para os devidos fins que o Laboratório de Bioquímica Oral está de acordo com a execução do projeto "Liquen Plano Oral: Correlação entre a severidade clínica e características histopatológicas", coordenado pela professora Dra. Gabriela Botelho Martins e que está sendo desenvolvido por Ana Carla Barletta Sanches e assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa nesta Instituição durante a realização da mesma.</p> <p>Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante do presente projeto de pesquisa, e de seu compromisso dispor de infraestrutura necessária para a execução do mesmo, cumprindo as Resoluções Éticas, em especial a Resolução 466/2012 do CNS.</p>		
<p>Elisângela Campos</p>  <hr style="width: 25%; margin-left: auto; margin-right: 0;"/>		
<p>Profa. Adjunta 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</p>		
<p>Laboratório de Bioquímica Oral/ Sala 400 – Instituto de Ciências da Saúde da UFBA Av. Reitor Miguel Calmon, s/n – Vale do Canela, Campus do Canela, Tel. (71) 3283-8891 - CEP: 40160-100 – Salvador – Bahia – Brasil</p>		