ANA PATRICIA CARNEIRO GONÇALVES BEZERRA

**Análise histopatológica de lesões leucoqueratósicas da mucosa oral avaliadas
pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal
reflectante**

São Paulo

2014

ANA PATRICIA CARNEIRO GONÇALVES BEZERRA

**Análise histopatológica de lesões leucoqueratósicas da mucosa oral avaliadas
pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal
reflectante**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Patologia e Estomatologia Básica e Aplicada

Orientador: Profa. Dra. Andréa Lusvarghi Witzel

São Paulo

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Bezerra, Ana Patricia Carneiro Gonçalves.

Análise histopatológica de lesões leucoqueratósicas da mucosa oral avaliadas pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal reflectante / Ana Patricia Carneiro Gonçalves Bezerra; orientadora Andréa Lusvarghi Witzel. -- São Paulo, 2014.

206 p. : il. : fig. , tab. , quad. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Patologia e Estomatologia Básica e Aplicada. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Leucoplasia bucal. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Odontodisplasia. 4. Epitélio bucal - Patologia. 5. Diagnóstico bucal. I. Witzel, Andréa Lusvarghi. II. Título.

Bezerra APCG. Análise histopatológica de lesões leucoqueratósicas da mucosa oral avaliadas pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal reflectante. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em: / /2014

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

“Durante toda a minha caminhada, muitas vezes
seus sonhos foram substituídos pelos meus.
Vocês não foram pais, mais amigos e companheiros,
mesmo nas horas em que as idéias pareciam distantes e inatingíveis
e o estudo, um fardo pesado demais.
Incontáveis foram as vezes que meu cansaço e preocupação foram compartilhados
por vocês, numa união que me incentivava a prosseguir.
Hoje, dou-lhes o sorriso que trago em meu rosto.
O sorriso do trabalho, da luta, do carinho, da crença e da esperança.
Procurro entre as palavras aquela que gostaria que seus corações ouvissem do meu,
e só encontro uma, simples e sincera: obrigada!”
Autor desconhecido

À vocês, Gláucio e Magnólia, meus pais, que amo muito, desejo tudo de bom que
tenho em meu coração.
Agradeço por serem meus exemplos de luta, de conquista, de compreensão, apoio
e, acima de tudo, amor.
Meu amor, minha gratidão e todos os momentos de minha história eu dedico à
vocês.

“Vossos filhos não são vossos filhos.
São os filhos e as filhas da ânsia da vida por si mesma.
Vêm através de vós, mas não de vós.
E embora vivam convosco, não vos pertencem.
Podeis outorgar-lhes vosso amor, mas não vossos pensamentos,
Porque eles têm seus próprios pensamentos.
Podeis abrigar seus corpos, mas não suas almas;
Pois suas almas moram na mansão do amanhã,
Que vós não podeis visitar nem mesmo em sonho.
Podeis esforçar-vos por ser como eles, mas não procureis fazê-los como vós,
Porque a vida não anda para trás e não se demora com os dias passados.
Vós sois os arcos dos quais vossos filhos são arremessados como flechas vivas.
O arqueiro mira o alvo na senda do infinito e vos estica com toda a sua força
Para que suas flechas se projetem, rápidas e para longe.
Que vosso encurvamento na mão do arqueiro seja vossa alegria:
Pois assim como ele ama a flecha que voa,
Ama também o arco que permanece estável.”

Gibran Khalil Gibran

À você, Gabriel, meu filho amado, agradeço por ter sido meu amigo e companheiro de todas as horas.

Agradeço pelo carinho, pelos conselhos e acima de tudo, pela sinceridade.

Saiba que estarei sempre ao seu lado lhe encorajando a seguir em frente e ser um grande homem.

É por você que TUDO vale a pena!

“Há certas horas, em que não precisamos de um Amor...
Não precisamos da paixão desmedida...
Não queremos beijo na boca...
E nem corpos a se encontrar na maciez de uma cama...
Há certas horas, que só queremos a mão no ombro, o abraço apertado ou mesmo o
estar ali, quietinho, ao lado...
Sem nada dizer...
Há certas horas, quando sentimos que estamos pra chorar, que desejamos uma
presença amiga, a nos ouvir paciente, a brincar com a gente, a nos fazer sorrir...
Alguém que ria de nossas piadas sem graça...
Que ache nossas tristezas as maiores do mundo...
Que nos teça elogios sem fim...
E que apesar de todas essas mentiras úteis, nos seja de uma sinceridade
inquestionável...
Que nos mande calar a boca ou nos evite um gesto impensado...
Alguém que nos possa dizer:
Acho que você está errado, mas estou do seu lado...
Ou alguém que apenas diga:
Sou seu amor! E estou Aqui!”
William Shakespeare

A você, Elthon, meu amor, pelo companheirismo, paciência e carinho. Por estar ao meu lado nos momentos que mais precisei sem cobranças, apenas estando.

“Irmãos são aqueles que entendem os nossos pensamentos e sentimentos,
mesmo quando não nos expressamos através de palavras.
São aqueles cuja companhia é suficiente para que se estabeleça
logo um perfeito entrosamento de almas.
São aqueles que aumentam a nossa capacidade, unindo a sua à nossa,
e possibilitando-nos realizar coisas que nós próprios julgamos
impossíveis de realizar.”
Autor desconhecido

Aos meus irmãos, Thereza e Gláucio, meus melhores amigos, por estarem sempre
ao meu lado nos momentos de alegria e de tristeza, por serem os responsáveis pela
minha força e perseverança.

Acreditem que podem contar com meu amor e gratidão por toda a minha vida.

Aos meus meio irmãos, Camila e Fernando, por também estarem sempre presentes
e já fazerem parte desta família

E ao meu querido sobrinho e afilhado, João Vitor, pelo sorriso e pela alegria que traz
a todos nós.

“Família, família
Cachorro, gato, galinha
Família, família
Vive junto todo dia
Nunca perde essa mania”

Titãs

À minha tia, Magda, pelo exemplo de trabalho, dedicação e perseverança.

Às minhas primas, Clara e Dulce, pela presença sempre. Vocês também são muito importantes.

No período do meu doutorado, inúmeras dificuldades se fizeram presentes e me fizeram repensar vários aspectos da minha vida, e o apoio de vocês, me colocou novamente em pé e me segurou com uma força enorme. O amor de vocês, a minha família que me orgulha tanto, é impreterivelmente a maior e mais bela dádiva que tenho.

“Mestre,
É aquele que caminha com o tempo,
propondo paz, fazendo comunhão,
despertando sabedoria.
Mestre é aquele que estende a mão,
inicia o diálogo e encaminha
para a aventura da vida.
Não é o que ensina fórmulas, regras,
raciocínios, mas o que questiona
e desperta para a realidade.
Não é aquele que dá de seu saber,
mas aquele que faz germinar
o saber do discípulo.
Mestre é você, meu professor amigo
que me compreende, me estimula,
me comunica e me enriquece com
sua presença, seu saber e sua ternura.
Eu serei sempre um seu discípulo
na escola da vida.
Obrigado, professor”
N.Maccari

À Profa Andréa Lusvarghi Witzel, minha orientadora, pelo incentivo, apoio e carinho com que me ajudou a alcançar meus objetivos. Se sou estomatologista, digo com orgulho que devo a você. Você que acreditou e confiou na minha capacidade.

À Profa. Silvia Vanessa Lourenço, minha orientadora por consideração, pela prontidão em todos os momentos de dúvidas e de trabalho. Pela confiança e pela oportunidade dada para que eu pudesse frequentar o Ambulatório de Estomatologia e Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Por todo seu conhecimento compartilhado, pelo carinho e pelo exemplo de pessoa e profissional. Obrigada!

AGRADECIMENTOS

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram,
mas na intensidade com que acontecem.
Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis
e pessoas incomparáveis.”

Fernando Pessoa

A Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, na pessoa do Prof. Dr. Waldyr Jorge.

A Presidente da Comissão de Pós Graduação da FOU SP Profa Dra. Marcia Martins Marques.

Aos professores da Disciplina de Estomatologia Clínica Prof. Dr. Dante Antonio Migliari, Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior, Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves, Prof. Dr. Fernando Ricardo Xavier da Silveira, Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya e Profa. Dra. Camila de Barros Gallo por todos os momentos de aprendizado proporcionado, cada um a sua maneira.

Aos professores da Disciplina de Patologia Bucal Prof. Dr. Fábio Daumas Nunes, Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini, Profa. Dra. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa, Prof. Dr. Décio dos Santos Pinto Júnior, Profa. Dra. Marília Trierveiler Martins, Profa. Dra. Andrea Mantesso Pobocik e Profa. Dra. Karem Lopez Ortega pelos conhecimentos compartilhados.

Aos professores Prof. Dr. Gerson de Arruda Correa, Prof. Dr. Roberto Nobuaki Yamada e Prof. Dr. Ivo Contin, eternos mestres e exemplos nesta minha caminhada acadêmica.

Aos funcionários da Disciplina de Estomatologia Clínica Nina e, em especial, Laerte. O apoio a cada dia, cada dificuldade e cada alegria compartilhada e a ajuda efetiva na busca dos pacientes e nas manhãs de atendimento. Obrigada!

As funcionárias da Disciplina de Patologia Nair, Néia e Zilda pelo carinho e pelo cuidado com todos os pós graduandos.

As alunas de iniciação científica Claudia Monteiro Orellana, Gabriela da Silva Miranda, Janise Solange Fortes Gomes por compartilhar comigo as dificuldades e dúvidas deste trabalho, pelo auxílio no piloto deste e, acima de tudo, pelas pessoas que são.

Aos grandes amigos irmãos que fiz ao longo destes anos e que não citarei nomes para não ser traída pela minha memória. Vocês foram muito importantes nesta caminhada!

A todos os colegas de pós graduação com quem convivi muito ou pouco mas que fizeram parte deste momento da minha vida.

A amiga Sheyla B Bologna pelo grande auxílio na análise das biópsias dos pacientes. Pelo carinho, pela prontidão e por toda ajuda.

A amiga Thais Borguezan por todos os momentos de aprendizado juntas na faculdade e no hospital.

Aos funcionários da clínica, Adauto, Evelyn, Silvia e Sula pela disposição em ajudar sempre que preciso.

A bibliotecária Vânia, pela dedicação e carinho com que corrigiu este trabalho.

Aos pacientes, que possibilitaram a realização deste trabalho, pelo espaço que me deram em suas vidas para poder aprender e, saibam que vocês fazem parte da minha vida também. Com vocês aprendi muito, não apenas cientificamente mas também como pessoa.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr Marcello Menta Simonsen Nico, pelos ensinamentos, pelo apoio e pela oportunidade de frequentar o Ambulatório de Estomatologia Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A Profa. Dra Miriam Nacagami Sotto, responsável pelo Laboratório de Dermatopatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo onde todas as amostras desta pesquisa foram avaliadas e diagnosticadas. Pela dedicação, prontidão e sugestões.

“Dizem que a vida é para quem sabe viver, mas ninguém nasce pronto. A vida é para quem é corajoso o suficiente para se arriscar e humilde o bastante para aprender.”

—Clarice Lispector

RESUMO

Bezerra APCG. Análise histopatológica de lesões leucoqueratósicas orais identificadas e avaliadas pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal reflectante [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

O câncer de mucosa oral é um problema de saúde pública, com maior incidência em homens acima de 50 anos. Uma das manifestações clínicas mais precoces do câncer da mucosa oral são as lesões leucoqueratósicas. O aspecto clínico não homogêneo e o tamanho maior de 200mm², em mucosa não queratinizada como a do assoalho da boca e ventre da língua, são aspectos que implicam na possibilidade de evolução da lesão. A dificuldade do diagnóstico das lesões precoces está na seleção do local a ser biopsiado principalmente frente a lesões extensas e heterogêneas. O objetivo desta pesquisa é avaliar se a utilização do exame clínico juntamente com os métodos auxiliares de diagnóstico das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral (VELscope®, Azul de toluidina e Solução de lugol) contribui para uma maior precisão do diagnóstico de displasias nestas lesões quando comparado ao histopatológico. E, identificar os padrões morfológicos destas lesões quando avaliadas por meio da microscopia confocal reflectante. Foram selecionados 30 pacientes, maiores de 18 anos, portadores de lesão clínica compatível com leucoplasia oral triados no ambulatório da disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo e que precisavam ser submetidos à biópsia para o estabelecimento do diagnóstico final. Foram realizados os testes de Azul de Toluidina, Solução de Lugol, VELscope®, microscopia confocal reflectante e posteriormente, a biópsia incisiva para obtenção do diagnóstico final. Os pacientes incluídos possuíam média de idade 60,66 anos, sendo 70% (21/30) do gênero feminino e 30% (9/30) do gênero masculino. O tabagismo foi relatado por 16,7% (5/30) dos pacientes, sendo 60% (3/5) homens. A associação do tabagismo e etilismo foi relatada em 10% (3/30) dos pacientes, o tabagismo isoladamente por 6,6% (2/30) e o de etilismo por 3,3%(1/30). A associação dos hábitos e o etilismo isolado foram relatados somente por homens. Enquanto que o hábito de tabagismo isolado foi relatado somente por mulheres. Com o uso do VELscope® todas as

lesões apresentaram perda da fluorescência tecidual sendo, portanto todas positivas para este método. Com a Solução de Lugol, 100% das lesões não coraram, sendo portanto positivas para este método. O exame histopatológico permitiu o diagnóstico de 30% (9/30) casos de carcinoma epidermoide, 10% (3/30) de neoplasia intraepitelial, 20% (6/30) de líquen plano oral e 40% (12/30) de líquen simple crônico oral. Para o uso do VELscope® e do Lugol foi observada uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 50%. Para o Azul de Toluidina foi observada uma sensibilidade de 63,15%- 66,66% e especificidade de 75,67%-82,35%. Na Microscopia Confocal Reflectante foram definidos padrões para os quatro diferentes diagnósticos observados. Os métodos auxiliares de diagnóstico por cromoscopia e fluorescência de mucosa se mostraram eficientes no auxílio da delimitação da extensão da lesão e a Microscopia Confocal Reflectante permitiu a visualização de padrões morfológicos das lesões brancas de forma não invasiva. A utilização da Microscopia Confocal Reflectante permitiu também a determinação de padrões morfológicos para o carcinoma epidermoide, a neoplasia intraepitelial, o líquen plano oral e o líquen simples crônico oral e se mostrou eficiente quando comparada ao exame histopatológico.

Palavras-chave: Leucoplasia. VELscope®. Azul de toluidina. Lugol. Microscopia confocal reflectante. Displasia epitelial. Carcinoma epidermoide.

ABSTRACT

Bezerra APCG. Histological analysis identified and assessed by tests of luminescence, chromoendoscopy and confocal reflectance leukokeratosis lesions [thesis] São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014. Versão Corrigida.

Cancer of the oral mucosa is a public health problem, with higher incidence in men above 50 years. One of the earliest manifestations of cancer of the oral mucosa lesions are leukokeratosis. The inhomogeneous clinical aspect and the larger size of 200mm² in non-keratinized mucosa as the floor of the mouth and constipation of the tongue, are aspects that imply the possibility of evolution of the lesion. The difficulty of diagnosis of early lesions is in the selection of the site to be biopsied primarily against large and heterogeneous lesions. The objective of this research is to evaluate the use of clinical examination along with diagnostic aids leucoqueratósica of oral lesions (VELscope ®, Toluidine blue and Lugol solution) methods contributes to greater accuracy of diagnosis of dysplasia in these lesions when compared the histopathological. And identify the morphological patterns of these lesions when evaluated by reflectance confocal microscopy. 30 patients older than 18 years, with clinical lesion compatible with oral leukoplakia screened in the outpatient discipline of Clinical Dentistry, Faculty of Dentistry, University of São Paulo and that needed to be biopsied to establish the final diagnosis were selected. Tests toluidine blue, Lugol's solution, VELscope ®, reflectance confocal microscopy (RCM) and subsequently, incisional biopsy to obtain the final diagnosis were performed. Patients enrolled had a mean age 60.66 years, 70% (21/30) were female and 30% (9/30) were male. Smoking was reported by 16.7% (5/30) of patients, 60% (3/5) homens. A association of smoking and alcohol use was reported in 10% (3/30) of patients, smoking alone by 6.6% (2/30) and of alcoholism by 3.3% (1/30). The association of habits and alcoholism alone were reported by men only. While the habit of smoking alone was reported by women only. Using the VELscope ® all lesions showed loss of tissue fluorescence, so being all positive for this method. With Lugol's solution, 100% of the lesions did not stain, thus being positive for this method. Histopathological examination allowed the diagnosis of 30% (9/30) cases of squamous cell carcinoma,

10% (3/30) of intraepithelial neoplasia, 20% (6/30) of oral lichen planus and 40% (12/30) chronic oral lichen simple. For the use of Lugol VELscope® and a sensitivity of 100% and a specificity of 50% was observed for the toluidine blue a sensitivity of 63.15%- 66.66% was observed and a specificity of 75.67% - 82.35%. Confocal Microscopy In reflective patterns observed for the four different diagnoses were defined. Auxiliary diagnostic methods chromoscopy and fluorescence mucosa were effective in aiding the delimitation of the extent of injury and Reflectance Confocal Microscopy allowed the visualization of morphological patterns of white lesions noninvasively. Use the Reflectance Confocal Microscopy also allowed the determination of morphological patterns to epidermoid carcinoma, intraepithelial neoplasia, oral lichen planus and lichen simplex chronic oral and proved efficient when compared to histopathology.

Keywords: Leukoplakia. VEL Scope®. Toluidin Blue. Lugol. Reflectance Confocal Microscopy. Dysplasia. Epidermoid Carcinoma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Diagrama dos principais fatores de risco para o carcinoma epidermoide oral (adaptado de Scully; Bagan, 2009).....	31
Figura 2.2 - Tecnologia da microscopia confocal reflectante (Calzavara-Pinton et al., 2008).....	51
Figura 5.1 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo gênero.....	68
Figura 5.2 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo a faixa etária.....	68
Figura 5.3 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo etnia.....	69
Figura 5.4 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo a presença dos hábitos do tabagismo, etilismo, associação tabagismo e etilismo e nenhum destes.....	69
Figura 5.5 - Representação gráfica da distribuição dos pacientes de acordo com o número de lesões que estes apresentam.....	70
Figura 5.6 - Aspecto de placa leucoqueratósica em em borda lateral de língua com o auxílio do VELscope®.....	71
Figura 5.7 - Aspecto da mucosa oral da borda lateral de língua com o auxílio do VELscope®.....	71
Figura 5.8 – Aspecto de placa leucoqueratósica em borda lateral de língua após aplicação do Corante Azul de Toluidina 1%. Nota-se positividade a este corante.....	73
Figura 5.9 - Aspecto de placa leucoqueratósica em assoalho bucal após aplicação do Corante Solução de Lugol a 3%	73

Figura 5.10 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico histopatológico	74
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 2.1 - Aspectos observados a MCR da mucosa labial normal (White et al.,1999)	53
Quadro 2.2 - Aspectos observados a MCR da mucosa lingual normal (White et al.,1999)	53
Quadro 2.3 - Aspectos da mucosa oral normal por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)	54
Quadro 2.4 - Aspectos da mucosa oral de usuários de noz betel por meio da MCR (Anuthama et al.,2010).....	55
Quadro 2.5 - Aspectos da fibrose submucosa oral por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)	55
Quadro 2.6 - Aspectos da leucoplasia por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)	55
Quadro 2.7 - Aspectos do carcinoma epidermoide por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)	56
Quadro 2.8 - Aspectos do penfigoide das membranas mucosas, pênfigo vulgar e líquen plano oral por meio da MCR (adaptado de Alessi et al., 2013)	57
Quadro 4.1 - Critérios considerados no exame de MCR (Rishpon et al., 2009).....	66
Quadro 5.1 - Principais aspectos observados na MCR para o Carcinoma epidermoide	168
Quadro 5.2 - Principais aspectos observados na MCR para a Neoplasia Intraepitelial.....	169
Quadro 5.3 - Principais aspectos observados no Líquen Plano Oral	169
Quadro 5.4 - Principais aspectos observados no Líquen Simples Crônico Oral	170

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Distribuição das lesões de acordo com gênero, idade, hábito, número de lesões e aspecto clínico	70
Tabela 5.2 - Distribuição dos pacientes de acordo com os aspectos gênero, idade média e efetividade do Corante Azul de Toluidina a 1%, segundo o Avaliador1	72
Tabela 5.3 - Distribuição dos pacientes de acordo com os aspectos gênero, idade média e efetividade do Corante Azul de Toluidina a 1%, segundo o Avaliador 2	72
Tabela 5.4 - Distribuição dos pacientes de acordo com gênero, idade, hábito e diagnóstico histopatológico	75
Tabela 5.5 - Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o VELscope®	166
Tabela 5.6 - Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o Corante Azul do Toluidina a 1% (Avaliador 1)	167
Tabela 5.7 - Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o Corante Azul do Toluidina (Avaliador 2)	167
Tabela 5.8 - Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o Corante Solução de Lugol a 3%	167

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

E	Etilismo
F+	Falso Positivo
F-	Falso Negativo
HPV	Papiloma vírus humano
LBA	Laboratório Buenos Ayres situada a Rua Sergipe, 120 - Consolação, CEP: 01243-000, São Paulo, SP, Brasil potencial de corrosão
MCR	Microscopia Confocal Reflectante
µm	micrômetro
ml	mililitro
mm	milímetro
mW	Megawatt
Nm	nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
T	Tabagismo
V+	Verdadeiro Positivo
V-	Verdadeiro Negativo
VELscope®	Visually Enhanced Lesion Scope
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO DA LITERATURA	29
2.1 Câncer da Mucosa Oral.....	29
2.2 Lesões Precoces	34
2.3 Lesões Leucoqueratósicas	37
2.4 Diagnóstico.....	42
2.4.1 Corante azul de toluidina.....	45
2.4.2 VELscope®	48
2.4.3 Solução de lugol.....	49
2.4.4 Microscopia Confocal Reflectante	51
3 PROPOSIÇÃO	59
3.1 Objetivo principal.....	59
3.2 Objetivos específicos	59
4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS	60
4.1 Casuística	60
4.2 Método.....	60
4.2.1 Exame clínico	60
4.2.2 VELscope®	61
4.2.3 Azul de toluidina	61
4.2.4 Solução de lugol.....	62
4.2.5 Microscopia confocal reflectante	62
4.2.6 Biópsia incisional	63
4.2.7 Avaliação anatomopatológica das peças	63
4.2.8 Avaliação dos dados	65
4.2.9 Análise estatística	66
5 RESULTADOS.....	67
5.1 Dados Biodemográficos	67
5.2 Avaliação Clínica.....	70
5.3 Avaliação com o Uso do VELscope®	71
5.4 Avaliação com o Uso do Azul de Toluidina	72

5.5 Avaliação com o Uso da Solução de Lugol	73
5.6 Avaliação com o Uso da Microscopia Confocal Reflectante.....	74
5.7 Resultado do Histopatológico.....	74
5.8 Sensibilidade e Especificidade do VELscope®.....	166
5.9 Sensibilidade e Especificidade do Azul de Toluidina	166
5.10 Sensibilidade e Especificidade da Solução de Lugol	167
5.11 Correlação da Microscopia Confocal Reflectante e o Histopatológico	168
6 DISCUSSÃO	171
7 CONCLUSÕES	180
REFERÊNCIAS.....	181
ANEXOS	195

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que em 2020 o número de novos casos de câncer diagnosticados no mundo seja de 15 milhões, sendo 60% deles em países em desenvolvimento. A incidência do câncer era relativamente baixa até a metade do século XIX, em virtude da menor expectativa de vida naquela época. As mudanças sociais, ambientais, e culturais ocorridas no mundo, associadas ao desenvolvimento técnico-científico possibilitaram que mais pessoas fossem diagnosticadas com câncer. A instituição de medidas preventivas poderia reduzir o número de mortes em cerca de um terço dos casos (Brasil, 2014).

O Câncer de cabeça e pescoço representa 3 a 5% das neoplasias malignas no ocidente, e a boca é o local mais comum. O Câncer da mucosa oral é a sexta neoplasia em incidência mundial e uma das neoplasias de mais alta taxa de mortalidade. Três em cada quatro novos casos de câncer da mucosa oral ocorrem em países em desenvolvimento (Lee et al., 2001).

O câncer de mucosa oral é considerado um problema de saúde pública em todo o mundo (Thomas et al., 2012). As estimativas recentes apontam para a ocorrência de cerca de 300 mil casos novos e 145 mil óbitos no mundo, no ano de 2012 (Brasil, 2014). Esta doença apresenta maior incidência em homens com idade igual ou maior que 50 anos (Warnakulasuriya, 2009; Mishra, 2012).

Os locais mais comuns das lesões malignas na boca são em ordem decrescente: língua (26%), lábio (23%), principalmente o inferior, assoalho de boca (16%), seguidos pela gengiva e outras regiões (Brasil, 2014).

Os principais fatores de risco para o câncer da mucosa oral são idade superior a 40 anos, tabagismo, etilismo e as infecções pelo papiloma vírus humano (HPV), entre outras (Brailo et al., 2006). O fumo é associado a cerca de 42% dos casos de câncer da mucosa oral com óbitos e o etilismo associado a cerca de 16% dos óbitos segundo o Instituto Nacional do Câncer (Brasil, 2012). O carcinoma epidermoide do lábio tem em sua etiopatogenia a relação com os raios ultravioleta decorrentes da exposição solar.

A forma mais eficiente de se reduzir as taxas de mortalidade e morbidade pelo câncer da mucosa oral é a detecção precoce das alterações celulares nas lesões orais aumentando a probabilidade de cura com o mínimo de deformidade, isto

é, o diagnóstico precoce com documentação histopatológica (Joseph, 2002; Smith et al., 2009; Mehrotra; Gupta, 2011; Mojsa et al., 2012; Ho et al., 2013; Ford; Farah, 2013; Dost et al., 2014).

Uma das manifestações clínicas mais precoces do câncer da mucosa oral pode ser as lesões brancas, também chamadas de leucoqueratósicas quando no exame histopatológico se evidencia um espessamento da camada de queratina do epitélio. As lesões leucoqueratósicas podem ter aspectos clínicos das seguintes doenças: líquen simples crônico oral (queratose irritativa), líquen plano oral, leucoplasia (neoplasia intraepitelial) e o carcinoma epidermoide.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) conceitua as lesões brancas como leucoplasia - “placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra doença” (World Health Organization, 1973).

De acordo com a literatura, a prevalência global da leucoplasia oral é de 0.5 a 3.4% (Petti, 2003) e sua evolução para uma neoplasia – carcinoma epidermoide- varia de 4 a 6% podendo chegar a 18% dependendo da população, dos hábitos e da exposição aos fatores de risco, principalmente tabaco, álcool e exposição solar (Reibel, 2003; Grizzle et al., 2010). O aspecto clínico não homogêneo e o tamanho maior de 200mm², principalmente em mucosa não queratinizada como a do assoalho da boca e ventre da língua, são aspectos que implicam em uma maior susceptibilidade a evolução da lesão (Jaber et al., 2003; Kumar et al., 2013; Edwards, 2014). Essas lesões ainda, sob o ponto de vista histopatológico, estão relacionadas a presença de displasia epitelial, a qual, muitas vezes é avaliada subjetivamente pelos patologistas (Pindborg et al., 1997; Barnes et al., 2005).

Nesse trabalho será utilizado o termo lesões leucoqueratósicas para descrever clinicamente as lesões brancas que foram examinadas.

A dificuldade na detecção do câncer da mucosa oral é a determinação da lesão em seu estágio precoce, diferenciando lesões reativas e benignas das malignas (Mehrotra; Gupta, 2011). A distinção clínica entre a mucosa normal e a displásica é difícil (Arduino et al., 2013). Por este motivo o uso de métodos de auxílio diagnóstico para facilitar a visualização das áreas alvo, tanto para biópsias quanto para remoção cirúrgica, pode ser indicado. A relevância das margens cirúrgicas nos casos de lesões que apresentam displasia e carcinoma in situ em relação ao prognóstico do paciente já é bem conhecida (Weijers et al., 2002; Kurita et al., 2012).

A semiotécnica para o atendimento dos pacientes com lesões brancas na mucosa oral, alguns autores sugerem a realização rotineira de exame clínico minucioso juntamente com os métodos auxiliares: azul de toluidina a 1% (Martin et al., 1998; Guneri et al., 2011; Mehrotra; Gupta, 2011), citologia esfoliativa (Guner et al., 2011), quimioluminescência (Epstein et al., 2008), fluorescência tecidual, VELscope®, (Mishra, 2012), solução de lugol (Kurita et al., 2012), microscopia confocal reflectante e a realização de biópsia de áreas suspeitas (Joseph, 2002).

É estabelecida apenas a biópsia como o exame de padrão ouro para a detecção das alterações histológicas precoces presentes nas lesões clinicamente detectadas (Kumar et al., 2013; Dost et al., 2014; Edwards, 2014).

A dificuldade do diagnóstico das lesões incipientes ou precoces está na seleção do local a ser biopsiado principalmente frente a lesões extensas e heterogêneas. O uso dos métodos auxiliares pode ser útil no processo do diagnóstico precoce. Porém a falta de estudos conclusivos não esclarece a vantagem de se utilizar um ou outro método de auxílio diagnóstico (Kujan et al., 2003). Além disso, os estudos usualmente comparam um ou no máximo dois métodos entre si.

Diante das dificuldades expostas e da relevância clínica deste problema, este estudo indaga:

Qual a importância da utilização dos métodos auxiliares: azul de toluidina, lugol e VELscope para a detecção clínica de alterações epiteliais e neoplasia precoce na lesões leucoqueratósicas? Nesse contexto, a microscopia confocal reflectante pode ser um método auxiliar na avaliação clínica dessas lesões?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer da Mucosa Oral

No Brasil, em 2014, são estimados 11.280 casos novos de câncer da mucosa oral em homens e 4.010 em mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 11,54 casos novos a cada 100 mil homens e 3,92 a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer da mucosa oral em homens é o quarto mais frequente nas regiões Sudeste (15,48/ 100 mil) e Nordeste (7,16/ 100 mil). Na região Centro-Oeste, é o quinto (8,18/ 100 mil). Nas regiões Sul (15,21/ 100 mil) e Norte (3,21/ 100 mil), o sexto. Para as mulheres, é o nono mais frequente nas regiões Sudeste (4,88/ 100 mil) e Nordeste (3,72/ 100 mil). Na região Norte (1,60/ 100 mil), ocupa a 11^a posição. Na região Centro-Oeste (3,30/ 100 mil), é o 12^o mais frequente e, na região Sul (3,09/ 100 mil), o 15^o (Brasil, 2014).

Cerca de 90% das neoplasias malignas orais são carcinomas epidermoides (Warnakulasuriya, 2009; Bagan et al., 2010). Por isso, no texto desse trabalho o termo câncer da mucosa oral será utilizado como sinônimo de carcinoma epidermoide. Sua localização anatômica mais comum é a língua, podendo ocorrer também no assoalho, gengiva e palato (Warnakulasuriya, 2009; Bagan et al., 2010).

Clinicamente o carcinoma epidermoide pode se apresentar de diversas formas como: placa leucoplásica ou eritroplásica, eritroleucoplasia, úlcera crônica ou uma lesão exofítica. Em estágios mais avançados a sintomatologia dolorosa é uma das principais queixas em cerca de 30 a 40% dos pacientes e as limitações funcionais vão aumentando com a evolução da doença (Bagan et al., 2010).

Segundo Natarajan e Eisenberg (2011) o câncer da mucosa oral resulta de mutações acumuladas ao longo da vida, o que justifica o aumento da incidência desta doença com a idade. Estas mutações resultam em uma desregulação irreversível da homeostase celular com impacto na diferenciação, crescimento e replicação aberrantes, que afetam a estabilidade genética, o envelhecimento celular e a apoptose (Scully; Bagan, 2009). Em anos mais recentes, casos de carcinoma epidermoide da mucosa oral vêm sendo relatados em jovens. Segundo Llewellyn et

al. (2001) 4 a 6% dos carcinomas orais ocorrem em pacientes jovens, com idade menor que 45 anos.

O câncer da mucosa oral é geralmente precedido por alterações visíveis da mucosa oral, o que permite aos clínicos detectar e tratar precocemente ainda nos estágios precoces da sua evolução (Thomas et al., 2012).

Segundo Manne (2013, 2014) os indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de um câncer da mucosa oral apresentam, dentre outras, as seguintes características:

- idade acima de 70 anos;
- baixo nível socioeconômico;
- história de câncer na família em primeiro grau;
- exposição crônica ao sol sem proteção;
- consumo do tabaco ou da noz betel;
- consumo excessivo de álcool;
- exposição crônica ao cromo do solo;
- deficiência nutricional;
- síndrome metabólica (ex: hiperglicemia e hiperlipidemia);

Os principais agentes mutagênicos, ou fatores de risco, para o câncer da mucosa oral são o tabaco e o álcool. Mas o consumo da noz betel (nos países onde existe o hábito), infecções pelo HPV, o uso de enxaguatórios com alta concentração de álcool (McCulloch et al., 2010), a exposição à radiação UVA solar, principalmente em relação ao câncer de lábio inferior, e a imunossupressão (genética, adquirida ou induzida por fármacos) são relevantes em alguns casos (Scully; Bagan, 2009).

Figura 2.1 - Diagrama dos principais fatores de risco para o carcinoma epidermoide oral (adaptado de Scully e Bagan, 2009).

Segundo Franco et al. (1989), a incidência do câncer da mucosa oral está diretamente associada ao etilismo e tabagismo crônico, independente da localização anatômica. A explicação é a de que o álcool e as substâncias patogênicas do tabaco:

1. Geram aumento de permeabilidade na mucosa propiciando aumento da absorção de carcinógenos.
2. Expõem a mucosa a várias substâncias carcinógenas presentes no cigarro.
3. Desnaturam enzimas microsossomais que metabolizam carcinógenos.
4. Aumentam a frequência de mutações, como as no gene supressor p53.
5. Causam deficiência nutricional, suprimindo o sistema imunológico (Chen et al., 1999; Bujanda, 2000).

Petti (2009) observou que 25% dos casos de câncer da mucosa oral são atribuídos aos hábitos de fumar ou mascar tabaco, 7-19% ao consumo de bebidas alcoólicas, 10-15% a deficiência de micronutrientes e mais de 50% ao hábito de mascar a noz betel.

Os tabagistas apresentam também um risco aumentado em cinco vezes enquanto que os etilistas têm o risco aumentado em duas vezes para um segundo tumor primário de trato aéreo e digestivo (Lin et al., 2005). Estas substâncias podem aumentar a frequência de mutações na mucosa oral exposta por longo período (Martorell-Calatayud et al., 2009). Segundo Cervigne et al. (2014) tabagistas são a

maioria significativa dos pacientes que desenvolvem o carcinoma epidermoide no mesmo local de lesões pré-existentes (89,4%).

Llewellyn et al. (2001) realizaram uma revisão da literatura sobre câncer da mucosa oral em indivíduos jovens e concluíram que a influência do álcool e do tabaco não era tão evidente pois muitos dos pacientes jovens não haviam tido contato com estas substâncias e os que tiveram, a exposição, esta ocorreu por um período de tempo muito pequeno para proporcionar a evolução da lesão para neoplasia. Além disso, observaram que fatores ocupacionais, risco familiar, deficiências imunológicas e infecções virais devem ser considerados e melhor estudados. Ainda, a predisposição para a instabilidade genética é uma etiologia que deve ser considerada.

Segundo Giaretti et al. (2012) regiões de alterações cromossômicas específicas foram detectadas em áreas visualmente e histologicamente normais e em lesões incipientes. Isto demonstra que estes eventos são precoces na história de evolução do câncer da mucosa oral e antecedem a detecção clínica da mucosa alterada. No entanto, são necessárias mais pesquisas no intuito de identificar as regiões e os genes específicos que contribuem para a evolução dessas lesões. Isto possibilitará a identificação de indivíduos que possuam alto risco de desenvolver carcinomas e servirá como critério para instituição da terapêutica conservadora para estes pacientes.

O prognóstico do câncer da mucosa oral depende de fatores relacionados ao tumor, ao tratamento e ao paciente. Dos fatores relacionados ao tumor devem ser considerados a localização anatômica, o tamanho, o grau de diferenciação, o comportamento celular e a forma de disseminação (nodal ou extracapsular). Em relação ao tratamento devem ser consideradas as margens da ressecção, necessidade ou não de remoção de linfonodos cervicais, uso de radioterapia e de quimioterapia. E em relação ao paciente são importantes os fatores: idade, gênero, fatores de risco no estilo de vida, etnia, condição socioeconômica, atrasos de diagnóstico, imunidade e presença ou não de comorbidades (Scully; Bagan, 2009).

Pelo menos três quartos dos carcinomas epidermóides orais podem ser prevenidos através da cessação do tabagismo e a redução do consumo de bebidas alcólicas (Warnakulasuriya, 2009). Além da orientação para que o paciente reduza a exposição aos fatores de risco, é de fundamental importância que a patologia seja diagnosticada precocemente para que o prognóstico seja o melhor possível.

Segundo Gómez et al. (2009) ocorre um aumento significativo na taxa de sobrevivência do paciente portador de carcinoma epidermoide da mucosa oral, entre 66 e 85%, quando a patologia é diagnosticada precocemente.

Portanto, o câncer da mucosa oral é uma doença letal para mais de 50% dos casos diagnosticados anualmente. Isto ocorre principalmente porque estes casos se encontram em estágio avançado no momento do diagnóstico devido à falta de sensibilização do paciente para os sinais e sintomas da doença e consequentemente ao atraso do paciente em buscar o profissional no primeiro sinal ou sintoma da doença ou até devido à dificuldade em se diagnosticar as lesões em seu estágio inicial, o que requer a implantação de mais programas de prevenção e detecção precoce por parte dos serviços de saúde (Warnakulasuriya, 2009; Thomas et al., 2012).

Os programas de rastreamento de lesões orais são relativamente simples e de baixo custo, e envolvem apenas um exame sistemático da população realizado periodicamente, apenas cinco minutos salvam uma vida (Mignogna; Fedele, 2005). Para Joseph (2002) e Mehrotra e Gupta (2011) este rastreamento pode ser feito uma vez ao ano identificando sinais do câncer da mucosa oral e reconhecendo os perigos do uso do tabaco e do álcool o que já possibilitaria a reversão das altas taxas de mortalidade e morbidade associadas a esta doença. Segundo o grupo de estudo de rastreamento de câncer da mucosa oral de Trivandrum (Índia), após 15 anos de acompanhamento, houve uma redução de 38% da incidência de câncer da mucosa oral e 81% da mortalidade por câncer da mucosa oral em usuários de tabaco e álcool que aderiram aos quatro momentos de rastreamento (Sankaranarayanan et al., 2005; Mignogna; Fedele, 2005; Sankaranarayanan et al., 2013).

Para a prevenção do câncer da mucosa oral Foy et al. (2013) propõem que se estimule a redução da exposição aos fatores de risco como tabaco e álcool pois os pacientes que cessaram o hábito por 1 a 4 anos tiveram uma redução do risco de desenvolver o câncer da mucosa oral de 30%. O risco chega ao mesmo dos pacientes que nunca fumaram após a suspensão do hábito por 20 anos ou mais assim como para o álcool. Em seguida os autores propõem também que sejam estabelecidos programas de rastreio das lesões incipientes no intuito de um diagnóstico precoce com taxas de cura maiores e redução da morbidade relacionada ao tratamento. E por fim, recomendam que seja realizado um seguimento regular dos pacientes pós-tratamento para se detectar a recorrência, aparecimento de um

segundo tumor primário de cabeça e pescoço ou de pulmão e complicações do tratamento.

2.2. Lesão Precoce

Em 1973 foram definidos pela OMS, com base em critérios clínicos, os termos lesão pré-maligna e condição pré-maligna. A lesão pré-maligna foi definida como um tecido morfológicamente alterado no qual o câncer tem uma possibilidade maior de ocorrer que em um tecido aparentemente normal (leucoplasia, eritroplasia, queilite actínica e líquen plano). E a condição pré-maligna foi definida como um estado geral no qual está associado a um aumento significativo do risco de desenvolver uma neoplasia (World Health Organization, 1973), ou a uma predisposição ao desenvolvimento do câncer (Shah, 2012).

Kuffer e Lombardi (2002) propuseram o desmembramento das lesões pré-malignas orais em dois grupos de acordo com os achados histológicos. As lesões que não apresentavam displasia deveriam ser classificadas como lesões de risco e as que apresentavam displasias deveriam ser inseridas na categoria de lesões precursoras do carcinoma epidermoide. A displasia epitelial oral é caracterizada por atipia celular e perda da maturação e estratificação normais do epitélio oral (Pindborg et al., 1997).

Em 2005 a OMS recomendou o uso do termo alterações orais potencialmente malignas (Barnes et al., 2005; Sarode; Tupkari, 2012a). Segundo Sarode e Tupkari (2012b) as alterações potencialmente malignas são um grupo de alterações de diversas etiologias, caracterizadas por lesões ou mutações, hereditárias ou espontâneas, no material genético de células epiteliais orais com ou sem evidências clínicas e histológicas que podem levar a evolução para uma neoplasia.

Segundo Neville et al. (2008) a definição de lesão pré-cancerosa é um tecido benigno morfológicamente alterado que apresenta um risco maior do que o normal de transformação maligna. O risco de um câncer estar presente em uma lesão ou condição pré-cancerosa é o potencial de transformação maligna dessa lesão.

Atualmente a utilização do termo neoplasia intraepitelial para as lesões que apresentam displasia é justificada, pois cerca de 30 a 60% das lesões displásicas mais agressivas tendem a evoluir para neoplasias (Grizzle et al., 2010), portanto, para o texto deste trabalho o termo neoplasia intraepitelial será utilizado como sinônimo de lesões com displasia.

Sarode et al. (2011) propuseram um sistema de classificação das lesões com potencial de evolução para uma neoplasia. No grupo I estariam as lesões com tecido morfológicamente alterado onde um agente externo é responsável pela etiologia e evolução para uma neoplasia. O grupo é dividido em lesões relacionadas a hábitos (leucoplasia relacionada ao tabaco, estomatite nicotínica e fibrose submucosa oral associada ao consumo da noz betel) e as não associadas a hábitos (queilite actínica e a candidíase crônica). No grupo II estariam às lesões com tecido morfológicamente alterado onde uma inflamação crônica é responsável pela evolução para uma neoplasia. Este grupo é dividido em inflamação crônica causada por desarranjo interno (líquen plano e lúpus eritematoso discoide) e inflamação crônica causada por fatores externos (trauma crônico, reações liquenoides, infecções crônicas e outras patologias associadas à inflamação crônica não tratada). No grupo III estariam as doenças hereditárias que não alteram necessariamente a aparência clínica do tecido local, mas estão associadas com um maior risco ou diretamente com a evolução para uma neoplasia (xeroderma pigmentoso, anemia de Fanconi, disqueratose congênita, nevo branco esponjoso, epidermólise bolhosa). E no grupo IV estariam as lesões não evidentes clinicamente, mas onde a cavidade oral é susceptível ao carcinoma epidermoide, como pacientes imunossuprimidos, com deficiência nutricional e os etilistas.

Arsenic e Kurrer (2013) identificaram cinco tipos de alterações celulares precursoras ou associadas ao carcinoma epidermoide. São estas as displasias: pleomórfica, basaloide, diferenciada, mista e verrucosa. A queratinização é a característica comum mais variável nas displasias: diferenciada, mista e verrucosa. A falha em reconhecer a displasia diferenciada pode resultar em um subdiagnóstico de pacientes com risco de carcinoma invasivo.

As alterações genéticas e moleculares do carcinoma invasivo, como a mutação no gene p53 e alterações na apoptose, já são detectáveis nas lesões precoces (De Rosa et al., 1999; Leffell, 2000; Filipovicz et al., 2002).

As lesões com displasia podem causar morte por destruição local ou metástase, mesmo as lesões com displasia leve devem ser incluídas entre as neoplasias malignas, já que seu desenvolvimento não é mais considerado uma “transformação” e sim progressão por crescimento (Moy, 2000; Ackerman, 2003).

As lesões orais que possuem potencial de evolução para uma neoplasia são a leucoplasia, a eritroplasia e a eritroleucoplasia, cerca de 6% dos carcinomas *in situ* iniciaram-se como lesões leucoplásicas (Robinson; Mickelson, 2006).

Segundo Arduino et al. (2013) a taxa de evolução das leucoplasias para carcinomas epidermóides varia muito de acordo com a localização anatômica, população estudada e delineamento do estudo, mas se encontra entre 0,13 e 36,4%. Para tanto, é preconizada a realização de biópsias periódicas nestas lesões para permitir o acompanhamento e a intervenção nos estágios mais precoces diminuindo assim a mortalidade e morbidade pelos tumores de cavidade oral (Robinson; Mickelson, 2006).

Vários estudos tem demonstrado que o risco de leucoplasia oral é 4 a 6 vezes maior em fumantes que em não fumantes. Diniz Freitas et al. (2006) realizaram um estudo retrospectivo de 73 pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia da Universidade de Santiago da Compostela no período de 1997 a 2002 sobre os aspectos clinicopatológicos da leucoplasia em pacientes fumantes e não fumantes e observaram que as leucoplasias em pacientes não fumantes ocorrem mais em mulheres, na língua e apresentam mais frequentemente displasia que em pacientes fumantes. Enquanto que leucoplasias localizadas em mucosa jugal e assoalho ocorrem na sua maioria em pacientes fumantes.

Segundo Foy et al. (2013) as características clínicas associadas a uma leucoplasia com potencial a evoluir para uma neoplasia são: gênero feminino, leucoplasia de longa duração, idade do paciente, pacientes não fumantes, tamanho maior que 200 mm², aspecto não homogêneo e localização na lateral ou ventre de língua, assoalho, trígono retromolar ou palato mole.

Arduino et al. (2013) afirmaram que uma associação entre tabaco, álcool e leucoplasia parece plausível, no entanto, ainda se faz necessário maiores estudos que consigam estabelecer esta relação causal. E é mais obscuro o papel do álcool na etiologia das leucoplasias sendo diferente o risco de acordo com o tipo de bebida e o padrão de consumo.

Segundo Ho et al. (2013) é necessário um acompanhamento do paciente por um longo período pois o intervalo médio para a evolução para uma neoplasia é de mais de 3 anos e as taxas de recorrência local ou de aparecimento de segundos tumores primários são altas (76% em 5 anos). Para Kumar et al. (2013) não há um consenso sobre a duração ou intervalo de seguimento dos pacientes que apresentam leucoqueratose.

2.3 Lesões leucoqueratósicas

Diversas doenças podem se apresentar clinicamente como lesões brancas. Dentre elas são ressaltadas na literatura a reação liquenoide ou líquen plano, o líquen simples crônico oral e a leucoplasia. O líquen plano é uma condição autoimune onde o antígeno alvo ainda precisa ser identificado. É caracterizado clinicamente por placa branca, geralmente reticulada, com presença de eritema variável, acometendo a mucosa de forma bilateral (Woo, 2013).

O líquen simples crônico oral é uma queratose friccional reacional caracterizada clinicamente como uma placa branca mal delimitada em mucosa queratinizada, localizada na região retromolar, gengiva, palato e regiões onde dentes foram extraídos. Frequentemente apresenta superfície áspera (Woo, 2013).

A OMS conceitua leucoplasia como uma “placa ou mancha branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou histopatologicamente como qualquer outra doença”. Portanto, a leucoplasia é uma doença de diagnóstico predominantemente clínico baseado na exclusão, mas, para o diagnóstico definitivo é recomendada a realização de uma biópsia (Chi et al., 2007).

A prevalência global da leucoplasia é de 0,5 a 3,4%, é mais comum em homens e em leucodermas, mas não foi observada diferença significativa entre áreas geográficas e entre adultos jovens e idosos (Petti, 2003; Neville et al., 2008). A prevalência das leucoplasias em homens menores que 30 anos é de 1% enquanto que em maiores de 70 anos, a prevalência vai para 8% nos homens e 2% nas mulheres (Kumar et al., 2013).

A taxa de evolução para uma neoplasia da leucoplasia é de 2 a 3% (van der Waal, 2014). No entanto, quando a leucoplasia se encontra localizada no assoalho

ou na borda lateral da língua há uma associação a um maior risco de evolução para uma neoplasia, com uma taxa de evolução de aproximadamente 43% (Martorell-Calatayud et al., 2009; Arduino et al., 2013).

Devido a dificuldade em se estabelecer o diagnóstico da leucoplasia van der Waal et al. (1997) propuseram que fosse feita uma distinção entre o diagnóstico clínico provisório e o definitivo da leucoplasia. O diagnóstico clínico provisório é dado após a exclusão do aspecto clínico de outras doenças quando do exame do paciente se constata a presença de uma lesão branca e se inicia a investigação para exclusão de outros possíveis diagnósticos. Os autores propõem a remoção dos possíveis fatores causais como o trauma mecânico, a presença de infecção secundária por fungos, o fumo e o álcool por um período de 2 a 4 semanas para que após este período a lesão seja reavaliada. Se nesta reavaliação não ocorrer alteração do aspecto da lesão é dado o diagnóstico clínico definitivo de leucoplasia.

A leucoplasia pode ser observada em sua forma homogênea e heterogênea. A forma homogênea é uma placa branca uniforme, pelo menos parcialmente bem delimitada, com ou sem fissuras. E a não homogênea possui áreas verrucosas/nodulares e eritroplásicas (Woo, 2013). A forma não homogênea possui um maior risco de evolução para uma neoplasia (Reibel, 2003; Holmstrup et al., 2006; Arduino et al., 2013).

A leucoplasia verrucosa proliferativa é um tipo de leucoplasia caracterizada por lesões múltiplas, resistência ao tratamento e um alto índice de malignização (Natarajan; Woo, 2008; van der Waal, 2010; Arduino et al., 2013). Também está relacionada a este maior risco o grau de displasia epitelial observado (Arduino et al., 2013; Kumar et al., 2013). No entanto, é importante salientar que nem todas as neoplasias intraepiteliais evoluirão para lesões malignas e que lesões não displásicas podem vir a evoluir neste mesmo sentido também (van der Waal et al., 1997; Reibel, 2003; Holmstrup et al., 2006).

Segundo Ho et al. (2012) são fatores de risco associados ao aumento do potencial de evolução para uma neoplasia lesões de longa duração, leucoplasias idiopáticas, neoplasias intraepiteliais em língua e assoalho de boca, lesões com tamanho igual ou maior que 200mm², lesão de aspecto superficial não homogêneo (Dost et al., 2013), alto grau de displasia, displasia verrucosa e presença de múltiplas lesões. No entanto, a importância do local, do grau de displasia e a exposição a carcinógenos ambientais ainda são fatores controversos para a indução

a malignização destas lesões. Para Holmstrup et al. (2006) as leucoplasias não homogêneas apresentam um risco sete vezes maior de evolução para um carcinoma epidermoide quando comparada a lesões homogêneas e as lesões maiores que 200mm² apresentam um risco 5,4 vezes maior de evolução.

A displasia epitelial oral é caracterizada por atipia celular e perda da maturação e estratificação normais do epitélio oral (Pindborg et al., 1997). É o termo utilizado para o diagnóstico de condições crônicas e que apresentam um potencial de evolução para uma neoplasia da mucosa oral. A gradação histopatológica de displasia epitelial é muito utilizada em órgãos como a cavidade oral (Neville et al., 1995), laringe (Wening, 2002) e colo uterino (Reichart, 1973).

O sistema de classificação mais utilizado para determinar o grau de displasia é o da OMS que reconhece três graus de displasia: displasia leve (alterações celulares e arquiteturais limitadas à camada basal e para-basal), displasia moderada (ocorre comprometimento celular desde a camada basal até a metade da espinhosa), displasia grave ou severa (ocorre o comprometimento celular e arquitetural da camada basal até acima da metade do epitélio) e carcinoma *in situ* (ocorre desarranjo arquitetural acompanhado de alterações citológicas em toda a espessura do epitélio) de acordo com critérios citológicos e arquiteturais existentes no epitélio (Neville et al., 1995; Barnes et al., 2005).

As alterações citológicas são: anisonucleose (variação anormal do tamanho do núcleo), pleomorfismo nuclear (variação anormal da forma do núcleo), anisocitose (variação anormal do tamanho da célula), pleomorfismo celular (variação anormal da forma da célula), proporção núcleo/citoplasma aumentada, aumento do tamanho do núcleo, figuras de mitose atípicas, número e tamanho de nucléolos aumentados e hipercromatismo (Pindborg et al., 1997; Warnakulasuriya et al., 2008).

Dentre as alterações arquiteturais se destacam: estratificação epitelial irregular, perda da polaridade das células do estrato basal, projeções epiteliais em forma de gota, aumento do número de figuras de mitose, mitoses superficiais (mitoses altas), queratinização prematura em células isoladas e pérolas de queratina em projeções epiteliais (Pindborg et al., 1997; Warnakulasuriya et al., 2008).

Já para o diagnóstico de carcinoma epidermoide, além das alterações celulares e arquiteturais, observa-se a presença de ninhos de células epiteliais isolados na interface epitélio e conjuntivo e o epitélio invade a lâmina própria (Pindborg et al., 1997; Warnakulasuriya et al., 2008).

Apesar desses critérios, McClatchey e Zarbo (1999) afirmam que a relação de graus crescentes de displasia epitelial com consequente progressão para o carcinoma invasivo é incerta, já que o mais comum na mucosa oral e lábio não é a ocorrência do carcinoma invasivo a partir do carcinoma *in situ* e sim a partir de alterações vindas das porções inferiores do epitélio, ao contrário do que geralmente ocorre no epitélio do cérvix uterino. Para esses autores, esse seria o maior problema de se adotarem classificações análogas às usadas nas neoplasias intra-epiteliais do cérvix uterino para as lesões orais.

O conceito de carcinoma minimamente invasivo tem sido utilizado em neoplasias da cavidade oral e trato respiratório superior (Crissman; Zarbo, 1989; Wening, 2002).

Nankivell et al. (2013) avaliaram a habilidade de prognóstico e reprodutibilidade do sistema de graduação binário de displasias onde os casos são classificados com o uso do sistema da Organização Mundial de Saúde em hiperplasia, displasia leve, moderada e severa e carcinoma *in situ*. Estes casos foram também classificados com o uso do sistema binário em alto e baixo risco de evolução para uma neoplasia. Foram classificados como de alto risco as lesões que apresentavam 4 ou mais características arquiteturais e 5 ou mais características citológicas presentes. Os demais casos foram classificados como de baixo risco. Para os autores esta classificação apresentou uma habilidade de prognóstico similar ao sistema da OMS e uma reprodutibilidade maior.

O Grau de displasia epitelial presente na lesão leucoplásica é um ótimo parâmetro para avaliar lesões com maior potencial de evoluir para carcinomas, pois um grau mais alto de displasia está relacionado com um maior potencial de evolução para uma neoplasia (van der Wall, 2009; Goodson; Thomson, 2011; Lúcio et al., 2013; Nankivell et al., 2013).

van der Wall et al. (1997) relataram que a neoplasia intraepitelial clinicamente observada como leucoplasia oral apresenta risco cinco vezes maior de evolução para uma neoplasia que uma leucoplasia oral sem displasia.

No entanto, nem todas as lesões leucoplásicas que apresentam displasia progridem para carcinoma e tem sido relatada regressão espontânea do quadro principalmente após suspensão da exposição a fatores de risco como o álcool e o tabaco e também após mudanças no estilo de vida como alteração de hábitos e dieta (Reibel, 2003).

Em estudo retrospectivo de 20 anos, 745 pacientes foram diagnosticados com carcinoma epidermoide oral, 165 com neoplasias intraepiteliais e 1182 com lesões sem displasia. Evolução para uma neoplasia ocorreu em 15% das neoplasias intraepiteliais e em 1% das lesões sem displasia. Num período após o diagnóstico de 48 e 65 meses respectivamente. Apenas 6% dos pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide haviam apresentado uma lesão pré-maligna. Portanto, os autores concluem que a lesão branca é raramente uma fase pré invasiva do carcinoma epidermoide (Cowan et al., 2001). Em outro estudo Holmstrup et al. (2006) observaram que lesões com displasia epitelial leve tiveram taxa de evolução para neoplasia similar as lesões com displasia epitelial severa.

Sperandio et al. (2013) realizaram um estudo com 201 pacientes com lesões clinicamente suspeitas de maior risco ou que ao exame histopatológico foi identificada a presença de displasia. Observaram esta relação entre o grau de displasia e o potencial de evolução para uma neoplasia de 4%, 10% e 21% dos pacientes com displasia leve, moderada e severa respectivamente desenvolveram carcinoma em períodos maiores que 6 meses após a biópsia inicial. E 0,85% dos pacientes que foram submetidos à biópsia de lesões suspeitas e que não apresentaram evidência de displasia na biópsia inicial desenvolveram carcinoma epidermoide no período do estudo. Segundo Reibel (2003) alguns carcinomas epidermóides de mucosa oral podem se originar de novo de áreas com epitélio histologicamente normal.

Vários tratamentos têm sido apontados como terapêuticas adequadas para a leucoplasia, no entanto, não há consenso quanto ao mais indicado. Dentre os tratamentos cirúrgicos estão a cirurgia convencional (Grizzle et al., 2010), a com a utilização do eletrocautério, a ablação a laser (Lim et al., 2010) e a criocirurgia (Reddi; Shafer, 2006; Scully; Bagan 2009; Huber, 2010; Kumar et al., 2013).

Segundo Lim et al. (2010) a ablação da leucoplasia oral com laser de potássio-titanil-fosfato resulta em uma menor taxa de recorrência quando comparada com o uso do laser de dióxido de carbono.

Em relação aos tratamentos não cirúrgicos não foi observada eficiência das terapêuticas não invasivas na prevenção da evolução para uma neoplasia e na recorrência (Ribeiro et al., 2010).

Edwards (2014) aponta que a escolha da melhor terapêutica está relacionada a alguns parâmetros adicionais como o aspecto clínico (por exemplo: se é uma lesão de superfície homogênea ou não), localização e tamanho da lesão e a

experiência clínica do examinador. Neoplasias intraepiteliais com displasia epitelial moderada ou severa devem ser removidas cirurgicamente totalmente, se possível. As que apresentarem displasia epitelial leve podem ou não ser tratadas cirurgicamente. Nestes casos a decisão depende principalmente da conduta pessoal do profissional e de sua habilidade cirúrgica para a remoção total da lesão. Esta diferença na conduta frente ao grau de displasia apresentado ocorre, pois o epitélio que apresenta displasia moderada ou severa possui uma maior chance de sofrer evolução para uma neoplasia que o que apresenta displasia leve.

No entanto, toda lesão leucoplásica deve ser acompanhada com biópsias periódicas (Natarajan; Woo, 2008).

Para Holmstrup (2009) é racional que se faça a remoção das lesões leucoplásicas diminuindo, com isso, o risco do paciente desenvolver um câncer na área afetada. Segundo Kumar et al. (2013) e Dost et al. (2014) a exérese da lesão é recomendada e o paciente deve ser acompanhado periodicamente pela vida toda. Este acompanhamento é consenso, no entanto o que difere é o intervalo de tempo preconizado por cada pesquisador.

Para van der Waal e Axéll (2002) em caso de leucoplasia sem displasia o seguimento do paciente deve ser realizado com intervalos de 6 a 12 meses e em caso de neoplasias intraepiteliais que se apresentam clinicamente como leucoplasia este período passa para 3 a 6 meses.

Segundo van der Waal (2014) o seguimento do paciente depende de vários aspectos como a extensão da leucoplasia e a presença e o grau de displasia podendo varias de 3 a 6 meses.

2.4 Diagnóstico

O exame clínico é uma etapa muito importante na detecção de lesões orais. Segundo Huber (2010) as lesões brancas que acometem a cavidade oral são um dos achados mais comuns na prática clínica. Na maioria das vezes representam um espessamento ou crescimento da mucosa.

Um dos primeiros passos para o diagnóstico deve ser esfregar a lesão. Lesões que cedem a raspagem normalmente são matéria alba, candidíase

pseudomembranosa ou queimadura química. No caso de lesões que não cedem à raspagem o próximo passo é buscar uma correlação com a história clínica do paciente para que se descarte a possibilidade de uma lesão traumática, queratótica. Em seguida deve-se buscar os outros diagnósticos diferenciais para uma lesão branca, como o leucoedema, a linha alba, o morsicatio, o nevo branco esponjoso, a glossite migratória benigna, a leucoplasia pilosa oral, estomatite nicotínica, líquen plano oral, queilite actínica e a leucoplasia (Huber, 2010).

Uma grande variedade de métodos para detecção e avaliação de lesões malignas precoces tem sido utilizada. Sirois et al. (2010) realizaram um estudo prospectivo comparando o exame clínico, o exame de quimioluminescência (Vizilite®), o corante azul de toluidina, a citologia esfoliativa com o histopatológico e observaram que o exame clínico sozinho apresenta um número significativo de falsos negativos.

O exame clínico pode ter seu desempenho melhorado substancialmente quando combinado com outros métodos auxiliares de diagnóstico como a citologia e o uso do corante azul de toluidina (Goodson; Thomson, 2011).

O exame clínico sozinho apresenta uma pobre correlação com o exame anatomopatológico. Isto ocorre devido à semelhança clínica entre a neoplasia intraepitelial e a mucosa que não apresenta displasia, a experiência dos clínicos e as variações nos diagnósticos dos patologistas. Toda esta situação gera preocupação pela possibilidade de falsos negativos no qual a patologia está presente, mas não diagnosticada e tratada (Epstein et al., 2012, 2013).

No entanto, Cleveland e Robison (2013) relataram que o exame clínico continua sendo o teste de rastreio primário para detecção de lesões com potencial de evolução para uma neoplasia e lesões malignas.

A biópsia é um método rápido e simples de diagnóstico definitivo no caso de lesões orais sendo considerada o padrão ouro para esta finalidade (Mehrotra; Gupta, 2011; Arduino et al., 2013, Ardigo et al., 2014).

Segundo Ardigo et al. (2014) as biópsias da mucosa oral são acompanhadas por diversos problemas como tempo necessário, a baixa adesão do paciente, morbidade e complicações pós operatórias. No entanto, a escolha do local a ser biopsiado, a qualidade da biópsia e o tamanho do espécime são questões críticas para obtenção de um tecido representativo da lesão que permita um correto diagnóstico desta (Lestón; Dios, 2010).

Saeed e Foo (2013) preconizam que a biópsia de mucosa deve ser de profundidade que permita a inclusão de toda espessura de epitélio e parte do tecido conjuntivo subjacente. Estes pesquisadores observaram também que não houve diferença em adequação e integridade quando espécimes foram obtidos com bisturis circulares de tamanhos 3mm, 4mm ou 5mm. E que o bisturi de 3mm é adequado para obtenção de espécimes de múltiplas áreas de uma mesma lesão, quando esta é extensa.

A biópsia incisional de uma única região apresenta limitações principalmente quando se considera leucoplasias orais não homogêneas. Quando é realizada biópsia apenas de uma área pode ocorrer um subdiagnóstico da lesão como um todo e até pode não ser diagnosticado um carcinoma, pois a área escolhida não era representativa da lesão. Portanto, é prudente que sejam feitas biópsias de diversas áreas (Lee et al., 2007; Goodson; Thomson, 2011; Lucio et al., 2013).

Segundo Patel et al. (2011) lesões da mucosa oral devem ser examinadas de forma cautelosa e dependem mais da experiência do profissional para a correta seleção da técnica e local de biópsia. Sendo, portanto, melhor diagnosticadas por especialistas ou equipes multidisciplinares.

Goodson e Thomson (2011) sugerem que seja realizada biópsia de mais de um local da lesão para facilitar o diagnóstico e que a exérese total da lesão deve ser feita não apenas para estabelecer o diagnóstico, mas também para facilitar o tratamento precoce de lesões displásicas e neoplásicas em estágio precoce.

Vários autores têm tentado relacionar os achados clínicos com os histopatológicos na tentativa de se estabelecerem parâmetros clínicos indicativos de lesão epitelial significativa à histopatologia. A importância de cada achado tem variado conforme o autor consultado, o que traz a dúvida de que ou os critérios de avaliação não têm sido homogêneos ou que as alterações microscópicas incipientes não têm, nessa doença, um paralelismo clínico preciso (Main, 1994).

2.4.1 Corante azul de toluidina

Existe um intenso empenho em se reduzir a mortalidade pelo câncer da mucosa oral através da inspeção minuciosa rotineira com ou sem o uso de técnicas auxiliares como o azul de toluidina e a citologia esfoliativa (Maclusley, Ogden, 2000).

O azul de toluidina é um corante catiônico metacromático do grupo das tiazinas que cora seletivamente grupos ácidos de componentes teciduais, apresentando afinidade pelo DNA mitocondrial em células que contem volume aumentado de ácido nucleico, o qual sugere proliferação tecidual anormal (Martin et al., 1998; Sridharan; Shankar, 2012). A técnica de detecção precoce com o uso do corante azul de toluidina foi inicialmente proposta por Richart em 1963 para evidencição de alterações displásicas e neoplásicas no colo uterino.

Niebel e Chomet¹ (1964 apud Allegra et al., 2009) foram os primeiros pesquisadores a relatar o uso do azul de toluidina para diagnóstico precoce de alterações teciduais na mucosa oral. Em 1984 Silverman Jr et al. estudaram 132 lesões comparando o uso do azul de toluidina e o resultado da avaliação do exame histopatológico e a eficácia do método foi de 91%.

Lingen et al. (2008) realizaram uma revisão da literatura da efetividade do azul de toluidina para identificação do carcinoma epidermoide oral e observaram uma sensibilidade entre 78 e 100% e uma especificidade entre 31 e 100% e sugeriram que o azul de toluidina tem uma sensibilidade significativamente maior para detecção de carcinomas que para detecção de displasias.

A Sensibilidade é a capacidade de um teste detectar a doença entre os portadores da mesma. É calculada dividindo o número de pacientes verdadeiro positivo (V+) pela soma do número de pacientes verdadeiro positivo (V-) com o número de pacientes falso negativo (F-). Quanto < o número de F- (mais V+), mais sensível e quanto > o número de F-, menos sensível é o exame. Um teste com alta especificidade é utilizado para afastar outras doenças na fase inicial do diagnóstico, quando o ônus de não fazer o diagnóstico é alto e no rastreamento de doenças em uma população (Altman; Bland, 1994).

¹Niebel HH, Chomet B. In vivo staining for the delineation of oral intraepithelial neoplastic change. J Am Dent Assoc. 1964;68:801-6.

A especificidade é a capacidade de um teste de dar negativo quando as pessoas não tem a doença. É calculada dividindo o número de pacientes verdadeiro negativo (V-) pela soma do número de pacientes verdadeiro negativo (V-) com o número de falso positivo (F+). Quanto < o número de F+, mais específico (mais V-) e quanto > o número de F+, menos específico é o exame. Um teste com alta especificidade é utilizado para confirmar um diagnóstico sugerido por outros exames com menor especificidade e quando um resultado falso positivo pode ser muito lesivo (Altman; Bland, 1994).

O V+ é o número de indivíduos com a doença tanto no teste padrão ouro quanto no teste em avaliação; o V- é o número de indivíduos sem a doença tanto no teste padrão ouro quanto no teste em avaliação; o F- é o número de indivíduos doentes no teste padrão ouro, mas que são considerados negativos ou normais no teste em avaliação e o F+ é o número de indivíduos não doentes no teste padrão ouro, mas que são considerados doentes no teste em avaliação (Altman; Bland, 1994).

O uso do azul de toluidina tem boa aceitação por pacientes com fatores de risco para o câncer da mucosa oral (Feaver et al., 1999). Em trabalho prospectivo randomizado foram acompanhados 100 pacientes com fatores de risco para câncer da mucosa oral por 44 meses. As lesões coradas com azul de toluidina a 1% mostraram alta correlação com os fatores de risco em pacientes que desenvolveram câncer da mucosa oral, porém não foi observada relação com displasias de baixo grau (Zhang et al., 2005).

O teste com o azul de toluidina tem sido indicado na orientação da escolha do melhor local para realização da biópsia. No entanto, falsos positivos estão documentados e relacionados à retenção mecânica deste em áreas lesionadas, principalmente ulcerações (Meltzer, 2007).

Gandolfo et al. (2006) avaliaram a distribuição intra e extra epitelial do corante azul de toluidina, na profundidade de penetração e na presença nuclear e extra-nuclear de 18 lesões e observaram que nenhuma lesão maligna apresentou coloração azul clara após aplicação do azul e que este padrão de coloração não foi significativamente relacionado a nenhum dos padrões teciduais e celulares considerados, ao contrário da coloração escura. Portanto, os autores concluíram que a coloração escura do azul demonstrou um resultado positivo-verdadeiro e que a intensidade da coloração está relacionada à severidade da lesão.

Allegra et al. (2009) realizaram um estudo sobre a utilidade do uso do azul de toluidina como uma ferramenta de diagnóstico para lesões incipientes e malignas de orofaringe e cavidade oral e observaram que comparando a avaliação clínica com o uso do azul de toluidina o exame clínico apresentou 53% de sensibilidade e o azul 96,2%. Enquanto que a especificidade para o exame clínico foi de 80% e de 77,7% para o azul de toluidina, portanto, o método se apresentou confiável.

Sridharan e Shankar (2012) sugerem que para redução dos falsos positivos as lesões que apresentam componente inflamatório importante sejam reavaliadas após um período de 10 a 14 dias e se a marcação persistir estas lesões seriam denominadas como suspeitas e deveriam ser biopsiadas. Segundo Góes et al. (2007) realizando a coloração novamente após 2 semanas o número de falso-positivos torna-se menor que 10%.

Guner et al. (2011) afirmam que os métodos de auxílio diagnóstico, como o uso do azul de toluidina e o exame citológico, diminuem o nível de incerteza para o diagnóstico de lesões malignas e lesões liquenoides quando utilizados como adjuntos do exame clínico. Os autores observaram uma concordância dos métodos, quando comparados com o histológico, em 30% para as lesões benignas e 61% para as lesões malignas. Os métodos auxiliares permitiram a identificação de 92% de carcinomas *in situ* e carcinomas epidermóides, enquanto que quando foi realizado apenas o exame clínico, a identificação destas lesões foi feita em 62% dos casos.

Rahman et al. (2012) avaliaram a eficácia do azul de toluidina e da citologia esfoliativa na detecção de carcinoma epidermoide oral e lesões displásicas e observaram para o azul de toluidina uma especificidade de 81,35% e sensibilidade de 66,67%, e para a citologia uma especificidade de 77,97% e uma sensibilidade de 70,37%. Portanto concluíram que os dois métodos são úteis como auxiliares para detecção destas lesões.

Segundo Epstein et al. (2008), a biópsia realizada no local definido após a aplicação do azul de toluidina reduziu o falso positivo em 55,26%.

Kurita et al. (2012) afirmam que as limitações do azul de toluidina em detectar margens cirúrgicas infiltradas ocorre pois este corante apenas de acordo com a quantidade de DNA e RNA alterados presentes em determinado local. Isto também proporciona a este corante uma baixa efetividade em reduzir a incidência de recorrência local.

Junaid et al. (2012) acreditam que a utilização do corante azul de toluidina é muito eficiente na delimitação das margens cirúrgicas e reduz indiretamente o custo do tratamento pois não haverá necessidade de um grande número de biópsias pois estas deverão ser realizadas apenas nas áreas coradas.

2.4.2 VELscope®

Novos estudos estão sendo realizados no intuito de identificar lesões precoces, antes mesmo da possibilidade de detecção da presença de lesões visíveis ao exame clínico. Uma das formas de se realizar esta avaliação é por meio da observação da fluorescência tecidual.

O VELscope® (Visually Enhanced Lesion Scope) é um dispositivo manual que detecta perda de fluorescência em lesões visíveis ou não visíveis através da observação da alteração de fluorescência tecidual. É constituída por uma fonte de luz que emite um comprimento de onda de 400 a 460nm e uma unidade manual para visualização direta. Sob esta luz, a mucosa oral normal emite uma coloração verde fluorescente, enquanto as áreas anormais absorvem a luz fluorescente e aparecem escuras. Assim, alterações bioquímicas são detectadas antes de sua aparência mais evidente, permitindo a detecção precoce de lesões patológicas.

É também eficiente na detecção de lesões não visíveis ao exame clínico (Lingen et al., 2008). No entanto, em casos de lesões muito pequenas esta diferença de fluorescência é mais difícil de ser evidenciada (Mishra, 2012).

Lestón e Dios (2010) realizaram uma revisão da literatura sobre os métodos de auxílio diagnóstico para o câncer da mucosa oral e encontraram que o VELscope® apresenta uma sensibilidade de 97-100% e especificidade de 94-100% demonstrando sua utilidade para auxiliar na delimitação das margens cirúrgicas quando da remoção da neoplasia.

Scheer et al. (2011) avaliaram 64 pacientes com o uso do VELscope® em comparação ao exame histopatológico e observaram em 22 pacientes a perda de fluorescência indicando neoplasia intraepitelial. A sensibilidade de identificação de áreas displásicas com o uso do VELscope® foi de 100% e a especificidade foi de 80,8% comparado com o exame histológico. No entanto, os autores observaram

também que o VELscope® auxilia na identificação de lesões malignas ou incipientes quando comparadas a mucosa normal mas que não discrimina lesões benignas de lesões malignas ou incipientes.

É importante também observar a presença de fatores traumáticos, pois estes devem ser removidos antes da avaliação da fluorescência da mucosa, isto porque ao VELscope® o tecido inflamado também perderá fluorescência possibilitando um resultado falso positivo (Kois; Truelove, 2006).

2.4.3 Solução de lugol

A solução de lugol é um corante vital e o iodo de sua constituição se liga ao glicogênio presente no citoplasma celular levando o tecido a uma coloração acastanhada. Alguns estudos têm demonstrado que a glicogenólise é elevada nas células das lesões malignas e que áreas com inflamação, mucosa ectópica e displasias também apresentam menor quantidade de glicogênio ou até a ausência deste, o que explica o porquê estas áreas não se coram pela solução ou coram-se fracamente, contrastando com o epitélio normal. A solução foi utilizada desde 1933 por Schiller para detecção precoce do câncer de colo de útero (Mori et al., 1993; Gatenby; Gillies, 2004).

Segundo Hashimoto (2001) a utilização do lugol como coadjuvante em endoscopias demonstrou que a junção de endoscopia convencional com a cromoscopia com lugol identificou 100% dos carcinomas invasivos. No entanto a endoscopia identificou apenas 55,55% das neoplasias intraepiteliais com displasia severa e o lugol identificou 100% destas lesões. E, em relação às neoplasias intraepiteliais com displasia leve e moderada a endoscopia convencional identificou 33,33% e o lugol 100%. No entanto, seu emprego na detecção de lesões malignas ou incipientes na mucosa oral é recente (Simões, 2009).

Maeda et al. (2010) comparou três diferentes concentrações de solução de lugol, 3%, 5% e 10% para detecção da extensão das lesões e para distinção das displasias leve, moderada e severa por meio de uma análise colorimétrica e observaram que a concentração mais efetiva foi a de 3%.

Petruzzi et al. (2010) realizaram uma revisão de literatura de 1990 a 2010 avaliando a efetividade do uso da solução de lugol na detecção de carcinoma epidermoide oral e na definição de suas margens e concluíram que o uso do lugol é efetivo, de baixo custo e de fácil utilização o que possibilita seu uso na prática clínica.

Kanatas e McCaul (2010) reforçam a importância do lugol na identificação de lesões precoces tanto adjacente ao tumor primário quanto a distância deste.

Watanabe et al. (2012) avaliaram a eficácia do uso da solução de lugol na detecção de carcinoma epidermoide no assoalho de boca. A solução de lugol foi aplicada em 72 de 2278 pacientes selecionados de acordo com a presença de lesões suspeitas brancas ou eritematosas ou irregulares. Destes, 28 foram diagnosticados com carcinoma epidermoide e os outros 19 foram diagnosticados com lesões inflamatórias (11), neoplasias intraepiteliais com displasia epitelial de baixo grau (6) e hiperqueratose (2). Dos 28 diagnosticados com carcinoma epidermoide, 12 apresentavam carcinoma *in situ*, 15 carcinoma epidermoide microinvasivo e 1 apresentava carcinoma localmente invasivo. A sensibilidade e especificidade do método para detecção de carcinomas epidermóides foi de 100% e 59,6%, respectivamente e a sobrevida por 5 anos destes pacientes após o tratamento foi de 100%. Portanto, a solução de lugol foi útil para a detecção precoce do carcinoma epidermoide em assoalho bucal incluindo o carcinoma *in situ* e o micro invasivo e, segundo os autores é indicada para determinação da margem cirúrgica.

O uso da solução de Lugol é descrito como vantajoso em relação a sua facilidade de uso, custo baixo e grande uso na identificação de neoplasias do esôfago por endoscopia (He et al., 2008; McMahon et al., 2010; Kanatas et al., 2011). Apesar de serem raramente observadas reações adversas como ulcerações transitórias e reações de hipersensibilidade (Screedharan et al., 2005).

A solução de lugol também é indicada como auxiliar durante o trans operatório para identificar a extensão da lesão e suas margens permitindo uma redução na recorrência da lesão no mesmo local (Kanatas et al., 2011; Kurita et al., 2012) e aumento da sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide de língua (Umeda et al., 2011).

2.4.4 Microscopia confocal reflectante

Microscopia confocal reflectante (MCR) é um método óptico não invasivo de análise de tecido *in vivo*. Apesar de os princípios gerais da técnica de MCR terem sido descritos por Marvin Minsky em 1957, apenas recentemente os avanços tecnológicos permitiram seu uso em exames *in vivo*.

Os aparelhos utilizam o laser como fonte monocromática de luz coerente, nos quais o comprimento de onda e força do laser são de fundamental importância. A luz e lentes focais são focadas em pequenos pontos a serem examinados. A luz refletida a partir do ponto focal se propaga em direção as lentes objetivas que focalizam um pequeno filtro que funciona como uma barreira física e cujo diâmetro da abertura coincide com o ponto iluminado, determinando assim a espessura do corte óptico. Como resultado, a luz que retorna do plano de foco é mascarada pelo filtro que recebe apenas luz emitida do plano de corte focado (corte óptico). Sendo assim, o nome confocal se origina deste mecanismo que proporciona planos focais conjugados a partir da iluminação e um ponto (Figura 2.2) (Calzavara-Pinton et al., 2008).

Figura 2.2 - Tecnologia da microscopia confocal reflectante (Calzavara-Pinton et al., 2008)

A mudança de profundidade com a qual a lente objetiva foca no plano z (vertical) na área examinada proporciona a possibilidade de imagem das diversas camadas do tecido a ser examinado por meio da varredura horizontal em dois eixos ortogonais (eixos y e x), paralelos ao plano de foco. Esses sinais são então encaminhados a um software que reconstrói a imagem microscópica e recria uma série de imagens em mosaico. A resolução desses cortes virtuais do eixo z é 2-5 lumen (lm) e dessa forma sua espessura se correlaciona intimamente com a espessura axial de cortes histológicos convencionais, 4 a 5 micrômetros para facilidade de interpretação de exames comparativos (Calzavara-Pinton et al., 2008).

O contraste e diferenciação das estruturas do tecido são determinados por meio de índices de refração de organelas e outras estruturas subcelulares dos tecidos. Imagens em escalas de cinza são então disponibilizadas em tempo real em um monitor de vídeo, em forma de mosaico representando cortes horizontais do tecido examinado. Ou seja, as imagens são obtidas em cortes paralelos ao epitélio e não transversos, como na avaliação histopatológica (Calzavara-Pinton et al., 2008).

A MCR é muito utilizada como método auxiliar de diagnóstico em diversas doenças de pele, em sua maioria lesões que envolvem a epiderme e lesões melanocíticas, incluindo os melanomas. Dentre essas doenças, a avaliação da queratose actínica por meio da MCR tem se mostrado útil, não só para a diagnose, mas também para avaliações de acompanhamento de lesões tratadas com diferentes modalidades terapêuticas (Ahlgrimm-Siess et al., 2009), para avaliação das margens da lesão, para seleção do melhor local para biópsia e protocolos de exames têm sido ativamente pesquisados (Ulrich et al., 2007, 2008; Gonzalez, 2009; Anuthama et al., 2010; Rao et al., 2013; Ardigo et al., 2014).

As imagens de microscopia confocal da pele normal podem identificar as várias camadas de queratinócitos: o estrato córneo é a primeira camada visualizada e consiste de células grandes, anucleadas e poligonais (de 10 a 30lm) e que aparecem claras devido aos índices reflexivos da interface entre o meio de imersão e o estrato córneo. Essas células repousam sobre os queratinócitos do estrato granuloso e estrato espinhoso, que aparecem como estruturas em favos-de-mel, formadas por células poligonais de núcleos escuros circundados por citoplasma claro e medindo de 10 a 25 lm. Os queratinócitos basais são menores (cerca de 7 a 12lm) e se localizam há cerca de 50-100lm abaixo do estrato córneo. Eles possuem alta reflexão devido aos glóbulos de melanina formados pelos melanócitos que os

permeiam. A papila dérmica mostra vasos pequenos que permeiam uma rede de fibras colágenas (Branzan et al., 2007; Calzavara-Pinton et al., 2008).

A estrutura do epitélio e lâmina própria do revestimento da mucosa oral e semi-mucosa labial é similar (Anuthama et al., 2010).

Apesar da utilidade do exame de MCR ser demonstrada no exame de lesões cutâneas, na cabeça e pescoço são poucos os estudos que avaliam sua possível utilização. White et al. (1999) realizaram um estudo sobre a anatomia microscópica da mucosa oral utilizando a MCR, definindo assim as características morfológicas deste tecido como descrito nos quadros 2.1 e 2.2.

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO EPITÉLIO	Células bem delineadas com núcleo brilhante, circundado por halo escuro e membrana celular brilhante	Mosaico e individual	Epitélio Camada superficial 25-30µm
CÉLULAS ESFÉRICAS NUCLEADAS NO EPITÉLIO	Células mais esféricas, em relação a camada anterior, com núcleo brilhante, ocupando a maior porção da área total da célula. Delimitação celular menos evidente nesta camada	Mosaico e individual	Epitélio Camada superficial 98µm
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas, menores e condensadas com núcleo escuro dentro das células. Células com contornos refletivos e circulares	Individual	Camada espinhosa
CÉLULAS E VASOS SANGUÍNEOS NA CAMADA BASAL	Células e núcleos mais difíceis de delinear. Espaços ovais escurecidos que correspondem a vasos na papila dérmica/lâmina própria, com fluxo sanguíneo visível como estruturas brilhantes	Individual	Camada basal

Quadro 2.1 – Aspectos observados a MCR da mucosa labial normal (White et al., 1999)

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
PAPILAS GUSTATIVAS	Áreas brilhantes alongadas e arredondadas representando as papilas filiforme e fungiforme respectivamente	Mosaico e individual	Epitélio Camada superficial 20-25µm
PAPILAS GUSTATIVAS E FIBRAS COLÁGENAS	Áreas brilhantes alongadas e arredondadas mal definidas representando as papilas filiforme e fungiforme respectivamente. E áreas menores, redondas branco brilhante representando as fibras colágenas	Individual	Camada espinhosa

Quadro 2.2 – Aspectos observados a MCR da mucosa lingual normal (White et al., 1999)

Concluíram que as imagens do confocal apresentam correlação com as imagens do histológico convencional tanto quantitativamente quanto qualitativamente. Foram claramente observadas células, organelas, células do sangue circulante e matriz extracelular.

White et al. (2004) examinaram por meio da MCR peças cirúrgicas provenientes de ressecções em bloco de cabeça e pescoço e compararam os dados das imagens com os resultados de análise histológica convencional. Esses autores demonstraram nesse estudo-piloto que a técnica de exame de MCR pode ser excelente complemento ao exame intraoperatório de congelação.

Em 2003, Clark et al. mostraram o potencial da técnica de MCR na avaliação de margens cirúrgicas e acompanhamento da resposta de tratamento do carcinoma epidermoide da cavidade oral.

Anuthama et al. (2010) avaliaram 25 espécimes obtidos de biópsias de lesões precoces e carcinomas epidermóides e definiram os padrões da mucosa oral normal, da mucosa oral de usuários de noz betel, da mucosa oral com fibrose submucosa oral, da leucoplasia e do carcinoma epidermoide conforme os quadros 2.3 a 2.7.

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
DEPÓSITO DE QUERATINA E CÉLULAS	Refração variável, hastes escuras e brilhantes com poucos núcleos interpostos entre as hastes com espessura e densidade de 53.96µm e 61,65nm respectivamente	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS, GRANDES E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas, poligonais, grandes, com contorno refrativo ao redor de áreas discóides representando os núcleos, de variadas intensidades	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA BASAL	Células bem delineadas, em maior número que a camada anterior, com contornos refletivos ao redor de núcleos discóides brilhantes	Individual	Camada basal
TECIDO CONJUNTIVO NA LÂMINA PRÓPRIA	Rede entrelaçada alternando áreas escurecidas e áreas branco brilhantes na lâmina própria	Individual	Lâmina própria

Quadro 2.3 – Aspectos da mucosa oral normal por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
DEPÓSITO DE QUERATINA E CÉLULAS	Refração variável, aumento da espessura de queratina representada por áreas branco brilhantes com espessura e densidade de 155,312µm e 75,38nm respectivamente	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS DA CAMADA SUPERFICIAL	Células de tamanhos regulares, achatadas, com núcleos opalescentes, citoplasma granuloso	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS DA CAMADA ESPINHOSA	Poucas células vistas com núcleo maior e brilhante	Individual	Camada espinhosa
CÉLULAS DA CAMADA BASAL	Células aparecem em maior número em forma discoide e brilhantes. Núcleos com densidade aumentada	Individual	Camada Basal

Quadro 2.4 – Aspectos da mucosa oral de usuários de noz betel por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
DEPÓSITO DE QUERATINA E CÉLULAS	Refração variável, com espessura variável, visto como bandas brilhantes com camada granulosa abaixo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS, GRANDES E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas, poligonais, grandes, com contorno refrativo ao redor de áreas discoides representando os núcleos, de variadas intensidades	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS NA CAMADA BASAL	Camada basal hiperplásica com células mostrando núcleo hiperdenso	Individual	Camada basal
FIBROSE NA LÂMINA PRÓPRIA	Áreas hiperdensas de fibras individuais	Individual	Lâmina própria

Quadro 2.5 – Aspectos da fibrose submucosa oral por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
DEPÓSITO DE QUERATINA E CÉLULAS	Refração variável, áreas branco brilhantes representando o depósito de queratina com espessura e densidade de 79,156nm	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS COM NÚCLEOS PLEOMÓRFICOS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com núcleos pleomórficos como grandes pontos brilhantes preenchendo quase que completamente as células	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS NA CAMADA BASAL	Células com bordas mal definidas, núcleos, na sua maioria, grandes em tamanho, redondos e hiperdensos.	Individual	Camada basal

Quadro 2.6 – Aspectos da leucoplasia por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
DEPÓSITO DE QUERATINA E CÉLULAS	Refração variável, material amorfo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com poucos núcleos evidentes. Áreas branco brilhantes de tamanho intermediário e com aparência salpicada representam pérolas de queratina	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS NA CAMADA BASAL	Células mal delimitadas e com núcleo grande brilhante.	Individual	Camada basal

Quadro 2.7 – Aspectos do carcinoma epidermoide por meio da MCR (Anuthama et al.,2010)

E, concluíram que a MCR tem um papel significante na avaliação clínica das lesões orais, no diagnóstico de lesões incipientes e malignas e na identificação das margens das lesões em tempo real.

Garcia-Hernández et al. (2013) realizaram um estudo correlacionando imagens tomográficas, com imagens obtidas através da MCR e imagens histológicas da mucosa labial normal. Foram avaliadas imagens e espécimes obtidos de 10 voluntários onde os autores puderam observar que nas camadas mais superficiais do epitélio a MCR forneceu imagens celulares com mais detalhes que o histológico e que nas camadas mais profundas as avaliações eram equivalentes. Concluíram que a combinação destas duas técnicas não invasivas produz imagens morfológicas com resolução e penetração suficientes, tendo como resultado imagens muito próximas dos histológicos.

Alessi et al. (2013) avaliaram o uso da microscopia confocal em casos de gengivite descamativa, com suspeita de penfigoide, pênfigo vulgar e líquen plano e definiram padrões para estas três doenças por meio do MCR como demonstrado no Quadro 2.8.

DOENÇA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM
PENFIGÓIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS	Fenda no nível da membrana basal, representada por espaços escuros na camada epitelial. Espaços escuros preenchidos por estruturas pequenas e brilhantes rodeados de células poligonais, altamente reflectante menores que melanófagos e queratinócitos representando fenda subepitelial preenchida com exudato hemorrágico e inflamatório	Mosaico e individual
PENFIGO VULGAR	Fenda intraepitelial. Estruturas canaliculares lineares ou redondas, escuras, horizontalmente dispostas na superfície representando vasos dilatados. Células brilhantes e pequenas representando células inflamatórias.	Mosaico e individual
LÍQUEN PLANO ORAL	Áreas focais branco brilhantes nas camadas epiteliais características de hiperqueratose. Perda parcial ou completa do padrão em favo de mel e conexões intercelulares ampliadas característicos de um desarranjo arquitetural. Áreas escuras com espaços entre os queratinócitos aumentados. Células poligonais, maiores que os queratinócitos circundantes vistas como células solitárias no epitélio representando queratinócitos necróticos. Pequenas áreas branco brilhantes permeando espaços escuros que representam células inflamatórias ao redor de áreas de lâmina própria.	Mosaico e Individual

Quadro 2.8 – Aspectos do penfigoide das membranas mucosas, pênfigo vulgar e líquen plano oral por meio da MCR (adaptado de Alessi et al., 2013)

E concluíram que a MCR se trata de um método auxiliar de diagnóstico muito eficiente e que necessita ainda de mais estudos com o intuito de se definir padrões para outras lesões.

El Hallani et al. (2013) avaliaram a utilização MCR como um método não invasivo de detecção de lesões com potencial de evolução para uma neoplasia e concluíram que além de ser um método eficiente para a detecção destas lesões também é eficiente para indicar o local de biópsia e delimitar as margens da excisão.

Contaldo et al. (2013) realizaram um estudo utilizando a MCR para caracterizar aspectos microscópicos da mucosa oral normal. Foram examinadas 100 localizações em 50 voluntários e os resultados morfológicos foram descritos e correlacionados com o histológico convencional. Concluem que a MCR é um método *in vivo*, não invasivo, com capacidade de obtenção de imagens em tempo real, sem necessidade de aplicação de corantes ou outras substâncias, baseado apenas nas propriedades reflectantes das estruturas celulares e moleculares. Além disso, pode

ser utilizado sem riscos de reações alérgicas, de complicações pós-operatórias e sem contra indicação para crianças ou gestantes.

A principal limitação da MCR é em relação à profundidade de penetração do laser inclusive em lesões com uma camada de hiperqueratose superficial espessa (Clark et al., 2003). Além disso, o design da ponteira do aparelho também dificulta o acesso a locais como palato duro e mole, vertente lingual do rebordo alveolar inferior e algumas áreas de gengiva inserida. No intuito de sanar esta dificuldade de acesso, avanços têm sido feitos no sentido de miniaturizar os sistemas de imagens para uso *in vivo*, como por exemplo, com o uso de fibras ópticas interligando o microscópio a uma ponteira de tamanho menor (Maitland et al., 2008).

3 PROPOSIÇÃO

3.1. Objetivo principal

O objetivo desta pesquisa é determinar se a utilização do exame clínico juntamente com os métodos auxiliares de diagnóstico das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral (VELscope®, Azul de toluidina e Solução de lugol) contribui para uma maior precisão do diagnóstico de áreas displásicas nestas lesões quando comparada ao diagnóstico histopatológico das lesões.

3.2 Objetivos específicos

- a. identificar os padrões clínicos das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral.
- b. avaliar os padrões das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral por meio do exame auxiliar VELscope®
- c. avaliar os padrões das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral utilizando os corantes vitais Azul de Toluidina e Solução de lugol.
- d. avaliar os padrões celulares in vivo das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral utilizando a técnica de microscopia confocal reflectante.
- e. determinar o diagnóstico final das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral por meio do exame histopatológico de regiões biopsiadas.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística

Para este estudo foram selecionados 30 pacientes portadores de lesão clínica compatível com leucoplasia oral triados de forma consecutiva no ambulatório da disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, com idade acima de 18 anos de idade e que precisavam ser submetidos à biópsia incisional para o estabelecimento do diagnóstico final.

Os critérios de exclusão foram a alergia ao iodo e a presença de lesões ulceradas que poderiam desencadear dor intensa a aplicação da solução de lugol ou levar a uma retenção mecânica da solução de azul de toluidina. Os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo, seus riscos e benefícios e aqueles que concordaram em participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A). Este estudo foi enviado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa conforme documentação em anexo (anexo B).

4.2 Método

4.2.1 Exame clínico

Na primeira sessão foi realizado o preenchimento da ficha clínica da Disciplina de Estomatologia Clínica da FOU SP (anexo C) onde foram obtidos os dados relevantes para anamnese do paciente, principalmente dados como gênero e idade, e para identificação dos espécimes enviados ao serviço de patologia que realizou a análise destas amostras.

Os pacientes foram submetidos ao exame minucioso da cavidade oral com o uso de espelho clínico e sob a luz do refletor odontológico e as lesões intraorais fotografadas (Câmera Canon EOS Digital Rebel XSI, 10.1 Megapixel, lente Macro

EF 100mm, flash Macro ring lite MR-14-EX, f: 20 e 32, iso: 100 e 200 e tempo de exposição entre 1/125s e 1/250s).

4.2.2 VELscope®

Na sequência o paciente foi conduzido a uma sala com pouca iluminação onde foi realizado o exame com o aparelho VELscope® pois este necessita de um ambiente escuro. Foi feita a verificação inicial da localização e aspecto da lesão. Posteriormente o aparelho foi acoplado à câmera fotográfica (Canon EOS Digital 50D com f 6.3, iso2000 e tempo de exposição de 1/80s) para tomada dos registros fotográficos.

4.2.3 Azul de toluidina

Após o uso do VELscope® o paciente retornou a cadeira odontológica para realização do exame de cromoscopia com auxílio do corante azul de toluidina. Foram realizados dois bochechos vigorosos com água por 20 segundos cada, para remoção de debris e em seguida instituído o embrocamento da lesão com solução de ácido acético a 1% manipulado na manipulado no Laboratório Buenos Ayres situada a Rua Sergipe, 120 - Consolação, CEP: 01243-000, São Paulo, SP, Brasil (LBA) por 20 segundos com o auxílio de pinça clínica e algodão, para remoção da saliva, e aplicação de solução de azul de toluidina 1% (LBA) por 20 segundos com o auxílio de microaplicador (Microbrush®). Depois foram realizadas duas lavagens com ácido acético a 1% (LBA) para reduzir a retenção mecânica, um bochecho com água (Sridharan; Shankar, 2012) e o aspecto da lesão foi fotografado.

4.2.4 Solução de lugol

O corante de azul de toluidina foi removido através de novo embrocamento com ácido acético a 1% (LBA) por 20 segundos e em seguida realizada a aplicação da solução de lugol a 3% (LBA) que foi mantida por 2 minutos (Maeda et al., 2010) e posteriormente a região da lesão foi novamente fotografada.

4.2.5 Microscopia confocal reflectante

Na segunda consulta o paciente foi submetido à avaliação com microscopia confocal reflectante da seguinte maneira: uma película de policarbonato com baixa birrefringência foi aderida a ponta metálica de exame e encostada sobre a área da lesão para a realização do exame. As imagens de MCR foram capturadas por meio de um dispositivo de anel de tecido com luz similar a infra-vermelho, comercialmente disponível (VivaScope 3000; Lucid Inc), que utiliza um laser de aproximadamente 830-nm com potência de 22mW.

Os procedimentos de aquisição de imagem foram os descritos por (Rajadhyaksha et al., 1999; Rishpon et al., 2009).

Imagens individuais de 500/500 μm com 1,0 megapixel de resolução foram sequencialmente coletadas em plano horizontal e compiladas criando um mosaico de até 8/8mm. O tempo de obtenção da imagem em mosaico variou de 4 segundos (1/1 mm) a 2 minutos e 34 segundos (8/8 mm). Em seguida, a região indicada para biópsia, através da microscopia confocal reflectante, foi demarcada com caneta hidrográfica.

4.2.6 Biópsia incisional

Ainda na segunda consulta foi realizada uma avaliação quanto à condição sistêmica do paciente (pressão arterial e glicemia dentro dos padrões de normalidade e ausência de febre) para a realização da biópsia incisional da área selecionada clinicamente e com o auxílio dos métodos auxiliares descritos. Estando os padrões dentro da normalidade o procedimento cirúrgico foi instituído. As áreas que apresentaram resultados positivos para os métodos auxiliares foram submetidas à biópsia incisional. Para as áreas coincidentes foi realizada uma única biópsia. Nos casos onde não houve coincidência foram realizadas biópsias também das áreas não coincidentes com identificação de qual método indicou aquela área de biópsia.

Para o exame com o uso do VELscope® foi considerada área positiva aquela na qual foi observada a perda da fluorescência, com o teste de azul de toluidina foi positivo quando a lesão corou em tom azulado, com o lugol foi positivo na região esbranquiçada, ou seja, não corada pela substância.

A biópsia foi realizada com anestesia local (carpule, agulha curta e anestésico odontológico). O paciente foi orientado a realizar bochecho com 15 ml de solução de clorexedina à 0,12% por 1 minuto e cuspir. A anestesia foi instituída e quando a mesma estava efetiva foi realizada a biópsia utilizando-se a técnica de fuso com o uso de bisturi com lâmina 15 e posterior sutura com fio de seda 4.0. O paciente retornou em uma semana, em uma terceira consulta, para avaliação e remoção da sutura. Em caso de intercorrência, o paciente foi orientado a entrar em contato telefônico com a equipe da pesquisa para atendimento de urgência.

4.2.7 Avaliação anatomopatológica das biopsias

Os fragmentos obtidos por meio de biópsia incisional foram fixados com formol a 10% e colocados em potes identificados pelo método que indicou aquela área para a biópsia. Posteriormente foram incluídos em parafina para obtenção de lâminas com 4 a 5 micrômetros de espessura. As lâminas foram coradas com Hematoxilina e Eosina e submetidas à análise por profissional especialista em

patologia cirúrgica que emitiu um laudo anatomopatológico utilizando o sistema de classificação do grau de displasia da OMS (Barnes et al., 2005). O laudo foi emitido pelo serviço de patologia cirúrgica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, portanto o Hospital das Clínicas foi responsável pelo serviço de análise dos espécimes e emissão do laudo. O tratamento instituído foi determinado de acordo com laudo do exame anatomopatológico, podendo ser o acompanhamento clínico, a excisão cirúrgica da lesão ou o encaminhamento ao serviço de saúde terciário no caso de diagnóstico de carcinoma.

Os critérios utilizados para classificação das alterações epiteliais incluíram tanto avaliações citológicas quanto arquiteturais consagradas na literatura (Pindborg et al., 1997).

As alterações citológicas são: hipercromatismo nuclear, nucléolo proeminente, pleomorfismo nuclear, alteração da relação núcleo- citoplasma, aumento das figuras de mitose nas camadas superiores à basal, mitoses atípicas e células multinucleadas. Enquanto que as alterações arquiteturais são: cristas epiteliais em forma de gota, duplicação da camada basal, hiper celularidade, alterações da maturação epitelial, perda da polaridade dos queratinócitos, ulceração, queratose, acantose e atrofia.

Foram consideradas as seguintes categorias de alterações:

- Ausência de displasia - sem alterações celulares ou arquiteturais, ou apenas queratose.
- Displasia leve - alterações celulares e arquiteturais restritas ao terço inferior do epitélio.
- Displasia moderada - alterações celulares e arquiteturais restritas aos dois terços inferiores do epitélio.
- Displasia grave/ carcinoma *in situ* - desarranjo arquitetural e alterações citológicas acometendo toda a espessura do epitélio.
- Carcinoma superficialmente invasivo - presença de pequenos blocos epiteliais na lâmina própria desconectados do restante do epitélio ou presença de focos circunscritos de infiltração conectados ao epitélio, porém apresentando queratinização basal anômala com resposta desmoplásica na lâmina própria adjacente.

- Carcinoma epidermoide invasivo - nítidos blocos escamosos desconectados do epitélio presentes na derme/lâmina própria.

Os aspectos histopatológicos de cada região foram registrados por meio de fotomicrografia digital.

4.2.8 Avaliação dos dados

As imagens clínicas das lesões foram descritas segundo o aspecto clínico da lesão e divididas em homogênea ou não homogênea segundo os critérios de Woo, 2013. As lâminas obtidas pelo exame anatomopatológico foram fotografadas, numeradas por pesquisador independente e avaliadas, de forma cega, por pesquisador calibrado.

As fotos das lâminas foram avaliadas segundo os critérios da OMS (Barnes et al., 2005) para presença ou não de displasia, independente do grau desta. Portanto foram classificadas em 0 e 1, sendo 0 para a ausência e 1 para a presença;

As fotos das lesões (clínica, azul de toluidina, VELscope® e solução de lugol) foram numeradas por pesquisador independente e submetidas a avaliação cega por dois avaliadores calibrados. A avaliação ocorreu seguindo os seguintes critérios:

1. Nas fotos das lesões com o uso do VELscope® foi considerada área positiva aquela na qual foi observada a perda da fluorescência tecidual e negativa quando a fluorescência tecidual estava mantida, portanto, foi utilizada a classificação em 0 e 1, sendo 0 para a área negativa e 1 para área positiva;

2. Nas fotos das lesões após aplicação do azul de toluidina foi considerada positiva, ou classificação 1, a área da lesão corada em tom azulado e negativa, ou classificação 0, a área não corada;

3. Nas fotos das lesões após aplicação da solução de lugol foi considerada positiva, ou classificação 1, a área que não corar com esta solução e negativa, ou classificação 0, a área que corar.

As imagens obtidas do exame de MCR foram avaliadas globalmente em mosaico e cada imagem que compõe o mosaico foi avaliada individualmente. Os critérios avaliados seguiram os preconizados no estudo de Rishpon et al., 2009 e estão demonstrados no Quadro 4.1.

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CROSTA/ QUERATINA	Refração variável, material amorfo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO ESTRATO CÓRNEO	Células bem delineadas com contorno refrativo ao redor de núcleos escuros	Mosaico e individual	Estrato córneo
FAVO DE MEL ATÍPICO	O termo favo de mel é utilizado para descrever a arquitetura normal da camada espinhosa, com contornos celulares bem demarcados. Quando células são irregulares em tamanho e formato aplica-se o termo favo de mel atípico	Mosaico e individual	Camada espinhosa
PADRÃO EPIDÉRMICO ALTERADO	Arquitetura epitelial com alterações detectáveis na camada espinhosa, com modificação do padrão de favo de mel	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com contornos refletivos ao redor de núcleos escuros que correspondem a queratinócitos atípicos ou disqueratóticos	Individual	Camada espinhosa
VASOS SANGUÍNEOS NA LÂMINA PRÓPRIA	Espaços ovais, anulares ou circulares que correspondem a vasos na papila dérmica/ lâmina própria	Individual	Lâmina própria

Quadro 4.1 - Critérios considerados no exame de MCR (Rishpon et al., 2009)

Finalmente os dados morfológicos obtidos por meio do exame de MCR e exame histopatológico convencional foram analisados, comparados e descritos em cada caso.

4.2.9 Análise estatística

Foram feitas análises descritivas para todas as variáveis.

Os resultados das avaliações das fotos após os exames de cromoscopia, com azul de toluidina e lugol, e fluorescência (VELscope®) associados aos aspectos histopatológicos permitiram o cálculo de sensibilidade e especificidade destes métodos em relação a presença de displasia na descrição histopatológica (Lingen et al., 2008; Allegra et al., 2009; Lestón; Dios, 2010; Scheer et al., 2011; Rahman et al., 2012; Watanabe et al., 2012).

5 RESULTADOS

5.1 Dados Biodemográficos

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos foram incluídos 30 pacientes no estudo com idades entre 28 e 86 anos, média de idade 60,66 anos, sendo 70% (21/30) do gênero feminino com média de idade de 60,38 anos e 30% (9/30) do gênero masculino com média de idade de 61,33 anos (Figuras 5.1 e 5.2). Destes 76,66% (23/30) leucodermas, 10% (3/30) xantodermas, 10% (3/30) melanodermas e 3,33% (1/30) feoderma (Figura 5.3).

Quanto aos hábitos, o tabagismo foi relatado por 16,7% (5/30) pacientes e destes 60% (3/5) eram homens. O etilismo foi relatado somente por homens, sendo que 3,3% (1/30) somente bebiam e a presença dos dois hábitos foi observada em 10% (3/30) pacientes, todos homens.

Os hábitos de tabagismo e etilismo foram relatados em associação por 10% (3/30) dos pacientes, o hábito de tabagismo isoladamente por 6,6% (2/30) e o de etilismo por (1/30). O hábito de tabagismo associado ao etilismo e o etilismo isolado foram relatados somente por homens. Enquanto que o hábito de tabagismo isolado foi relatado somente por mulheres (Figura 5.4).

Figura 5.1 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo gênero

Figura 5.2 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo a faixa etária

Figura 5.3 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo etnia

Figura 5.4 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes deste estudo segundo a presença dos hábitos do tabagismo, etilismo, associação tabagismo e etilismo e nenhum destes

5.2 Avaliação Clínica

Do total da casuística, 22 pacientes apresentavam lesão única e 8 apresentaram mais de uma lesão, variando de 2 a 3, possibilitando um total de 18 lesões nestes 8 pacientes. Todos os pacientes foram biopsiados em pelo uma região e alguns em até 3 regiões (Figura 5.5). Foram obtidos 45 fragmentos no total.

Clinicamente estas lesões foram estratificadas de acordo com a Tabela 5.1.

Figura 5.5 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes de acordo com o número de lesões que estes apresentam

Tabela 5.1 - Distribuição das lesões de acordo com gênero, idade, hábito, número de lesões e aspecto clínico

Gênero	Idade média	Hábito				Número de lesões		Aspecto clínico da lesão	
		0	E	T	E+T	Uma	Mais de uma	Homogênea	Não homogênea
Masculino	61,33	5/30 (16%)	1/30 (3%)	0 (0%)	3/30 (10%)	7/22 (31%)	2/8 (25%)	10/26 (38,4%)	2/14 (14%)
Feminino	60,38	25/30 (83%)	0 (0%)	2/30 (7%)	0 (0%)	15/22 (68%)	6/8 (75%)	16/26 (61,5%)	12/14 (85%)

Legenda: E: Etilismo

T: Tabagismo

E+T= Tabagismo associado ao Etilismo

0= Ausência de tabagismo e etilismo

5.3 Avaliação com o Uso do VELscope®

Com o uso do VELscope® todas as lesões apresentaram perda da fluorescência tecidual sendo, portanto todas as lesões positivas para este método conforme ilustrado nas figuras 5.6 e 5.7.

Figura 5.6 - Aspecto de placa leucoqueratósica em borda lateral de língua com o auxílio do VELscope®

Figura 5.7 – Aspecto da mucosa oral da borda lateral de língua com o auxílio do VELscope®

5.4 Avaliação com o Uso do Corante Azul de Toluidina

Foram avaliados nas lesões os aspectos de efetividade do corante Azul de Toluidina, ilustrados nas figuras 5.8. Não houve consenso entre os dois avaliadores.

Segundo o avaliador 1 as lesões foram classificadas como representado na tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Distribuição dos pacientes de acordo com os aspectos gênero, idade média e efetividade do corante Azul de Toluidina a 1% segundo o Avaliador 1

Azul de toluidina	Idade média	Hábito				Gênero		Aspecto clínico da lesão	
		0	E	T	E+T	Masc	Fem	Homogênea	Não homogênea
Positivo	60,7	13/14 (92%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/14 (7%)	1/14 (7%)	13/14 (93%)	3/26 (11,5%)	11/14 (78,5%)
Negativo	60,19	19/26 (73%)	3/26 (11%)	2/26 (8%)	2/26 (8%)	11/26 (42%)	15/26 (58%)	23/26 (88,5%)	3/14 (21,5%)

Segundo o avaliador 2 as lesões foram classificadas como representado na tabela 5.3.

Tabela 5.3 – Distribuição dos pacientes de acordo com os aspectos gênero, idade média e efetividade do corante Azul de Toluidina a 1% segundo o Avaliador 2

Azul de toluidina	Idade média	Hábito				Gênero		Aspecto clínico da lesão	
		0	E	T	E+T	Masc	Fem	Homogênea	Não homogênea
Positivo	60,75	11/12 (92%)	0/12 (0%)	0/12 (0%)	1/12 (8%)	1/12 (8%)	11/12 (92%)	1/26 (3,8%)	11/14 (78,5%)
Negativo	60,21	23/28 (82%)	3/28 (11%)	0/12 (0%)	2/28 (7%)	11/28 (39%)	17/28 (61%)	25/26 (96,2%)	3/14 (21,5%)

Portanto, com o auxílio do corante azul de toluidina foi observada uma sensibilidade de 63,15%-66,66% e especificidade de 75,67%-82,35%.

Figura 5.8 – Aspecto de placa leucoqueratósica em borda lateral de língua após aplicação do Corante Azul de Toluidina 1%. Nota-se positividade a este corante

5.5 Avaliação com o Uso da Solução de Lugol

Com o uso da Solução de Lugol, 100% das lesões não coraram sendo, portanto todas as lesões positivas para este método conforme ilustrado na figura 5.9.

Figura 5.9 – Aspecto de placa leucoqueratósica em assoalho bucal após aplicação do Corante Solução de Lugol a 3%

5.6 Avaliação com o Uso da Microscopia Confocal Reflectante

Os aspectos observados por meio da MCR estão descritos e ilustrados nos Casos 1-30 situados nas páginas 76 a 165.

5.7 Análise Histopatológica

O exame histopatológico permitiu o diagnóstico de 30% (9/30) de carcinoma epidermoide (CEC); 10% (3/30) de neoplasia intraepitelial (NIE), 20% (6/30) de líquen plano oral (LPO) e 40% (12/30) casos de líquen simples crônico oral (LSCO) conforme ilustrado na figura 5.10 e descrito na tabela 5.4.

Figura 5.10 – Representação gráfica da distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico histopatológico

Tabela 5.4 – Distribuição dos pacientes de acordo com gênero, idade, hábito e diagnóstico histopatológico

Diag.	Casos	Gênero		Idade	Hábito		
		Masc	Fem		T	E	T+E
CEC	30%	13,3%	17%	53,33 ± 11,85	Sim 1	Sim 1	Sim 1
	9	4	5		Não 8	Não 8	Não 8
NI	10%	3,3%	6%	56,66 ± 12,09	Sim 0	Sim 0	Sim 1
	3	1	2		Não 3	Não 3	Não 2
LPO	20%	3,3%	17%	59,83 ± 15,67	Sim 0	Sim 0	Sim 0
	6	1	5		Não 6	Não 6	Não 6
LSC	40%	10%	30%	65,33 ± 12,4	Sim 1	Sim 0	Sim 1
	12	3	9		Não 11	Não 12	Não 11
Total	100%	30%	70%	60,66 ± 13,07	Sim 2	Sim 1	Sim 3
	30	9	21		Não 28	Não 29	Não 2

Em relação ao gênero, as mulheres foram mais acometidas por CEC e NIE que os homens na proporção de 7:5.

A faixa etária foi semelhante entre os grupos, sendo a menor média obtida no grupo CEC e a maior no grupo LSC.

O hábito de Tabagismo foi relatado em baixa frequência, 6,67% (2/30) dos pacientes, sendo um do grupo CEC e outro do LSC.

O Etilismo estava presente em 3,33% (1/30) e associado ao hábito de tabagismo foi relatado por 10% (3/30) dos pacientes, um paciente com CEC, um com NIE e outro com LSC.

CASO 1

CASO 1

A: Placa leucoqueratósica no assoalho bucal. Lesão extensa, irregular e não homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Tom azulado na área da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 8,49µm, intensidade de luz 8,4mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos mostram-se de formatos e tamanhos irregulares, por vezes com mitoses (seta); arranjos circulares designados como ninhos (círculos brancos) que representam áreas de hiperplasia e desarranjo arquitetural são vistos com frequência.

F: Na profundidade de 25,10µm e intensidade de luz de 5,9mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico. Observa-se a região superficial da lâmina própria (círculo branco) com presença de vasos sanguíneos congestos.

G: Na profundidade de 47,36µm e intensidade de luz de 7,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócito irregulares (círculo azul). Observa-se a região superficial da lâmina própria (círculo branco) com presença de vasos sanguíneos congestos.

H: Na profundidade de 56,36µm e intensidade de luz de 8,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco) e queratinização irregular (áreas brancas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular nas camadas espinhosa, parabasal e basal. Na lâmina própria nota-se infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário superficial e vasos sanguíneos dilatados (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área com intensa desorganização arquitetural do epitélio de revestimento e com formação de ninhos de queratinócitos; nota-se ainda atipia celular incluindo hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade e mitose (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide.

CASO 2

CASO 2

A: Placa leucoqueratósica no assoalho bucal. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na área da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão (coloração amarela).

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 2,8mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e arranjos circulares designados como ninhos (círculos brancos) que representam áreas de hiperplasia.

F: Na profundidade de 12,50µm e intensidade de luz de 3,1mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculo branco).

G: Na profundidade de 16,44µm e intensidade de luz de 3,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculos brancos).

H: Na profundidade de 20,32µm e intensidade de luz de 6,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos pequenos (círculo branco), bem como queratinócitos atípicos (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular nas camadas espinhosa, parabasal e basal. Na lâmina própria nota-se infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário superficial e vasos sanguíneos dilatados (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área com intensa desorganização arquitetural do epitélio de revestimento e com formação de ninhos de queratinócitos; nota-se ainda atipia celular incluindo hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade e muitas mitoses (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 3

CASO 3

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na área da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão (coloração amarela).

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 7,61µm, intensidade de luz 4,8mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e irregulares que representam áreas de hiper celularidade. Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial).

F: Na profundidade de 26,90µm e intensidade de luz de 6,5mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco).

G: Na profundidade de 42,37µm e intensidade de luz de 8,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculos brancos) e mitoses (setas).

H: Na profundidade de 20,32µm e intensidade de luz de 6,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos pequenos e atípicos próximos da lâmina própria (círculo branco).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas nas camadas espinhosa, parabasal e basal. Na lâmina própria nota-se infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário superficial e vasos sanguíneos dilatados (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área com intensa desorganização arquitetural do epitélio de revestimento e com formação de ninhos de queratinócitos; nota-se ainda atipia celular incluindo hiper cromasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade e muitas mitoses. Em área focal nota-se invasão superficial (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 4

CASO 4

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Tom azulado irregular na lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Coloração irregular na área da lesão (áreas hipocoradas e áreas hipercoradas).

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 8,75µm, intensidade de luz 5,4mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e irregulares que representam áreas de hiperplasia (círculo branco). Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial).

F: Na profundidade de 25,10µm e intensidade de luz de 5,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco).

G: Na profundidade de 43,52µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculos brancos) e mitose (círculo azul).

H: Na profundidade de 56,11µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos pequenos e atípicos na lâmina própria (círculo branco).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas nas camadas espinhosa, parabasal e basal e invasão da lâmina própria (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área com intensa de invasão da lâmina própria com queratinócitos neoplásicos que mostram queratinização irregular, hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade. Mitoses são frequentes (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 5

CASO 5

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Tom azulado fraco na lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Coloração irregular na área da lesão (áreas hipocoradas e áreas hiperporadas).

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 5,9mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos que representam áreas de hiperplasia (círculo azul). Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial) (círculo branco).

F: Na profundidade de 16,44µm e intensidade de luz de 6,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos pequenos (círculo branco).

G: Na profundidade de 32,33µm e intensidade de luz de 7,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco).

H: Na profundidade de 56,48µm e intensidade de luz de 11,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos pequenos e irregulares (círculo azul).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas rombas (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com atipia dos queratinócitos parabasais e basais e com formação de ninhos (hematoxilina e eosina, aumento original 400X)

Diagnóstico: Neoplasia Intraepitelial

CASO 6

CASO 6

A: Placa leucoqueratósica no rebordo alveolar. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência de coloração na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da solução de Lugol a 3%. Hipoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 6,87µm, intensidade de luz 5,9mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico. Os queratinócitos têm aspectos regulares e notam-se ainda pequenos pontos brancos que representam queratinócitos da camada córnea (superfície)

F: Na profundidade de 23,31µm e intensidade de luz de 5,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença áreas brancas que são queratinócitos que circundam a papila da lâmina própria.

G: Na profundidade de 37,7µm e intensidade de luz de 7,9mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (lamina própria papilar (setas).

H: Na profundidade de 49,33µm e intensidade de luz de 8,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico e queratinócitos que circundam a porção papilar da lâmina própria (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperparaqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial nota-se hialinização das fibras colágenas e vasos sanguíneos congestos (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e típicos (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 7

CASO 7

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Coloração irregular da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®)

.E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 9,55µm, intensidade de luz 5,1mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e focalmente irregulares que representam áreas de hiperplasia. Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial). Na seta azul nota-se porção superficial da lâmina própria com pontos brilhantes que representam células inflamatórias.

F: Na profundidade de 20,01µm e intensidade de luz de 7,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculos brancos). Na seta branca nota-se porção superficial da lâmina própria com pontos brilhantes que representam células inflamatórias

G: Na profundidade de 35,42µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos ao redor da lâmina própria e ducto excretor de glândula salivar (círculo branco)

.H: Na profundidade de 51,86µm e intensidade de luz de 11,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos ao redor da lâmina própria e ducto excretor de glândula salivar (círculo branco).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada

I observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperortoqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas rombas. Na lâmina própria nota-se infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário superficial (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe dos aspetos do revestimento epitelial. Na superfície nota-se hiperortoqueratose e granulose. Nas camadas basal e parabasal observa-se áreas com intensa desorganização arquitetural com formação de ninhos de queratinócitos atípicos com hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma e perda da polaridade (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Neoplasia Intraepitelial

CASO 8

CASO 8

A: Placa leucoqueratósica no rebordo alveolar. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Tom azulado na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 5,1mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

F: Na profundidade de 25,10µm e intensidade de luz de 6,5mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico.

G: Na profundidade de 43,52µm e intensidade de luz de 7,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 59,96µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Notar a presença de células dendríticas de permeio aos queratinócitos (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório predominantemente justa epitelial (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e típicos e exocitose de linfócitos e processos de células dendríticas (setas) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 9

CASO 9

A: Placa leucoqueratósica no fundo de sulco superior. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no fundo de sulco superior por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no fundo de sulco superior por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na área da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no fundo de sulco superior por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no fundo de sulco superior por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 6,31µm, intensidade de luz 6,1mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Nas setas, notar a presença de pontos brancos que são células inflamatórias de permeio aos queratinócitos basais que circundam a lâmina própria papilar.

F: Na profundidade de 14,97µm e intensidade de luz de 7,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Notar a presença de focos de células inflamatórias de permeio aos queratinócitos basais (círculo branco).

G: Na profundidade de 27,57µm e intensidade de luz de 7,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Notar a presença de focos de células inflamatórias de permeio aos queratinócitos basais (círculo branco) e a presença de queratinócito vacuolizado (seta).

H: Na profundidade de 36,32µm e intensidade de luz de 8,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Notar a presença de focos de células inflamatórias de permeio aos queratinócitos basais (seta) que circundam a lâmina própria superficial (círculo branco).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório predominantemente justa epitelial (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio hiperortoqueratinizado, com granulose e, composto por queratinócitos regulares e típicos (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 10

CASO 10

A: Placa leucoqueratósica na gengiva inserida. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 5,3mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e brilhantes que refletem a luz devido a espessa camada que queratina. Há presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria.

F: Na profundidade de 14,97µm e intensidade de luz de 7,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Notar a presença de focos de células inflamatórias de permeio aos queratinócitos basais e na lâmina própria (círculos brancos). Na seta notal a presença de dendrócito.

G: Na profundidade de 35,83µm e intensidade de luz de 7,9mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros circundados por queratinócitos típicos, que são a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 47,36µm e intensidade de luz de 8,7mW nota-se predominantemente a lâmina própria permeada por pontos brilhante grande e irregulares que representam melanófagos (setas azuis). Notar a presença de dendrócitos (setas brancas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de derrame pigmentar e melanófagos (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio hiperortoqueratinizado, com granulose e, composto por queratinócitos regulares e típicos. Notar a presença de derrame pigmentar e melanófagos (seta) na lâmina própria (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 11

CASO 11

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,51µm, intensidade de luz 6,8mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares e pequenos. Há presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos branco brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 16,44µm e intensidade de luz de 6,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros (círculo branco) que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos branco brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

G: Na profundidade de 31,98µm e intensidade de luz de 8,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (seta).

H: Na profundidade de 39,67µm e intensidade de luz de 8,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição difusa. Observa-se também pequenos focos hemorrágicos (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 12

CASO 12

A: Placa leucoqueratósica no dorso da língua. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular da do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 7,9mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e pequenos.

F: Na profundidade de 21,35µm e intensidade de luz de 9,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros (círculo branco) que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

G: Na profundidade de 30,67µm e intensidade de luz de 10,7mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (setas) na interface entre os queratinócitos basais e a lâmina própria.

H: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 11,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculo branco). Notar a presença queratinócitos esbranquiçados (apoptose) (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa e de projeções epiteliais em “dente de serra”. Em área focal nota-se vacuolização dos queratinócitos basais. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição difusa, por vezes em área justa epitelial. (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose. Observar a presença de dendrócito em camada superficial do revestimento epitelial (seta) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 13

CASO 13

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 9,06µm, intensidade de luz 6,1mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares e pequenos. Há presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria e linhas brilhantes centrais que representam o fluxo sanguíneo nos vasos (círculos brancos). Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 12,02µm e intensidade de luz de 8,7mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos branco brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

G: Na profundidade de 27,4µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias.

H: Na profundidade de 40,0µm e intensidade de luz de 10,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial observa-se focos hemorrágicos (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 14

CASO 14

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral/dorso da língua. Lesão extensa, regular e não homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral/dorso da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral/dorso da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral/dorso da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral/dorso da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 9,91µm, intensidade de luz 6,2mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares e pequenos. Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 21,35µm e intensidade de luz de 7,9mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculo preto). Nota-se ainda focos branco brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

G: Na profundidade de 39,67µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculos brancos). Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias.

H: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 9,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculos brancos).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 15

CASO 15

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Intensa captação do corante na lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Coloração irregular na área da lesão (áreas hipocoradas e áreas hiperporadas).

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 8,75µm, intensidade de luz 7,9mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos grandes e irregulares que representam áreas de hiperplasia.

F: Na profundidade de 25,10µm e intensidade de luz de 9,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco).

G: Na profundidade de 51,21 µm e intensidade de luz de 11,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculo branco) de permeio à lâmina própria (região escura).

H: Na profundidade de 63,80µm e intensidade de luz de 12,1mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos grandes e atípicos.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas nas camadas espinhosa, parabasal e basal e invasão da lâmina própria (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área com intensa de invasão da lâmina própria com queratinócitos neoplásicos que mostram queratinização irregular, hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade. Mitoses são frequentes (hematoxilina e eosina, aumento original 250X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 16

CASO 16

A: Placa leucoqueratósica na gengiva inserida. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 5,3mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares. Presença de áreas circulares escuras que representam a lâmina própria superficial (devido à irregularidade das projeções epiteliais). Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 12,60µm e intensidade de luz 5,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

G: Na profundidade de 25,91µm e intensidade de luz de 7,6 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 39,61µm e intensidade de luz de 8,7mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculo branco). Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias e células dendríticas (seta).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado. Note a presença de projeções epiteliais em “dente de serra”. Em área focal nota-se vacuolização dos queratinócitos basais. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição justa epitelial (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares. Observar o infiltrado inflamatório de interface associado a vacuolização dos queratinócitos basais e queratinócitos apoptóticos (seta) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 17

CASO 17

A: Placa leucoqueratósica na gengiva inserida. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Nota-se tom azulado na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da solução de Lugol a 3%. Hipercaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na gengiva inserida por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 5,23µm, intensidade de luz 6,2mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e pequenos. Presença de áreas escuras que representam a lâmina própria superficial (devido à irregularidade das projeções epiteliais). Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas. Observar estruturas fibrilares que representam região erodida (círculo branco)

F: Na profundidade de 25,85µm e intensidade de luz 7,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Observar estruturas fibrilares que representam região erodida (círculo branco).

G: Na profundidade de 41,23µm e intensidade de luz de 9,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Observar estruturas fibrilares que representam região erodida e pontos brilhantes que são células inflamatórias (seta).

H: Na profundidade de 53,82µm e intensidade de luz de 11,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculo branco). Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias e células dendríticas (seta).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado. Note a presença de projeções epiteliais em “dente de serra”. Em área focal nota-se vacuolização dos queratinócitos basais. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição justa epitelial (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares. Observar o infiltrado inflamatório de interface associado a vacuolização dos queratinócitos basais e queratinócitos apoptóticos (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 18

CASO 18

A: Placa leucoqueratósica no rebordo alveolar. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,2µm, intensidade de luz 7,0 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares. Pequenos pontos brilhantes representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea.

F: Na profundidade de 12,40µm e intensidade de luz de 8,0 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico e dos pequenos pontos brilhantes que representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea.

G: Na profundidade de 15,41µm e intensidade de luz de 11,0 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico e dos pequenos pontos brilhantes que representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea.

H: Na profundidade de 21,41µm e intensidade de luz de 12,7 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. e dos pequenos pontos brilhantes que representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea. Áreas brancas representam regiões de maior queratinização.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio com intensa hiperortoqueratose, granulose e composto por queratinócitos regulares (hematoxilina e eosina, aumento original 40

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 19

CASO 19

A: Placa leucoqueratósica na mucosa jugal. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,1µm, intensidade de luz 5,9 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e pequenos. Presença de áreas escuras que representam a lâmina própria superficial (devido à irregularidade das projeções epiteliais). Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 7,5µm e intensidade de luz de 7,9 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria e pontos brilhantes pequenos que representam células inflamatórias (setas) na interface entre os queratinócitos basais e a lâmina própria.

G: Na profundidade de 12,6µm e intensidade de luz de 9,3 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria e pontos brilhantes pequenos que representam células inflamatórias (círculo branco) na interface entre os queratinócitos basais e a lâmina própria.

H: Na profundidade de 27,36µm e intensidade de luz de 12,1mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (setas brancas) na interface entre os queratinócitos basais e a lâmina própria. Notar também a presença de pontos opalescentes que são interpretados como queratinócitos apoptóticos (seta azul).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado. Em área focal nota-se vacuolização dos queratinócitos basais. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição justa epitelial (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares. Observar o infiltrado inflamatório de interface associado a vacuolização dos queratinócitos basais e queratinócito apoptótico (seta) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 20

CASO 20

A: Placa leucoqueratósica no assoalho bucal. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência de corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,2µm, intensidade de luz 4,1 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares. Há presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 12,5µm e intensidade de luz de 6,1 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos branco brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

G: Na profundidade de 13,0µm e intensidade de luz de 7,3 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (setas).

H: Na profundidade de 23,0µm e intensidade de luz de 13,2 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença áreas escuros que são interpretadas como a porção superficial da lâmina própria.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral. Na lâmina própria superficial observa-se focos hemorrágicos (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e com focos de hiperplasia na camada basal (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Neoplasia Intraepitelial

CASO 21

CASO 21

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante na lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante na lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 13,1µm, intensidade de luz 8,2 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e irregulares que representam áreas de hiperplasia (círculo branco). Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial).

F: Na profundidade de 35,79µm e intensidade de luz de 14,1 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo branco). Há presença de células-gêmeas, interpretadas como mitoses (setas).

G: Na profundidade de 47,6µm e intensidade de luz de 21,9 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (retângulo).

H: Na profundidade de 63,0µm e intensidade de luz de 13,0 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos hiperqueratinizados e atípicos na lâmina própria (retângulo).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas e invasão superficial da lâmina própria (hematoxilina e eosina, aumento original 250X).

J: detalhe de área com invasão superficial da lâmina própria por queratinócitos neoplásicos que mostram queratinização irregular, hipercromasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade. Mitoses irregulares são freqüentes (setas) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 22

CASO 22

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocoloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 8,75µm, intensidade de luz 9,6 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares e pequenos. Há presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda focos brancos brilhantes que representam áreas superficiais hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 25,19µm e intensidade de luz de 10,1 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença áreas alongadas escuras permeadas por pontos brilhantes interpretadas como a porção superficial da lâmina própria e células inflamatórias, respectivamente.

G: Na profundidade de 39,57µm e intensidade de luz de 12,4 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 47,36µm e intensidade de luz de 12,1 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de linhas brilhantes que foram interpretadas como o fluxo sanguíneo de vasos da lâmina própria superficial.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura regular. Em áreas focais do epitélio nota-se a presença de queratinócitos claros (presença de glicogênio no citoplasma). (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares com glicogenose (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 23

CASO 23

A: Placa leucoqueratósica no rebordo alveolar. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Tom azulado na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da solução de Lugol a 3%. Hiper captação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 6,75µm, intensidade de luz 6,4 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares. Pequenos pontos brilhantes representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea.

F: Na profundidade de 7,41µm e intensidade de luz de 10,1mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico.

G: Na profundidade de 10,10 µm e intensidade de luz de 13,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria (setas).

H: Na profundidade de 13,96µm e intensidade de luz de 13,0 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria (setas) Notar linhas brancas interpretadas como o fluxo sanguíneo dos vasos da lâmina própria.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio com intensa hiperortoqueratose, granulose e composto por queratinócitos regulares (hematoxilina e eosina, aumento original 400X)

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 24

CASO 24

A: Placa leucoqueratósica na mucosa jugal. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na mucosa jugal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,01µm, intensidade de luz 9,5mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos têm aspectos regulares.

F: Na profundidade de 31,98µm e intensidade de luz de 9,5mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico.

G: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 11,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de áreas brilhantes interpretadas com regiões hiperqueratinizadas.

H: Na profundidade de 69,80µm e intensidade de luz de 13,5mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria (círculo branco), permeado por pontos brilhantes interpretados como células inflamatórias (seta).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio com intensa hiperortoqueratose, granulose e composto por queratinócitos regulares (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 25

CASO 25

A: Placa leucoqueratósica no dorso da língua. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no dorso da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 9,0mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e pequenos. A presença de áreas escuras foi interpretada com regiões superficiais da lâmina própria.

F: Na profundidade de 21,35µm e intensidade de luz de 7,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico. Há presença círculos escuros (círculo branco) que são a porção superficial da lâmina própria. Nota-se ainda pontos brilhantes interpretados como células inflamatórias que permeiam os queratinócitos (exocitose de linfócitos).

G: Na profundidade de 35,83µm e intensidade de luz de 8,2 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de pontos brilhantes que representam células inflamatórias (setas) na interface entre os queratinócitos basais e a lâmina própria.

H: Na profundidade de 47,36µm e intensidade de luz de 9,3 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria (círculo branco). Notar a presença queratinócitos esbranquiçados (apoptose) (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa e de projeções epiteliais alongadas. Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição difusa, por vezes em área justa epitelial. (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose. Observar a presença de vacuolização dos queratinócitos basais em área focal (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 26

CASO 26

A: Placa leucoqueratósica no rebordo alveolar. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no rebordo alveolar por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,0µm, intensidade de luz 10,1 mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares.

F: Na profundidade de 20,35µm e intensidade de luz de 11,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico.

G: Na profundidade de 39,6µm µm e intensidade de luz de 13,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 13,8 mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico e círculos escuros interpretados como a porção superficial da lâmina própria.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio com intensa hiperortoqueratose, granulose e composto por queratinócitos regulares (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 27

CASO 27

A: Placa leucoqueratósica no assoalho bucal. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na área da lesão

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação da coloração na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 9,0mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e apresentam pequenos pontos brilhantes que são interpretados como os núcleos de queratinócitos muito superficiais em áreas de hiperqueratinização.

F: Na profundidade de 21,35µm e intensidade de luz de 9,8mW nota-se arranjos de queratinócitos em favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos.

G: Na profundidade de 39,67µm e intensidade de luz de 9,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos.

H: Na profundidade de 56,11µm e intensidade de luz de 11,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos pequenos (círculo branco), bem como queratinócitos atípicos. Círculos escuros foram interpretados como a porção superficial da lâmina própria.

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular nas camadas espinhosa, parabasal e basal. Observam-se ainda numerosas mitoses (setas) Na lâmina própria nota-se infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário superficial e vasos sanguíneos dilatados (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área com intensa desorganização arquitetural do epitélio de revestimento e com formação de ninhos de queratinócitos; nota-se ainda atipia celular incluindo hipercromasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade e muitas mitoses (setas) (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

CASO 28

CASO 28

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,91µm, intensidade de luz 8,2mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos que têm aspectos regulares e pequenos. A presença de áreas escuras foi interpretada com regiões superficiais da lâmina própria. Áreas brancas brilhantes foram interpretadas como regiões hiperqueratinizadas.

F: Na profundidade de 16,44µm e intensidade de luz de 8,7mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico.

G: Na profundidade de 35,83µm e intensidade de luz de 9,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escurecidos que são a porção superficial da lâmina própria.

H: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 11,3mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel típico com presença círculos escuros que são a porção superficial da lâmina própria. Notar a presença de células dendríticas na interface o epitélio/lâmina própria (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa e de projeções epiteliais alongadas ("dentes de serra"). Na lâmina própria superficial nota-se a presença de infiltrado inflamatório linfomononuclear com distribuição justa epitelial. (hematoxilina e eosina, aumento original 100X).

J: detalhe de área focal com epitélio composto por queratinócitos regulares e a intensa granulose. Observar a presença de vacuolização dos queratinócitos basais em área focal (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Plano Oral

CASO 29

CASO 29

A: Placa leucoqueratósica no assoalho bucal. Lesão regular e homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Ausência do corante na região da lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da solução de Lugol a 3%. Hipocaptação do corante na área da lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica no assoalho bucal por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,11µm, intensidade de luz 3,9mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel típico, com queratinócitos de aspectos regulares. Pequenos pontos brilhantes representam os queratinócitos muito superficiais da camada córnea.

F: Na profundidade de 8,75µm e intensidade de luz de 4,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico. Há presença de regiões circulares escuras que foram interpretadas como porções superficiais da lâmina própria.

G: Na profundidade de 31,98µm e intensidade de luz de 5,6mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel e áreas alongadas escuras interpretadas como a porção superficial da lâmina própria, permeadas por pontos brilhantes interpretados como células inflamatórias (setas).

H: Na profundidade de 51,21µm e intensidade de luz de 6,8mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos em favo de mel típico e áreas alongadas escuras interpretados como a porção superficial da lâmina própria (setas).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado intensamente hiperortoqueratinizado, acantótico e com arquitetura regular. Note a presença de camada granulosa, incomum na mucosa oral (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área focal com epitélio com intensa hiperortoqueratose, granulose e composto por queratinócitos regulares (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Líquen Simples Crônico Oral

CASO 30

CASO 30

A: Placa leucoqueratósica na borda lateral da língua. Lesão extensa, irregular e não-homogênea.

B: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio do aparelho Velscope®. Nota-se perda de fluorescência tecidual na área da lesão (região circundada).

C: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da coloração de Azul de Toluidina a 1%. Captação irregular do corante na lesão.

D: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da solução de Lugol a 3%. Captação irregular do corante na lesão.

E-H: Aspectos da avaliação de placa leucoqueratósica na borda lateral da língua por meio da microscopia confocal reflectante (Vivascope 3000®).

E: aspecto das camadas superficiais do epitélio de revestimento (profundidade de 4,0µm, intensidade de luz 5,3mW). Queratinócitos formam padrão arquitetural em favo de mel atípico. Os queratinócitos têm tamanhos pequenos e irregulares que representam áreas de hiperplasia (círculos pretos). Nessa tomada, apesar de superficial, nota-se focos escuros que representam a lâmina própria (devido à irregularidade epitelial).

F: Na profundidade de 10,1µm e intensidade de luz de 10,4mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos irregulares (círculo preto).

G: Na profundidade de 21,35µm e intensidade de luz de 6,2mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico com presença de ninhos de queratinócitos (círculo branco e retângulo preto).

H: Na profundidade de 59,96µm e intensidade de luz de 9,0mW nota-se a manutenção do arranjo de queratinócitos e favo de mel atípico e ninhos de queratinócitos irregulares e atípicos na lâmina própria (retângulo preto).

I - J: Aspectos histopatológicos da área biopsiada:

I: observa-se fragmento de mucosa revestido por epitélio pavimentoso estratificado hiperparaqueratinizado e com arquitetura irregular, com formação de gotas e invasão superficial da lâmina própria (hematoxilina e eosina, aumento original 40X).

J: detalhe de área com intensa invasão da lâmina própria com queratinócitos neoplásicos que mostram queratinização irregular, hiperplasia nuclear, alteração da relação núcleo/citoplasma, perda da polaridade. Mitoses são frequentes (hematoxilina e eosina, aumento original 400X).

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide

5.8 Sensibilidade e Especificidade com o Uso do VELscope®

Para o uso do VELscope® foi observada, em relação as lesões, uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 50%. A Sensibilidade foi calculada dividindo o número de pacientes verdadeiro positivo (V+) pela soma do número de pacientes verdadeiro positivo (V+) com o número de pacientes falso negativo (F-). E a Especificidade foi calculada dividindo o número de pacientes verdadeiro negativo (V-) pela soma do número de pacientes verdadeiro negativo (V-) com o número de falso positivo (F+).

$$\text{Sensibilidade} = 12/12+0 \times 100 = 100\%$$

$$\text{Especificidade} = 28/28+28 \times 100 = 50\%$$

Os valores de V+, V-, F+ e F- estão detalhados na tabela 5.5.

Tabela 5.5 – Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o VELscope®

Gênero	Idade média	Hábito				V+	V-	F+	F-
		0	E	T	E e T				
Masculino	61,33	6	1	0	3	5	14	14	0
Feminino	60,38	19	0	2	0	7	14	14	0

5.9 Sensibilidade e Especificidade com o Uso do Azul de Toluidina

Como não houve consenso entre os avaliadores para o Avaliador 1 foi observada uma sensibilidade de 63,15% ($12/12+7 \times 100 = 63,15\%$) e especificidade de 75,67% ($28/28+9 \times 100 = 75,67\%$). E para o Avaliador 2 foi observada uma sensibilidade de 66,66% ($12/12+6 \times 100 = 66,66\%$) e especificidade de 82,35% ($28/28+6 \times 100 = 82,35\%$).

Os valores de V+, V-, F+ e F- de acordo com cada um dos Avaliadores estão demonstrados nas tabelas 5.6 e 5.7.

Tabela 5.6 – Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o Corante Azul do Toluidina (Avaliador 1)

Gênero	Idade média	Hábito				V+	V-	F+	F-
		0	E	T	E e T				
Masculino	61,33	6	1	0	3	5	7	0	4
Feminino	60,38	19	0	2	0	7	21	9	3

Tabela 5.7 – Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o Corante Azul de Toluidina (Avaliador 2)

Gênero	Idade média	Hábito				V+	V-	F+	F-
		0	E	T	E e T				
Masculino	61,33	6	1	0	3	5	7	0	4
Feminino	60,38	19	0	2	0	7	21	6	2

5.10 Sensibilidade e Especificidade com o Uso da Solução de Lugol

Para o Corante Solução de Lugol foi observada, em relação às lesões, uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 50% (Sensibilidade= $12/12+0 \times 100=100\%$; Especificidade= $28/28+28 \times 100=50\%$). Os valores de V+, V-, F+ e F- para o corante Solução de Lugol estão demonstrados na tabela 5.8.

Tabela 5.8 – Distribuição dos V+, V-, F+ e F- de acordo com gênero, idade média e hábito para o corante solução de lugol

Gênero	Idade média	Hábito				V+	V-	F+	F-
		0	E	T	E e T				
Masculino	61,33	6	1	0	3	5	14	14	0
Feminino	60,38	19	0	2	0	7	14	14	0

5.11 Correlação da Microscopia Confocal Reflectante e o Diagnóstico

A descrição dos aspectos da MCR e do histopatológico está nas legendas dos casos 1-30. No caso das lesões extensas, ou seja, maiores que 200mm² foram realizadas biópsias de mais de uma área. No entanto, foi ilustrada apenas a lesão com diagnóstico de maior gravidade.

Os principais aspectos observados na MCR estão apresentados nos quadros 5.1 a 5.4 de acordo com o diagnóstico.

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CROSTA/ QUERATINA	Refração variável, material amorfo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO ESTRATO CÓRNEO	Células bem delineadas com contorno refrativo (brilhante) ao redor de núcleos escuros	Mosaico e individual	Estrato córneo
FAVO DE MEL ATÍPICO	Queratinócitos irregulares e, na sua maioria, pequenos formando um padrão arquitetural em favo de mel atípico. Nota-se também áreas de maior densidade de células, caracterizadas por serem menores, mais compactadas e de formatos irregulares	Mosaico e individual	Camada espinhosa
PADRÃO EPITELIAL ALTERADO	Arquitetura epitelial com alterações detectáveis na camada espinhosa, com modificação do padrão de favo de mel para atípico	Mosaico e individual	Camada espinhosa
VASOS SANGUÍNEOS NA LÂMINA PRÓPRIA	Espaços ovais, anulares ou circulares que correspondem a vasos na papila dérmica/lâmina própria	Individual	Lâmina própria

Quadro 5.1 – Principais aspectos observados na MCR para o Carcinoma epidermoide

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CROSTA/ QUERATINA	Refração variável, material amorfo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO ESTRATO CÓRNEO	Células bem delineadas com contorno refrativo ao redor de núcleos escuros	Mosaico e individual	Estrato córneo
FAVO DE MEL ATÍPICO	Queratinócitos pequenos formando um padrão arquitetural em favo de mel atípico. Nota-se também algumas áreas de hiper celularidade e a presença de ninhos de queratinócitos irregulares.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
PADRÃO EPIDÉRMICO ALTERADO	Arquitetura epitelial com alterações detectáveis na camada espinhosa, com modificação do padrão de favo-de-mel para atípico.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com contornos refletivos ao redor de núcleos escuros que correspondem a queratinócitos atípicos	Individual	Camada espinhosa

Quadro 5.2 – Principais aspectos observados na MCR para a Neoplasia Intraepitelial

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO ESTRATO CÓRNEO	Células bem delineadas com contorno refrativo ao redor de núcleos escuros Áreas brilhantes representando áreas de hiperqueratinização	Mosaico e individual	Estrato córneo
FAVO DE MEL TÍPICO	Queratinócitos regulares formando um padrão arquitetural em favo de mel típico. Com presença de células dendríticas.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
PADRÃO EPIDÉRMICO	Arquitetura epitelial em padrão de favo-de-mel típico.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com contornos refletivos ao redor de núcleos escuros que correspondem a queratinócitos típicos	Individual	Camada espinhosa
VASOS SANGUÍNEOS NA LÂMINA PRÓPRIA	Espaços ovais, anulares ou circulares que correspondem a vasos na papila dérmica/lâmina própria	Individual	Lâmina própria

Quadro 5.3 – Principais aspectos observados no Líquen Plano Oral

ESTRUTURA	DEFINIÇÃO	TIPO DE IMAGEM	NÍVEL
CROSTA/ QUERATINA	Refração variável, material amorfo	Mosaico e individual	Estrato córneo
CÉLULAS POLIGONAIS E NUCLEADAS NO ESTRATO CÓRNEO	Células bem delineadas com contorno refrativo ao redor de núcleos escuros. Áreas brilhantes representando áreas de hiperqueratinização. Presença de pontos brilhantes que representam queratinócitos na camada superficial.	Mosaico e individual	Estrato córneo
FAVO DE MEL TÍPICO	Queratinócitos regulares formando um padrão arquitetural em favo de mel típico. Com presença de células inflamatórias.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
PADRÃO EPIDÉRMICO	Arquitetura epitelial em padrão de favo-de-mel típico.	Mosaico e individual	Camada espinhosa
CÉLULAS REDONDAS E NUCLEADAS NA CAMADA ESPINHOSA	Células bem delineadas com contornos refletivos ao redor de núcleos escuros que correspondem a queratinócitos típicos	Individual	Camada espinhosa

Quadro 5.4 – Principais aspectos observados no Líquen Simples Crônico Oral

6 DISCUSSÃO

No presente estudo o gênero feminino (70%) foi mais acometido pelas lesões leucoqueratósicas que o masculino (30%), achado que não coincide com vários autores (Petti, 2003; Kumar et al., 2013). Este maior número de mulheres da amostra em questão pode sugerir que as mulheres possam apresentar uma maior preocupação com sua saúde oral que os homens e procuram por atendimento odontológico com mais frequência permitindo o diagnóstico de um número maior de lesões. Isto pois, 90% (18/20) das pacientes do gênero feminino desta pesquisa buscaram, por livre e espontânea vontade ou indicadas por profissionais que as acompanhava, o diagnóstico e tratamento das lesões apresentadas.

O carcinoma epidermoide é mais prevalente no gênero masculino (Scully; Bagan, 2009; Natarajan; Eisenberg, 2011; Mishra, 2012; Brasil, 2014) e sabe-se que em estágio avançado, normalmente quando já há sintomatologia, no presente estudo nenhum paciente apresentava sintomatologia, por isso a maior proporção de mulheres pode ser justificada.

No que diz respeito a etnia dos pacientes, os leucodermas predominaram com 77% dos pacientes apesar da miscigenação do Brasil, o que corrobora com Neville et al. (2008). A 6ª década de vida foi a mais acometida seguida da 5ª concordando com Neville et al. (2008) e Natarajan e Eisenberg (2011) que afirmam que as leucoplasias acometem principalmente indivíduos maiores de 50 anos.

O câncer da mucosa oral é um problema de saúde pública (Lee et al., 2001; Warnakulasuriya, 2009; Thomas et al., 2012). Segundo a literatura, esta doença acomete mais comumente homens que mulheres, com idade acima de 50 anos (Warnakulasuriya, 2009; Scully; Bagan, 2009; Natarajan; Eisenberg, 2011; Mishra, 2012; Brasil, 2014). No presente estudo foi possível observar um acometimento maior de indivíduos acima de 50 anos (70%), mas uma leve predominância de mulheres na proporção de 5:4, portanto, dos 9 casos diagnosticados com CEC 56% eram mulheres e 44% eram homens. Este aumento do número de mulheres ocorreu devido a procura precoce e maior, por parte das mulheres, pelo tratamento para resolução dos problemas de saúde.

No entanto Llewellyn et al. (2001) apresentaram uma revisão de literatura sobre os fatores de risco para o carcinoma epidermoide em pacientes jovens e observaram que 4 a 6% dos casos de câncer de mucosa oral ocorrem em pacientes com menos de 40 anos. Na amostra deste estudo foi diagnosticado o carcinoma epidermoide em 11,11% (1/9) dos pacientes com idade abaixo dos 40 anos.

As localizações anatômicas mais acometidas são língua, palato e assoalho (Neville et al., 2008; Warnakulasuriya, 2009; Bagan et al., 2010; Brasil, 2014), o que foi confirmado pelo presente estudo onde 100% (10/10) dos casos de carcinoma epidermoide ocorreram nestes locais, sendo 50% em língua (5/10), 10% em palato (1/10) e 40% em assoalho bucal (4/10). E normalmente, em seu estágio precoce é assintomático (Bagan et al., 2010). Isto está em concordância também com esta pesquisa, pois nenhum dos pacientes diagnosticados com carcinoma apresentava sintomatologia.

Além destes dados a maioria dos casos observados nesta pesquisa apresentou o carcinoma epidermoide como única lesão, apenas 10% dos pacientes diagnosticados com carcinoma epidermoide apresentava mais de uma lesão no momento do exame clínico.

Além da faixa etária, a literatura aponta que os principais fatores de risco para o aparecimento do carcinoma epidermoide são tabagismo e o etilismo (Franco et al., 1989; Brailo et al., 2006; McCullogh et al., 2010; Cervigne et al., 2014). O tabaco é associado a 25% dos casos de carcinoma epidermoide oral e 7-19% ao consumo de bebidas alcoólicas (Petti, 2009). Na casuística desta pesquisa foi observado que, dos casos diagnosticados como carcinoma epidermoide, apenas um paciente era tabagista e etilista e outro era apenas etilista, o que não está de acordo com as estatísticas apresentadas onde a relação da presença do hábito com a lesão é mandatória. Portanto, acredita-se que existam fatores de risco, como os genéticos, que não foram quantificados mas que apresentam uma influência maior do que a esperada sobre a evolução das lesões brancas para o carcinoma epidermoide corroborando com Llewellyn et al. (2001).

Ainda quanto aos hábitos deletérios, o etilismo é relatado como uma das possíveis causas do surgimento do carcinoma epidermoide porém nesta pesquisa apenas 13,33% (4/30) dos pacientes relataram este hábito, o que pode ser um dado relativo, já que nem todos os pacientes sentem-se à vontade para espor algum vício.

Além da orientação para que o paciente reduza a exposição aos fatores de risco, é de fundamental importância que a patologia seja diagnosticada precocemente (Gómez et al., 2009), para que o prognóstico seja o melhor possível, com o mínimo de sequelas. Isto ocorreu com os pacientes da amostra em questão pois todos tiveram o seu tratamento instituído com o mínimo de dano pois as lesões se encontravam, em sua maioria, em fase inicial de displasia.

O exame clínico é uma etapa importante do rastreamento de lesões incipientes na mucosa oral que podem evoluir para um carcinoma epidermoide (Epstein et al., 2013). Ele foi importante também pois em 100% dos diagnósticos realizados neste trabalho, o exame clínico foi utilizado como orientação para a seleção do melhor local de biópsia das lesões apresentadas. E foi possível o reconhecimento das lesões orais incipientes pois 10 das lesões avaliadas eram carcinomas epidermóides em estágios iniciais ou neoplasias intraepiteliais contra apenas 2 lesões com diagnóstico de carcinoma epidermoide invasivo, portanto, lesões de um tempo de evolução maior e consequentemente, um prognóstico mais obscuro.

Como todas as lesões eram assintomáticas, na maioria das vezes o paciente não sabia relatar o tempo de evolução, por isso não foi possível avaliar há quanto tempo o paciente apresentava a lesão no presente estudo. Esse dado seria de suma importância para se tentar estabelecer a presença ou não de displasia com o tempo de evolução da doença. Esse dado também corrobora com a importância das campanhas preventivas do câncer de cabeça e pescoço, já que as lesões são assintomáticas e não eram de conhecimento dos pacientes.

Quando da realização da biópsia o profissional deve estar atento para que o espécime obtido tenha qualidade suficiente para permitir um diagnóstico preciso. A biópsia deve ser realizada em profundidade adequada, que inclua toda espessura de epitélio e parte de tecido conjuntivo adjacente (Saeed; Foo, 2013). Entretanto, muitas vezes, devida a heterogeneidade dos aspectos destas lesões, a escolha do melhor local para a realização da biópsia se transforma em um árduo desafio.

O uso de métodos como a cromoscopia (azul de toluidina e lugol), a fluorescência tecidual (VELscope®) e a MCR auxiliam na diagnose e, muitas vezes, orientam o melhor local para realização da biópsia pois estes possuem uma melhor sensibilidade (Epstein, 2013). Neste trabalho demonstramos que o uso do VELscope® apresentou uma alta taxa de sensibilidade (100%) a detecção de

neoplasias intraepiteliais e carcinomas epidermóides e uma especificidade de 70%. Estes dados foram semelhantes aos encontrados por Lestón e Dios (2010) em sua revisão de literatura, principalmente para a sensibilidade (97-100%). No entanto para especificidade, este trabalho apresentou uma porcentagem menor que a encontrada por Lestón e Dios (2010).

Já Scheer et al. (2011) também compararam o uso do VELscope® ao exame histopatológico e observaram uma sensibilidade para identificação de áreas displásicas com o uso do VELscope® de 100% e uma especificidade de 80,8% comparado com o exame histológico, portanto, valores semelhantes aos encontrados no presente estudo. Além disso, foi verificada a importância do uso do VELscope® para delimitação das margens das lesões pois em 100% das lesões o tamanho da lesão ao exame clínico era menor que o evidenciado por meio do VELscope®, concordando com Lestón e Dios (2010) e Scheer et al. (2011).

Em relação ao azul de toluidina a 1% foi observada sensibilidade de 63,15% a 66,66% e especificidade de 75,67% a 82,35% para detecção de neoplasias intraepiteliais e carcinomas epidermóides. Estas taxas encontram-se dentro do intervalo observado por Lingen et al. (2008) em sua revisão de literatura. No entanto, se forem comparados aos dados de Allegra et al. (2009) pode-se observar que estes autores apresentaram uma taxa maior de sensibilidade (96,2%) e uma taxa, no intervalo encontrado no presente estudo, para especificidade (77,7%). Enquanto que Rahman et al. (2012) observaram uma especificidade de 81,35% e sensibilidade de 66,67%. Portanto, pode-se concluir que é um método auxiliar eficiente (Gandolfo et al., 2006; Guneri et al., 2011).

No entanto, foi observado que o azul de toluidina apresenta limitações para ser utilizado na detecção das margens cirúrgicas, pois este cora apenas de acordo com a quantidade de DNA e RNA alterados presentes em determinado local (Kurita et al., 2012). Diferente de Junaid et al. (2012) que afirma que a utilização do corante azul de toluidina é muito eficiente na delimitação das margens cirúrgicas e reduz indiretamente o custo do tratamento pois não haverá necessidade de um grande número de biópsias pois estas deverão ser realizadas apenas nas áreas coradas. Este dado não pode ser observado nesta pesquisa pois os métodos auxiliares foram utilizados apenas antes do diagnóstico e não durante o processo terapêutico.

Quando da avaliação da aplicação da solução de lugol neste estudo, foi observada 100% de sensibilidade e 70% de especificidade, taxas semelhantes as observadas por Hashimoto (2001) e Watanabe et al. (2012).

Este corante também se mostrou muito eficiente na evidenciação das margens das lesões pois, devido a diferença de captação do corante pela mucosa normal e a alterada, ficaram mais evidentes os limites das lesões quando comparadas as lesões observadas apenas pelo exame clínico assim como observado por Kanatas e McCaul (2010), Kanatas et al. (2011) e Kurita et al. (2012).

Dos trinta pacientes examinados apenas 3,33% (1/30) apresentou desconforto com a aplicação da solução de lugol. Foi relatado apenas ardor temporário, em concordância com Screedharan et al. (2005).

Por fim, dentre os métodos auxiliares de diagnóstico avaliados está a MCR. A microscopia confocal reflectante (MCR) é um exame não invasivo que permite, em resolução celular *in vivo* a análise de parâmetros que auxiliam a diagnose e, muitas vezes guiam o local onde a realização de procedimento de biopsia possa ser mais adequado. Na prática dermatológica, a utilização desta tecnologia vem auxiliando profissionais na elucidação diagnóstica de lesões pigmentadas, na sua maioria, mas também da queratose actínica.

Nos casos analisados neste trabalho, de forma similar a esses autores, os achados das alterações epiteliais detectadas pelo exame de MCR se correlacionaram com as alterações observadas ao exame histopatológico. Entretanto deve ser ressaltada a dificuldade do alcance da ponteira do aparelho no caso de lesões em palato, porção posterior de rebordo e algumas áreas em gengiva inserida onde o contato de todo diâmetro da ponteira não foi possível.

Uma das grandes diferenças na análise do exame por MCR e exame histopatológico consiste na resolução das estruturas. Na MCR, o critério mais importante a ser valorizado em relação ao epitélio é a arquitetura do tecido e a disposição dos queratinócitos em arranjo de favo de mel, uma vez que detalhes celulares como alterações nucleares, por exemplo, facilmente detectáveis ao exame histopatológico, são mais difíceis de serem avaliadas na MCR.

O tamanho dos queratinócitos, bem como os espaços intercelulares (na espogiose) também são critérios importantes na avaliação por MCR, uma vez que queratinócitos de tamanhos variados são sugestivos de atipias relacionadas com a displasia epitelial.

Neste trabalho foram examinados casos de quatro diferentes doenças, mas que clinicamente se apresentavam como uma lesão branca, diagnóstico diferencial de leucoplasia. As doenças diagnosticadas e avaliadas foram carcinoma epidermoide, neoplasia intraepitelial, líquen plano oral e líquen simples crônico.

As imagens obtidas por meio da MCR permitiram a descrição de um padrão para cada uma destas doenças que pode ser utilizado futuramente para o auxílio no diagnóstico destas assim como apresentado por Alessi et al. (2013) para o penfigoide de membranas mucosas, pênfigo vulgar e líquen plano oral; por Anuthama et al. (2010) para a mucosa oral normal, a mucosa oral de usuários de noz betel, casos de fibrose submucosa oral, leucoplasia e carcinoma epidermoide e por White et al. (1999) para mucosa labial e lingual normais.

Um critério útil que foi aplicado na análise dos casos desta pesquisa consistiu do aumento de espaços brilhantes entre os queratinócitos. Esses espaços correspondem a edema intercelular (espongiose) e que é mais comum em áreas de inflamação e que devem ser evitadas durante a seleção do local da biópsia de lesões incipientes. Pequenas células brilhantes que permeiam os queratinócitos, correspondentes a exocitose de células inflamatórias também podem auxiliar na detecção de áreas inflamatórias, onde a inspeção de células neoplásicas ou atípicas se faz mais difícil. Esses critérios mostram boa reprodutibilidade e recentemente foram publicados por outros autores (Ulrich et al., 2007, 2008, 2011).

A detecção do carcinoma epidermoide invasivo é de fácil reconhecimento pelo exame MCR, apesar da limitação da técnica que permite a visualização da estrutura tecidual com até 300µm de espessura máxima. Entretanto, essa espessura é suficiente para a visualização horizontal de todas as camadas epiteliais e da lâmina própria na mucosa oral. Nos casos de carcinoma epidermoide invasivo, a faixa de tecido conjuntivo correspondente à lâmina própria mostra ainda elementos celulares (queratinócitos), com arquitetura e tamanhos alterados. Por outro lado, casos de invasão inicial do carcinoma epidermoide são muito difíceis de serem detectadas, pois alterações sutis na região da camada basal de queratinócitos e da membrana basal não são vistas com grande clareza de detalhes e suficiente resolução para o estabelecimento de um diagnóstico seguro.

Concluindo, a técnica de exame de lesões da mucosa oral por MCR é interessante e se mostra como um excelente auxiliar no exame clínico e na decisão de um bom local para a realização da biópsia, entretanto, os limites de resolução de

imagem e profundidade na análise da área lesada ainda mantém o exame histopatológico como soberano na documentação definitiva do diagnóstico destas lesões.

MCR é um campo relativamente novo na pesquisa médico-odontológica. Apesar disso, enormes progressos têm sido conquistados no conhecimento, principalmente das lesões pigmentadas, trazidos por essa inovadora tecnologia. A técnica, descrita pela primeira vez em 1995 por Rajadhyaksha et al., permite o exame não-invasivo da pele em tempo real, próximo de uma resolução histológica. Essa resolução permite a imagem celular incluindo núcleos e arquitetura da epiderme/ mucosa e da parte superficial do tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório e capilares. A MCR emite uma luz próxima ao infra-vermelho, possibilitando a iluminação do epitélio. A refração permite o exame de micro-estruturas anatômicas e apenas as estruturas no foco serão detectadas. Todo o processo de captura de imagem é transferido in silico, o que facilita sobremaneira a posterior análise dos resultados obtidos com o exame.

A maioria dos trabalhos publicados utilizando a técnica MCR, consiste de pesquisas no epitélio cutâneo e boas revisões versam sobre a estrutura normal da pele visualizada pelo MCR (Hofmann-Wellenhof et al., 2009). Isso pode ser explicado pelo tamanho da ponta laser no início do desenvolvimento do aparelho. Essa ponta era inicialmente grande, parecida com um bloco cúbico e cujo tamanho e forma não possibilitavam o alcance de áreas corpóreas menores e mais delicadas como a boca. Mais recentemente, com o desenvolvimento da ponta Vivascope 3000®, o exame de tais áreas se tornou possível, mas ainda apenas poucos centros possuem o equipamento.

A análise das imagens geradas pela técnica de MCR depende de um indivíduo bem treinado, pois há grandes diferenças nos aspectos gráficos obtidos pela técnica. As imagens obtidas são também muito diferentes do que se examina em cortes histológicos convencionais, que mostram a estrutura da pele e mucosa em cortes verticais, ao passo que a MCR mostra essa mesma estrutura numa perspectiva horizontal e em preto e branco. O contraste das estruturas celulares nessa técnica é dado pelos diferentes índices de refração das organelas das diferentes camadas do epitélio e do tecido conjuntivo. Estruturas altamente refringentes como melanina, conexões intercelulares, grânulos citoplasmáticos e queratina aparecem claros, enquanto que estruturas menos refringentes como o

núcleo celular parecem escuras na imagem in silico. O treinamento para a análise dessas imagens é dispendioso tanto do ponto de vista financeiro como no investimento de tempo, e, aqui no Brasil ainda não há centros de excelência que forneçam tal conhecimento. Dessa forma, a docente que orientou este trabalho no Hospital das Clínicas foi capacitada na Espanha (Hospital Clínic – Universidade de Barcelona), onde profissionais experientes já se servem desta tecnologia há anos.

Ainda com relação à análise dos resultados obtidos pela MCR, numerosos trabalhos servem como referência para os exames de lesões melanocíticas, inclusive, com o apoio de um consenso publicado de 2007 por Scope et al.. Entretanto, tais informações não estão bem determinadas para o exame de lesões não-melanocíticas e, esperamos que esta pesquisa venha contribuir para o assunto.

No âmbito das lesões incipientes da mucosa oral e do carcinoma epidermoide, já é consenso que o diagnóstico precoce possibilita terapêuticas menos agressivas e mutilantes e, na maioria dos casos, a cura da doença. Assim, a utilização do exame de MCR oferece a possibilidade do diagnóstico precoce não invasivo e do acompanhamento da evolução dos casos pós-terapêutica medicamentosa ou cirúrgica, funcionando como um método adjuvante no monitoramento dos doentes.

Portanto, uma das importâncias da presente pesquisa foi a apresentação dos padrões a serem observados no carcinoma epidermoide, na neoplasia intraepitelial, no líquen plano oral e no líquen simples crônico.

Apesar das numerosas perspectivas positivas na utilização da MCR, a técnica encontrou diversas dificuldades, que precisam ser superadas a medida que a experiência se consolide. Essas dificuldades englobam:

1. o manejo do aparelho, que necessita de auxiliares e da colaboração do doente;
2. a interpretação das imagens de alguns casos e a própria limitação do aparelho, que permite a visualização em uma espessura máxima de 300µm, o que corresponde à lâmina própria papilar. Essa espessura de exame não permite a análise de lesões profundas que atingem a submucosa.

São necessários mais estudos para validar a utilização da MCR neste grupo de lesões (Garcia Hernandez, 2013).

Portanto, dentre as leucoqueratoses, a neoplasia intraepitelial ou leucoplasia necessita de mais estudos que elucidem o seu mecanismo de evolução para uma

neoplasia e, por apresentar este potencial de evolução deve ser avaliada com mais cautela e de forma periódica pelo dentista. E a importância da utilização do termo neoplasia intraepitelial foi principalmente a conscientização e o alerta dos clínicos, pois indica claramente que estas lesões necessitam acompanhamento periódico por toda a vida.

Considera-se que diante da diversidade de aspectos clínicos e fatores relacionados com o surgimento e evolução do carcinoma epidermoide, o cirurgião dentista deve estar preparado para detecção desta doença, o mais precoce possível, através do exame clínico, métodos de auxílio diagnóstico e confirmação através do exame histopatológico. Assim o profissional poderá contribuir para um melhor prognóstico e, conseqüentemente, uma melhor qualidade de vida para os indivíduos acometidos por esta doença.

7 CONCLUSÕES

1. A utilização do exame clínico juntamente com os métodos auxiliares de diagnóstico das lesões leucoqueratósicas da mucosa oral (VELscope®, Azul de toluidina e Solução de lugol) se mostrou eficiente no auxílio da delimitação da extensão da lesão, contribuiu para uma maior precisão do diagnóstico de áreas displásicas nestas lesões quando comparada ao diagnóstico histopatológico das lesões e a MCR permitiu a visualização de padrões morfológicos das lesões brancas de forma não invasiva.
2. Ao exame por meio do VELscope® todas as lesões leucoqueratósicas avaliadas apresentaram perda de fluorescência tecidual.
3. Com auxílio da solução de lugol, todas as lesões avaliadas tiveram sua delimitação mais evidente o que facilita a avaliação destas.
4. A utilização da MCR permitiu a determinação de padrões para o carcinoma epidermoide, a neoplasia intraepitelial, o líquen plano oral e o líquen simples crônico.

REFERÊNCIAS¹

Ackerman AB. Opposing views of two academies about the nature of solar keratosis. *Cutis*, 2003;71:391-5.

Ahlgrimm-Siess V, Horn M, Koller S, Ludwig R, Gerger A, Hofmann-Wellenhof R. Monitoring efficacy of cryotherapy for superficial basal cell carcinomas with *in vivo* reflectance confocal microscopy: A preliminary study. *J Derm Sci*. 2009;53:60-4.

Alessi SS, Nico MMS, Fernandes JD, Lourenço SV. Reflectance confocal microscopy as a new tool in the *in vivo* evaluation of desquamative gingivitis: patterns in mucous membrane pemphigoid, pemphigus vulgaris and oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2013;168:257-64.

Allegra E, Lombardo N, Puzzo L, Garozzo A. The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Act Otorhinol Ital*. 2009;29:187-90.

Altman DG, Bland JM. Statistics notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ*. 1994;308:1552 .

Anuthama K, Sherlin HJ, Anuja N, Ramani P, Premkumar P, Vhandrasekar T. Characterization of different tissue changes in normal, betel chewers, potentially lesions, conditions and oral squamous cell carcinoma using reflectance confocal microscopy: Correlation with routine histopathology. *Oral Oncol*. 2010;46:232-48.

Ardigo M, Donadio C, Franceschini C, Catricalà, Agozzino M. Interest of reflectance confocal microscopy for inflammatory oral mucosal diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jun 9. doi: 10.1111/jdv.12540.

Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2013;19(7):642-59.

Arsenic R, Kurrer MO. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Virchows Arch*. 2013;462:609-17.

¹De acordo com Estilo Vancouver.

Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer: Clinical features. *Oral Oncol.* 2010;46:414-7.

Barnes L, Eveson JW, Reicgart P, Sidransky D. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância do Câncer. Estimativas 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância do Câncer. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Brailo V, Vucicevic-Boras V, Cevic-Arambasin A, Alajbeg IZ, Milenovic A, Lukac J. The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2006;42:370-3.

Branzan AL, Landthaler M, Szeimies RM. *In vivo* confocal scanning laser microscopy in dermatology. *Lasers Med Sci.* 2007;22:73-82.

Bujanda L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3374-82.

Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance Confocal Microscopy for *in vivo* skin Imaging. *Photochem Photobiol.* 2008;84:1421-30.

Cervigne NK, Machado J, Goswami RS, Sadikovic B, Bradley G, Perez-Ordóñez B, et al.. Recurrent genomic alterations in sequential progressive leukoplakia and oral cancer: drivers of oral tumorigenesis? *Hum Mol Genet.* 2014;23(10):2618-28.

Chen LQ, Hu CY, Ghadiran P, Duranceau A. Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: an overview *Dis Esophagus.* 1999;12:161-7.

Chi AC, Lambert PR, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, et al. Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia? A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(5):641-51.

Clark AL, Gillenwater AM, Collier TG, Alizadeh-Naderi R, El-Naggar AK, Richards-Kortum RR. Confocal microscopy for real-time detection of oral cavity neoplasia. *Clin Can Res*. 2003;9:4714-21.

Cleveland JL, Robison VA. Clinical oral examinations may not be predictive of dysplasia or oral squamous cell carcinoma. *J Evid Base Dent Pract*. 2013;13:151-4.

Contaldo M, Agozzino M, Moscarella E, Esposito S, Serpico R, Ardigo M. *In vivo* characterization of healthy oral mucosa by reflectance confocal microscopy: a translational research for optical biopsy. *Ultrastr Pathol*. 2013;37(2):151-8.

Cowan CG, Gregg TA, Napier SS, McKenna SM, Kee F. Potentially malignant oral lesions in northern Ireland: a 20-year population perspective of malignant transformation. *Oral Dis*. 2001;7:18-24.

Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol*. 1989; 13 (Suppl. 1):5-16.

De Rosa I, Stalbiano S, Lo Muzio L, Delfino M, Lucariello A, Copolla A, et al. Potentially malignant and malignant lesions of the lip. Role of silver staining nucleolar organizer regions, proliferating cell nuclear antigen, p53, and c-myc in differentiation and prognosis. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:252-8.

Diniz Freitas M, Blando-Carrión A, Gándara-Vila P, Antúnez-López J, García-García A, Rey JMG. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:199-203.

Dost F, Lê Cao K, Ford PJ, Ades C, Farah CS. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;1-10.

Dost F, Lê Cao K, Ford PJ, Farah CS. A retrospective analysis of clinical features of oral malignant and potentially malignant disorders with and without oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:725-33.

Edwards PC. The natural history of oral epithelial dysplasia: perspective on Dost et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(3):263-6.

El Hallani S, Poh CF, Macaulay CE, Follen M, Guillaud M, Lane P. Ex vivo confocal imaging with contrast agents for the detection of oral potentially malignant lesions. *Oral Oncol.* 2013;49:582-90.

Epstein JB, Silverman Jr S, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol.* 2008;44:538-44.

Epstein JB, Guneri P, Boyacioglu H, Abt E. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(12):1332-42.

Epstein JB, Guneri P, Boyacioglu H, Abt E. The limitations of the clinical oral examination in detecting dysplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Texas Dent J.* 2013;130(4):411-25.

Feaver GP, Morrison T, Humphris G. A study to determine the acceptability in patients and dentists of toluidine blue in screening of oral cancer. *Prim Dent Care.* 1999;6:45-50.

Filipovicz E, Adegboyega P, Sánchez RL, Gatalica Z. Expression of CD95 (Fas) in sun-exposed human skin and cutaneous carcinomas. *Cancer*, 2002;94:814-9.

Ford PJ, Farah CS. Early detection and diagnosis of oral cancer: Strategies for improvement. *J Cancer Policy.* 2013:e2-e7.

Foy J, Bertolus C, William Jr WN, Saintihny P. Oral Premalignancy The roles of early detection and chemoprevention. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013;46:579-97.

Franco LF, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral câncer in Brazil: A case-control study. *Int J Cancer.* 1989;43:992-1000.

Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions *in vivo*: clinical and histological assessment. *Oral Oncol.* 2006;42(1):89-95.

García-Hernández A, Roldán-Marín R, Iglesoas-Garcia P, Malveyh J. *In vivo* noninvasive imaging of healthy lower lip mucosa: A correlation study between high-definition optical coherence tomography, reflectance confocal microscopy, and histology. *Dermatol Res Pract*. 2013;2013:205256. doi: 10.1155/2013/205256.

Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat Rev Cancer*. 2004;4:891-9.

Giaretti W, Maffei M, Pentenero M, Scaruffi P, Donadini A, Di Nallo E, et al. Genomic aberrations in normal appearing mucosa fields distal from oral potentially malignant lesions. *Cell Oncol*. 2012;35:43-52.

Góes C, Weyll B, Sarmiento VA, Ramalho LMP. Diagnóstico diferencial e manejo da leucoplasia bucal – caso clínico: acompanhamento de 4 anos. *RGO*. 2007;55(1):95-100.

González S. Confocal reflectance microscopy in dermatology: Promise and reality of non-invasive diagnosis and monitoring. *Acta Dermosif*. 2009;Supl2:59-69.

Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci*. 2009;117:541-6.

Goodson ML, Thomson PJ. Management of oral carcinoma: benefits of early precancerous intervention. *Br J Oral Maxillof Surg*. 2011;49:88-91.

Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark*. 2010;9(1-6):21-39.

Gureri P, Epstein JB, Kaya A, Veral A, Kazandi A, Boyacioglu H. The utility of toluidine blue staining and brush cytology as adjuncts in clinical examination of suspicious oral mucosal lesions. *Int J Oral Max Surg*. 2011;40:155-61.

Hashimoto CL. Cromoendoscopia no estabelecimento do diagnostico precoce do esôfago em pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço [tese]: São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2001.

He S, Guo GM, Liu FX, Huang XP, XU X, Cai Y, et al. Molecular analysis in combination with iodine staining may contribute to the risk prediction of esophageal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Mar;134(3):307-15.

Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012;48:969-76.

Ho MW, Field EA, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN, et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxil Surg.* 2013;51:594-9.

Hofmann-Wellenhof R, Wurm EMT, Ahlgrimm-Siess V, Richtig E, Koller S, Smolle J, et al. Reflectance confocal microscopy – state of the art and research overview. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28:172-9.

Holmstrup P. Can we prevent malignancy by treating premalignant lesions? *Oral Oncol.* 2009;45:549-50.

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42:461-74.

Huber MA. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:262-8.

Jaber MA, Porter SR, Speight P, Eveson JW, Scully C. Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents. *Oral Oncol.* 2003;39(6):589-96.

Joseph BK. Oral cancer: prevention and detection. *Med PrincPract.* 2002;11(Suppl 1):32-5.

Junaid M, Choudhary MM, Sobani ZA, Murtaza G, Qadeer S, Ali NS. A comparative analysis of toluidine blue with frozen section in oral squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2012;10:57.

Kanatas A, McCaul JA. RE: Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: An overview. *Oral Oncol.* 2010;46:835.

Kanatas AN, Jenkins GW, Sutton D, McCaul JA. Lugol's iodine identifies synchronous invasive carcinoma – time for a clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;49:409-11.

Kois J, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports *Dent Today.* 2006;25:96-7.

Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol.* 2002;38:125-30.

Kujan O, Glenny AM, Duxbury AJ, Thakker N, Sloan P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4) CD004150.

Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan P. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jul;51(5):377-83.

Kurita H, Kamata T, Li X, Nakanishi Y, Shimane T. Effectiveness of vital staining with iodine solution in reducing local recurrence after resection of dysplastic or malignant oral mucosa. *Br J Oral Max Surg* 2012;50:109-12.

Lee JI, Soria JC, Hassan KA, El-Naggar AK, Tang X, Liu DD, Hong WK, Mao L. Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(12):1441-5.

Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104:217-25.

Leffel DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(Part 2): S-18-22.

Lestón JS, Dios PD. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol.* 2010;46:418-22.

Lim B, Smith A, Chandu A. Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and Potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:597-601.

Lin K, Patel SG, Chu PY, Matsuo JM, Singh B, Wong RJ, Kraus DH, Shaha AR, Shah JP, Boyle JO. Second primary malignancy of the aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. *Head Neck.* 2005;27(12):1042-8.

Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2008;44:10-22.

Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol.* 2001; 37:401-18.

Lúcio M, Andrea G, Bartolomeo GD, Fabio C, Dora S. Between-lesion discrepancies in terms of dysplasia, cell turnover and diagnosis in patients with multiple potentially malignant oral lesions. *Open Dent J.* 2013;7:169-74.

Macluskey M, Ogden GR. An overview of the prevention of oral cancer and diagnostic markers of malignant change : Markers of value in tumor diagnosis. *Dent Update.* 2000;27(3):148-52.

Maeda K, Suzuki T, Ooyama Y, Nakakuki K, Yamashiro M, Okada N, et al. Colorimetric analysis of unstained lesions surrounding oral squamous cell carcinomas and oral potentially malignant disorders using iodine. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(5):486–92.

Main JH. Actinic cheilitis and carcinoma of the lips. *J Can Dent Assoc.* 1994;60:113-6.

Maitland KC, Gillenwater AM, Williams MD, El-Naggar AK, Descour MR, Richards-Kortum RR. *In vivo* imaging of oral neoplasia using a miniaturized fiber optic confocal reflectance microscope. *Oral Oncol.* 2008;44:1059-66.

Manne RK. Comment on the article “ A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity” by Sachin C. Sarode et al.. published in *Oral Oncology* 47(2011)920-921. *Oral Oncol.* 2013;49:e39-e40. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.08.010.

Manne RK. Oral potentially malignant disorders individuals. *Oral Oncol.* 2014;50:e7-e8.

Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(4):444-6.

Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. Oral leukoplakia: Clinical, Histopathologic and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:669-84.

McClatchey KD, Zarbo RJ. The Jaws and the oral cavity. In: Sternberg SS, editor. *diagnostic surgical pathology*. 3ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.

McCullough MJ, Prasad G, Farah CS. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: an update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2010;55(suppl1):61-5.

McMahon J, Device JC, McCaul JA, McLellan DR, Farrow A. Use of Lugol's iodine in the resection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010;48:84-7.

Mehrotra R, Gupta D. Exciting new advances in oral cancer diagnosis: avenues to early detection. *Head Neck Oncol*. 2011;3:33.

Meltzer C. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: the case for laser excision. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:293-5.

Mignogna MD, Fedele S. Oral cancer screening: 5 minutes to save a life. *The Lancet*. 2005;365(9475):1905-6.

Minsky M. Microscopy Apparatus, US Patent 3013467. Available at: <http://www.freepatentsonline.com/3013467.html>.

Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. *Oral Oncol*. 2012;48:578-84.

Mojsa I, Kaczmarzyk T, Zaleska M, Stypulkowska J, Zapala-Pospiech A, Sadecki D et al. Value of the Vizilite Plus system as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *J Craniofac Surg*. 2012;23(2):e162-4.

Mori M, Adachi Y, Matsushima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(5):701-5.

Moy RL. Clinical presentation of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(Part 2):S8-10.

Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C et al.. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:87-94.

Natarajan E, Eisenberg E. Contemporary concepts in the diagnosis of oral cancer and precancer. *Dent Clin North Am*. 2011;55:63-88.

Natarajan E, Woo SB. Benign alveolar ridge keratosis (oral lichen simplex chronicus): A distinct clinicopathologic entity. *J Am Dermatol*. 2008;58:151-7.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Epithelial pathology in oral & maxillofacial pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1995.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Patologia oral & maxillofacial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

Niebel HH, Chomet B. In vivo staining for the delineation of oral intraepithelial neoplastic change. *J Am Dent Assoc*. 1964;68:801-6

Patel KJ, De Silva HL, Tong DC, Love RM. Concordance between clinical and histopathologic diagnoses of oral mucosal lesions *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:125-33.

Petruzzi M, Lucchese A, Baldoni E, Grassi FR, Serpico R. Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: Na overview. *Oral Oncol*. 2010;46:811-3.

Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):340-50.

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncology*. 2003;39:770-80.

Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van Der Wall I. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. Histological Typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin;1997.

Rahman F, Tippu SR, Khandelwal S, Girish KL, Manjunath BC, Bhargava A. A study to evaluate the efficacy of toluidine blue and cytology in detecting oral cancer and dysplastic lesions. *Quintessence Int*. 2012;43(1):51-9.

Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. *J Invest Dermatol*. 1995;104: 946-52.

Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal laser microscopy of human skin II: Advances in instrumentation and comparison with histology. *J Invest Dermatol*. 1999;113:293–303,.

Rao BK, Mateus R, Wassef C, Pellacani G. *In vivo* confocal microscopy in clinical practice: Comparison of bedside diagnostic accuracy of a trained physician and distant diagnosis of na expert reader. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:e295-e300.

Reddi SP, Shafer AT. Oral premalignant lesions: Management considerations. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2006;18:425-33.

Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62.

Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent*. 2010:186018.

Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann*.1973;8:301-28.

Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero M, Braun RP et al.. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145:766-72.

Robinson PN, Mickelson AR. Early diagnosis of oral cavity cancers. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006 Apr;39(2):295-306.

Saeed A, Foo M. Does size matter in oral mucosa biopsy? Poster presentations/british. *Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:e107-e29.

Sankaranarayanan R, Ramdas K, Thomas G, Muwange S, Thara S, Mathew B,et al. Effect of screening on oral cancer mortality in Kerala, India: a cluster randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1927-33.

Sankaranarayanan R, Ramdas K, Thara S, Muwonge R, Thomas G, Anju G,et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol*. 2013;49:314–21.

Sarode SC, Sarode GS, Karmarkar S, Tupkari JV. A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity. *Oral Oncol*. 2011;47:920-1.

Sarode SC, Tupkari JV. Oral (mucosal) potentially malignant disorders. *Oral Oncol.* 2012a;48:e35-e36.

Sarode SC, Tupkari JV. Oral potentially malignant disorders: Precising the definition. *Oral Oncol.* 2012b;48:759-60.

Scheer M, Neugebauer J, Derman A, Fuss J, Drebber U, Zoeller JE. Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111:568-77.

Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Malvehy J, Puig S, Rajadhyaksha M, et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesion: consensus terminology glossary and illustrative images. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57:644-58.

Screedharan A, Rembacken BJ, Rotimi, O. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy. *Gut.* 2005;54(6):886-7.

Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009;45:301-8.

Shah AA. Comment on the article "A new classification for potentially malignant disorders of the oral cavity" by Sachin C. Sarode et al.. Published in *Oral Oncology* 47(2011):920-921. *Oral Oncol.* 2012;48:e26.

Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine Blue Staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;4:379-82.

Sirois DA, Kerr AR, Robbins M, Goldberg J, Rolnitzky L, Bermudez F, et al.. Oral Cancer Detection: Prospective comparison of clinical, visual, cyto- and histopathological tests. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110(2):e34-e35.

Smith J, Rattay T, McConkey C, Helliwell T, Mehanna H. Biomarkers in dysplasia of the oral cavity: A systematic review. *Oral Oncol.* 2009;45:647-53.

Sperandio M, Brown AL, Lock C, Morgan PR, Coupland VH, Madden PB, et al. Predictive value of dysplasia grading and DNA ploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6:822-31.

Sridharan G, Shankar A A. Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility J Oral Maxillofac Pathol. 2012;16(2): 251-5.

Thomas V, Devi SR, Jeyaseelan V, Jeyseelan L. Mucosal disorders with oral epithelial dysplasia risk – Development of a simple screening tool for general health care setting. Oral Oncol. 2012;48:671-7.

Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Wolframsterry W, et al. Clinical applicability of *in vivo* reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinickKeratoses. Dermatol Surg. 2008;34:610–9.

Ulrich M, Maltusch A, Ro“wert-Huber J, Gonza´lez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. Br J Dermatol. 2007;156 (Suppl. 3):13–7.

Ulrich M, Gonzales S, Lange-Asschenfeldt B, Rowert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:276-84.

Umeda M, Shigeta T, Takahashi H, Minamikawa T, Komatsubara H, Oguni A et al. Clinical evaluation of Lugol’s iodine staining in the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40:593-6.

van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. Oral Oncol. 2002;38:521-6.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: present concepts of management. Oral Oncol. 2010;46:423-5.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management Oral Oncol 2009;45:317-23.

van der Waal I, Schepman KP, van der Meji EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. Oral Oncol. 1997;33(5):291-301.

van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2014;19(4):e386-90.
Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol. 2009;45:309-16.

Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:127-33.

Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Clinical impact of iodine staining for diagnosis of carcinoma in situ in the floor of mouth, and decision of adequate surgical margin. *Auris Nasus Laryns*. 2012;39:193-7.

Weijers M, Snow GB, Bezemer PD, van der Wal JE, van der Waal I. The clinical relevance of epithelial dysplasia in the surgical margins of tongue and floor of mouth squamous cell carcinoma: an analysis of 37 patients. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(1):11-5.

Wening BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Modern Pathol*. 2002;15:229-54.

White WM, Rajadhyaksha M, González S, Fabian R, Andreson RR. Noninvasive imaging of human oral mucosa *in vivo* by confocal reflectance microscopy. *Laryngoscope*. 1999;109:1709-17.

White WM, Baldassano M, Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Tearney GJ, Anderson RR, et al. Confocal reflectance imaging of head and neck surgical specimens. A comparison with histologic analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:923-8.

Woo SB. Atlas de patologia oral. 1.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.

World Health Organization. Report from a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Geneva;1973. CAN/731.

Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*. 2005;65:8017-21.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da Pesquisa: "Análise histopatológica de lesões leucoplásicas orais identificadas e avaliadas pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia confocal reflectante."

Nome dos Pesquisadores :

Profa. Dra Andrea Lusvarghi Witzel, Profa. Dra. Silvia Vanessa Lourenço e Ana Patrícia Carneiro Gonçalves Bezerra.

Instituição que participará do projeto: Faculdade de Odontologia da USP e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Local em que será realizado o estudo: Clínica da Disciplina de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da USP, situada na Av. Professor Lineu Prestes, 2227. Cidade Universitária. São Paulo – SP e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, situado na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - São Paulo.

CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), desta pesquisa porque possui lesões brancas na boca que precisam ser submetidas à biópsia para um correto diagnóstico e instituição de tratamento. A pesquisa consiste em realizar alguns exames nas lesões antes da biópsia. Serão quatro exames: dois com uso de corantes, um usa um microscópio especial e o outro uma luz de coloração verde.

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é ver se há uma relação entre a imagem da lesão branca que você tem na boca com o uso dos métodos que auxiliam no diagnóstico: corantes azul de toluidina e lugol, uso do método de luz chamado Velscope e a análise através de microscopia confocal reflectante. Os resultados desses métodos também serão comparados com o resultado da sua biópsia.

Procedimentos

Na primeira sessão será realizado um exame visual da lesão. Depois será utilizado um teste de fluorescência onde se aplica uma luz sobre a lesão para saber o grau de alteração presente no tecido e por fim, serão aplicados dois tipos de coloração (azul de toluidina e lugol). Na segunda sessão será realizado exame com o microscópio confocal onde este é pressionado sobre o local da lesão para ver a imagem das células numa tela de computador. Todos estes testes servem para auxiliar na escolha do melhor local que será realizada a biópsia. Na segunda sessão também será feita a biópsia de uma parte da lesão com uso de anestesia local, como a utilizada em tratamento de dente, caso seja necessário mais de uma área da lesão será biopsiada. Também serão realizadas fotografias das lesões em todas estas etapas. E em uma terceira sessão será feita uma avaliação da cicatrização da região após a biópsia e a retirada dos pontos. Serão necessárias três consultas pois na primeira serão realizados os testes disponíveis na Faculdade de Odontologia da USP, na segunda será feito o teste com o microscópio especial que fica no ambulatório de Dermatologia e Estomatologia do Hospital das Clínicas e a biópsia, e na terceira será feita avaliação da região após a biópsia e a retirada dos pontos na Faculdade de Odontologia da

USP. Não ficaremos com seus dados e nem com o material coletado na biópsia para serem utilizados em outras pesquisas.

Riscos e desconfortos

O uso dos corantes tem a chance de causar ardência ou alergia. A ponta do microscópio que faz a avaliação da lesão pode causar algum desconforto pela pressão exercida durante o exame. A realização da biópsia possui riscos de um procedimento cirúrgico realizado em ambulatório sob anestesia local, a mesma utilizada em tratamentos odontológicos, a saber, choque anafilático pela anestesia local, sangramento e infecção. Também é possível ocorrer algum desconforto na etapa anestésica e sensibilidade dolorosa local pós-operatória. Você independente de participar da pesquisa deverá ser submetido ao procedimento de biópsia para o correto diagnóstico da sua doença, portanto esse risco cirúrgico faz parte do atendimento clínico e não será adicionado por causa da sua participação no estudo. A sua participação na pesquisa implica na necessidade de uma consulta no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP para utilização do microscópio especial, caso você não participe da pesquisa, não haverá necessidade desse deslocamento.

Tempo despendido para a sua participação

Serão realizadas duas sessões com duração aproximada de uma hora em média e mais uma sessão para o pós operatório com duração média de 20 minutos.

Benefícios da pesquisa

O principal benefício oferecido é que os métodos de auxílio utilizados na pesquisa podem encontrar áreas na sua lesão não visíveis a olho nu e assim ajudar a determinar a melhor região para realizar a biópsia.

Custos

Não está prevista nenhuma ajuda de custo ao voluntário.

Garantia de sigilo e sua identidade será preservada

Os seus dados pessoais e registros serão confidenciais, apenas as fotos da lesão e das lâminas do exame de biópsia serão utilizadas nesta pesquisa.

Você não será identificado(a) em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

Direito de desistir

Você tem a liberdade de deixar a pesquisa quando quiser, sem nenhum prejuízo ou penalização.

Forma de contato para esclarecimentos de dúvidas ou se precisar de assistência

As pesquisadoras estarão sempre à disposição para tirar qualquer dúvida que apareça antes, durante ou após o início da pesquisa. Contato das pesquisadoras:

Profa.Dra. Andrea Lusvarghi Witzel Tel. 3091-7883, e-mail gandrea@usp.br

Dra. Ana Patrícia Carneiro Gonçalves Bezerra Tel. 99171-5168, e-mail apcqb@usp.br

ou pessoalmente na Clínica de Especialidades da FO-USP (Clínica Verde) as segundas-feiras 9:00 às 11:00 horas, situada na Av. Professor Lineu Prestes, 2227.

Cidade Universitária. São Paulo – SP.

Endereço do Conselho de Ética em Pesquisa (CEP)

Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia (Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, Telefone 3091-7960 ou pelo e-mail cepfo@usp.br.

Eu _____, portador do RG. _____, declaro que obtive todas as informações necessárias e esclarecimentos quanto às dúvidas por mim apresentadas, e, por estar de acordo, assino o presente documento em duas vias de igual conteúdo e forma, ficando uma em minha posse.

São Paulo, _____ de _____ de 2014

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Andrea Lusvarghi Witzel

Pesquisadora Responsável pelo Projeto

62.173

CRO

Assinatura da Responsável pelo Projeto

Ana Patricia Carneiro Gonçalves Bezerra

Pesquisadora Colaboradora

69.963

CRO

Assinatura da Pesquisadora Colaboradora

Silvia Vanessa Lourenço

Pesquisadora Colaboradora

56.737

CRO

Assinatura da Pesquisadora Colaboradora

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Análise histopatológica de lesões leucoplásicas orais identificadas e avaliadas pelos exames de luminescência, cromoscopia e microscopia reflexiva confocal.										
Pesquisador: ANDREA LUSVARGHI WITZEL										
Área Temática:										
Versão: 4										
CAAE: 22101413.2.0000.0075										
Instituição Proponente: FUNDAÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENT E TEC ODONTOLOGIA										
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 544.534										
Data da Relatoria: 27/02/2014										
Apresentação do Projeto: As leucoplasias são lesões cancerizáveis que antecedem o câncer de boca e cujas alterações teciduais são utilizadas para definir tratamento e prognóstico. A detecção precoce de alterações celulares nas lesões cancerizáveis seria uma forma mais eficiente de reduzir as taxas de mortalidade e morbidade pelo câncer oral.										
Objetivo da Pesquisa: O objetivo deste estudo é comparar as alterações histopatológicas encontradas em lesões diagnosticadas como leucoplasias na clínica com: o padrão de imagem obtida com o exame clínico; com a coloração por azul de toluidina e com solução de lugol; com a fluorescência por meio do Velscope; e, por fim, com a análise por meio de microscopia confocal reflexiva.										
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Riscos e benefícios foram adequadamente avaliados.										
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Sob o ponto de vista ético o projeto está adequado.										
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="border: none;">Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227</td> <td style="border: none;">CEP: 05.508-900</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Bairro: Cidade Universitária</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">UF: SP Município: SÃO PAULO</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;">Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>			Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227	CEP: 05.508-900	Bairro: Cidade Universitária		UF: SP Município: SÃO PAULO		Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br	
Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227	CEP: 05.508-900									
Bairro: Cidade Universitária										
UF: SP Município: SÃO PAULO										
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 544.534

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos apresentados e adequados: folha de rosto; autorização do responsável pela Clínica Odontológica da FOUSP; autorização do responsável pela Clínica de Estomatologia do HC-FMUSP, Instituição co-participante e onde os pacientes serão biopsiados; autorização do responsável pelo serviço de dermatopatologia do HC-FMUSP para utilização das lâminas de histológico; e TCLE.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais semestrais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 27 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Maria Gabriela Hays Blazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária CEP: 05.508-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 Fax: (11)3091-7814 E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO C – Ficha Clínica da Estomatologia Clínica

Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
Disciplina de Estomatologia Clínica
Ficha Clínica

Data: __/__/__

Nome: _____ Reg: _____

Idade: ____ Gênero: ____ Etnia: ____ Nacionalidade: ____ Naturalidade: _____

Profissão: _____ RG ou CPF: _____ Email: _____

Endereço: _____ Compl: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Tels: _____ Cel: _____

Encaminhado: _____ Prof. Responsável: _____

Queixa:

Duração:

Região anatômica associada à queixa:

Dente () Mucosa oral () Face () Maxila () Mandíbula () ATM ()

Lesão (ões) fundamental(ais): Ausente ()

Mancha () Úlcera () Erosão () Atrofia () Vesícula () Bolha ()

Lesões sólidas: placa () pápula () nódulo () outras formas _____**HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL:**

HISTÓRIA MÉDICA:**MEDICAÇÕES EM USO:****DADOS DE ANAMNESE**

☐ Alergia	☐ Hematológicas	☐ Ósseas	☐ Respiratórias
☐ Autoimunes	☐ Hipertensão	☐ Quimioterapia	☐ Transfusão
☐ Cardiovasculares	☐ Infeciosas	☐ Radioterapia	☐ Transplantado
☐ Endócrinas	☐ Neurológicas	☐ Renais	
☐ Outras:			
☐ Paciente nega qualquer alteração sistêmica.			

CIRURGIAS PREGRESSAS:**HISTÓRIA FAMILIAR:****HISTÓRIA ODONTO-ESTOMATOLÓGICA:**

Usa prótese: Não(☐) Sim(☐) P. Parcial Removível: Sup.(☐) Inf.(☐) P. Total: Sup.(☐) Inf.(☐)

Tempo:

Tempo da prótese atual:

HÁBITOS

Tabagismo: Não(☐) Sim(☐) Tipo: _____ Quantidade: _____/ dia Tempo: _____

(☐) Ex-fumante Quanto tempo fumou _____ Parou há: _____

Etilismo: Não () Sim () Tipo: Destilado () Fermentado () Tempo: _____ () Ex-etilista Quanto tempo bebeu _____ Parou há: _____ Diariamente () Fim de semana () Eventualmente () Quantidade semanal: Dose Destilado () Dose Fermentado ()		Destilado 1 dose = 50 ml Vinho 1 taça = 120 ml Cerveja 1 lata = 350 ml
Outras drogras: Não() Sim() Tipo: _____ Quantidade: _____/ dia Tempo: _____		
Escovação: Não() Sim() diariamente () 1/dia () 2/dia() 3/dia() às vezes () raramente () Fio dental: Não() Sim() diariamente () 1/dia () 2/dia() 3/dia() às vezes () raramente () Enxaguatório: Não() Sim() Marca: _____ diariamente () às vezes () raramente ()		

EXAME FÍSICO	
Exame Extra-oral: (Simetria e lesões faciais, Anatomia dos lábios)	PA: _____ mm Hg
Linfadenopatia cervical: Presente () Ausente () Móvel () Não-móvel () Dolorido () Assintomático () ATM: Sem alteração () Estalo () Dor () Dificuldade de abertura ()	
Lesões cutâneas: Não () Sim () Lesão fundamental: Localização: Diagnóstico/conduta:	Duração:
Outras Mucosas: Não() Sim() Lesão fundamental: Localização: Diagnóstico/conduta:	Duração:

EXAME INTRA-ORAL

Lesão(ões) fundamental(ais): Ausente ()

Mancha() Úlcera() Atrofia() Vesícula() Bolha()

Lesões sólida: placa() pápula() nódulo() outras formas _____

Descrição da lesão

Número:

Localização:

Tamanho:

Cor:

Inserção:

Forma:

Superfície:

Margens:

Palpação: Sintomática () Sim () Não

Consistência:

Infiltração:

Crepitação:

Outros achados clínicos:

**ASSINALE AS LOCALIZAÇÕES DAS LESÕES
ENCONTRADAS**

HIPÓTESE(S) DIAGNÓSTICA(S)

EXAMES SOLICITADOS	RESULTADOS DOS EXAMES
Azul de toluidina ()	
VELSCOPE ()	
Biopsia () (local, tipo: incisional ou excisional)	
Citologia esfoliativa () Local	
PAAF ()	
Micológico direto () Local	
Exames laboratoriais:	
Exames de imagem:	

DIAGNÓSTICO FINAL:

TERAPÊUTICA PROPOSTA:

ENCAMINHAMENTO:

DATA: ____/____/____

(vide verso)

EVOLUÇÃO CLÍNICA

(Data, avaliação subjetiva e objetiva, atualização saúde geral, conduta atual e futura) Carimbo do

Docente Fotos do dia ()sim não ()