JULIANA COSTA DE OLIVEIRA

**Avaliação do sistema OMS de graduação das displasias epiteliais aplicado
a diferentes sítios da cavidade oral e proposição de um novo método de
classificação**

São Paulo

2020

JULIANA COSTA DE OLIVEIRA

Avaliação do sistema OMS de graduação das displasias epiteliais aplicado a diferentes sítios da cavidade oral e proposição de um novo método de classificação

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais

Orientador: Prof. Dr. Décio dos Santos Pinto Júnior

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Oliveira, Juliana Costa de.

Avaliação do sistema OMS de graduação das displasias epiteliais aplicado a diferentes sítios da cavidade oral e proposição de um novo método de classificação / Juliana Costa de Oliveira; orientador Décio dos Santos Pinto Júnior. -- São Paulo, 2020.

94p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes Especiais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Carcinogênese. 2. Graduação histológica. 3. Displasia epitelial. 4. Leucoplasia. I. Pinto Júnior, Décio dos Santos. II. Título.

Oliveira JC. Avaliação do sistema OMS de graduação das displasias epiteliais aplicados à diferentes sítios da cavidade oral e proposição de um novo método de classificação. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 15/ 09/2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Gisele Maria Campos Fabri

Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Julgamento: Aprovada.

Prof(a). Dr(a). Maria Carolina de Lima Jacy Monteiro Barki

Instituição: Universidade Federal Fluminense

Julgamento: Aprovada.

Prof(a). Dr(a). Suzana C. Orsini Machado de Souza

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada.

Para José e Lélia (in memorian).

AGRADECIMENTOS

É fácil ser herói se o amor te acolhe bem.

À Deus, pela oportunidade diária de sonhar. Pela presença constante em minha vida, mesmo quando eu não mereço.

Aos meus pais, Luciana e Aldo, por tudo o que fizeram e fazem, por terem aberto mão de tanto para que eu pudesse realizar meu sonho, por me mostrarem o que é de fato humildade, e que eu posso ganhar o mundo e tenho força para isso. E que isso precisa ser, sobretudo, de forma íntegra, honesta, serena e altruísta. Uma vida é pouco para retribuir tudo o que vocês fizeram por mim. Ao meu irmão, Leonardo, por ser tão paciente, pelas conversas, tranquilidade transmitida, pela capacidade de sempre me fazer rir dos problemas, e mostrar que tudo sempre se resolve. Amo vocês!

À minha avó Penha, minha melhor amiga, minha parceira e maior encorajadora. Se não fosse por você, eu jamais conseguiria. Te amo mais que tudo no mundo. Aos meus avós José e João, por todo amor, preocupação e cuidado. Aos meus familiares que ajudaram diretamente na concretização desse sonho, muito obrigada!

Ao meu melhor primo-irmão-alma gêmea José Augusto, por ser meu ponto de paz, por jamais desacreditar da minha capacidade, sempre me mostrar o lado bom de tudo e todos, e pela paciência apesar das minhas ausências constantes. Dividimos tudo na vida há 20 anos; nada mais justo que dividir os méritos dessa nova conquista com você.

Ao meu orientador, prof. dr. Décio dos Santos Pinto Júnior, por ter me recebido e me mostrado mais do universo da ciência. Serei eternamente grata pelos

questionamentos que me fizeram crescer, por me mostrar um pouco da sua forma de enxergar a pesquisa e o diagnóstico. Muito obrigada!

À Profa. Dra. Renata Tucci, por permanecer ao meu lado nessa jornada e por ser essencial na minha vida. Você é um dos meus maiores exemplos e espero que mantenhamos sempre essa amizade. À Profa. Dra. Angela Scarparo por também ter permanecido, pelas infinitas oportunidades, pelo acolhimento, pela confiança, por vibrar junto em cada vitória. Vocês estarão sempre em tudo o que faço.

Aos amigos Lund Lima, Lara Mazzoni, Larissa Salomão, Thayná Ferreira, Mariana Arêdes e Kathleen Barbosa, que estiveram ao meu lado todos os dias ao longo destes últimos dois anos, sempre torcendo e incentivando de todas as formas possíveis, independente da distância física. Torço para que continuemos cúmplices para sempre!

Aos grandes amigos “do ensino médio para a vida”: Luisa Melhorim, Thiago Chequer, Enrico Cossi, Gabriel Bosser, Edson Júnior, Géssica Dalvi, muito obrigada por toda a força e parceria de sempre, e por sempre estarem por perto.

À Cristina Novaes, por trazer um tanto considerável de sensatez, muitas risadas e incentivo para o meu dia a dia. Cris, você chegou na hora certa! Você me ensina tanto que é impossível escrever aqui. Quão grata eu sou à vida pela nossa parceria... Depois que você chegou, tudo ficou mais leve e com a chegada da Nina, isso só tende a melhorar! Ela é a integrante que faltava nos nossos dias. À Juliana Mota, minha dupla, parceira de sala, de rotina, de saídas, de cinema no meio da tarde em uma terça feira, voltas na Paulista quando estou triste (risos), e de cafés fora de hora (mais risos). Me ensinou coisas desde escolher as melhores cervejas a sempre tentar ver o melhor de tudo e todos, sempre. B1 e B2 foram atualizados com

sucesso! Não sei falar de mim mais sem falar de você. Que bom, né? Você faz parte da minha melhor parte! Ambas sempre acreditaram em mim mais do que eu mesma, e jamais serei capaz de agradecer por tudo o que fizeram e fazem.

À Paulo Pina e Mariana Bergamini, que somaram tanto à minha vida e rotina... Muito obrigada pela paciência, compreensão, leveza, risadas, companhias no almoço, nas atividades do estágio PAE e reuniões-pós-reunião, mas, principalmente, pelo acolhimento no coração imenso que ambos mostraram ter. Me mostraram muito sobre muitas coisas da vidas, mesmo sem perceber. Espero que a vida recompense em dobro por tudo o que são.

À Jefferson Tenório, por ter sido meu “primeiro” amigo na USP. Foram inúmeras conversas, conselhos e muita risada. À Thalita Conceição pela semelhante amizade e pela ajuda na estatística do trabalho, e claro, pela companhia de ambos nos karaokês da vida (risos). Muito obrigada!

Às minhas queridas roomies Larissa e Mábia, por me aguentarem todos os dias, por terem feito do 132 a melhor casinha, pelas melhores conversas e pela paciência. Muito obrigada, meninas.

À Liga Acadêmica das Neoplasias Bucais, representada pelas profas. dras. Camila Gallo e Carina Domaneschi, esta última quem me acolheu e me deu inúmeras oportunidades, serei eternamente grata. O conhecimento adquirido foi além da teoria; me permitiu experiências extremamente gratificantes e me permitiu conhecer pessoas que levarei para a vida toda. Dentre elas, destaco a Paula Lins, que se tornou uma grande amiga, confidente, parceira de estudos sobre patologia e sobre as coisas da vida. Muito obrigada!

E não menos importante, Emília Aguiar, Ana Clélia, Aline Queiroz, Anaeliza Figueiredo, Catharina Simioni, Bruna Rech, Amanda Zarpellon, Guilherme Sanches, Nathalia Bellis, Mariana Ferreira, Marina Tuma, Gabriela Reganin, Ivan Neto, Marcos Custódio, Flávia Rosin, Karine Carli, Stephanie Kenig, Letícia Drumond, Rodrigo Pinho. Meus dias eram melhores com a companhia de vocês no departamento e nas disciplinas. Obrigada por tudo!

Aos professores do departamento, que tive a grande honra de conviver e aprender: profa. dra. Marina Gallottini, profa. dra. Karem Ortega, profa. dra. Marília Martins, profa. dra. Suzana Orsini, prof. dr. Fabio Daumas, prof. dr. Paulo Henrique Braz, profa. dra. Luciana Corrêa. E aos funcionários Adriana, Elisa, Juvani, Carlito, Vinícius e Cidinha, pelas conversas, ajudas, cafés, tudo que deixava meu dia a dia muito melhor. Muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Somos assim. Sonhamos o voo, mas tememos as alturas. Para voar é preciso amar o vazio. Porque o voo só acontece se houver o vazio. O vazio é o espaço da liberdade, a ausência de certezas. Os homens querem voar, mas temem o vazio. Não podem viver sem certezas. Por isso trocam o voo por gaiolas. As gaiolas são o lugar onde as certezas moram.”

Rubem Alves

RESUMO

Oliveira JC. Avaliação do sistema OMS de graduação das displasias epiteliais aplicado a diferentes sítios da cavidade oral e proposição de um novo método de classificação [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

A graduação histológica das displasias epiteliais orais (DEO), ainda hoje, é o padrão ouro para predição do potencial de malignização das lesões orais potencialmente malignas (LPM), logo, constitui uma oportunidade única de diagnóstico precoce do carcinoma epidermoide oral (CEO). Evidências mostram que DEOs mais avançadas estão associadas a uma maior probabilidade de transformação maligna, contudo, não é incomum que ocorra em casos com menor número de alterações, causando preocupações com as decisões de tratamento. A maioria das classificações propostas atualmente – incluindo o sistema OMS - seguiram critérios similares àqueles de uso comum para a graduação das lesões epiteliais do colo uterino, fato que carece de justificativas fundadas. O epitélio da mucosa oral não é homogêneo, e está sujeito à diferentes fatores etiológicos, diferenças morfológicas, citológicas, e anatômicas, entretanto, o sistema preconizado considera o envolvimento dos terços epiteliais para a classificação. Diversos trabalhos descreveram as características individuais da displasia, poucos estudos investigaram as relações com o local. A proposta desse estudo foi verificar se há padrões de características no contexto do diagnóstico de displasias epiteliais orais nas diferentes localizações, que poderiam auxiliar no reconhecimento e na uniformidade da classificação dessas lesões de acordo com o sítio. Além disso, foi proposto um novo sistema de graduação das displasias epiteliais orais, aplicado de forma mais objetiva. Foram selecionados 50 casos para cada grupo proposto, de acordo com a localização: gengiva, língua, mucosa jugal, assoalho bucal, palato duro e trigono retromolar, totalizando 300 casos. Cada caso foi graduado no sistema OMS, 2017 e no sistema “sem displasia/ com displasia, proposto pelo estudo. Os critérios arquiteturais e celulares das displasias também foram analisados, assim como três critérios adicionais: hiperqueratose, inflamação e atrofia epitelial. Não foi encontrada significância estatística ($p > 0,05$) entre as características analisadas os diferentes sítios da

cavidade oral, assim como a classificação no sistema OMS. Já no sistema proposto, houve significância, indicando a associação das variáveis ($p < 0,05$). Acredita-se que a utilização de um sistema de graduação mais objetivo como o proposto seria uma ferramenta essencial no tratamento das LPM, associado à melhor compreensão dos aspectos biológicos locais e das características histopatológicas. Apesar da malignização das LPM ser um o evento seja de baixa frequência, o desfecho é catastrófico, logo, deve ser levado em consideração.

Palavras-chave: Carcinogênese. Graduação histológica. Displasia epitelial. Leucoplasia.

ABSTRACT

Oliveira JC. Evaluation of the WHO grading system for epithelial dysplasias applied to different sites of the oral cavity and proposing a new classification method [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão corrigida.

Histological grading of oral epithelial dysplasias (OED), nowadays, is the gold standard for predicting the malignant potential of potentially malignant oral disorders (PMOD), therefore, it constitutes a unique opportunity for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma (OSCC). Evidence shows that more advanced OED are associated with a greater likelihood of malignant transformation, and although it has obvious biological plausibility, possible concerns about treatment decisions are inevitable. Most of the currently proposed classifications - including the WHO system - followed criteria similar to those in common use for grading epithelial lesions of the uterine cervix, a fact that lacks substantiated justifications. The epithelium of the oral mucosa is not homogeneous, and is subject to different etiological factors, morphological and anatomical differences, however, the recommended system considers the involvement of the epithelial thirds for classification. Several studies have described the individual characteristics of dysplasia, few studies have investigated the relationship with the site. The purpose of this study was to verify if there are patterns of characteristics in the context of the diagnosis of oral epithelial dysplasias in different locations, which could assist in the recognition and uniformity of the classification of these lesions according to the site. In addition, a new grading system for oral epithelial dysplasias was proposed, applied in a more objective way. Fifty cases were selected for each proposed group, according to location: gingiva, tongue, cheek mucosa, oral floor, hard palate and retromolar triangle, totaling 300 cases. Each case was graduated in the WHO system, 2017 and in the system "without dysplasia / with dysplasia, proposed by the study. The architectural and cellular criteria for dysplasias were also analyzed, as well as three additional criteria: hyperkeratosis, inflammation and epithelial atrophy. No statistical significance ($p < 0.05$) was found between the characteristics analyzed in the different oral cavity sites, as well as the classification in the WHO system. In the proposed system, the

association was found. It is believed that the use of a more objective grading system such as the one proposed would be an essential tool in the management of MPD, associated with a better understanding of local biological aspects and histopathological characteristics. Although the malignancy of MPD is a low-frequency event, the outcome is catastrophic, so it must be taken into account.

Keywords: Carcinogenesis. Epithelial dysplasia. Histological grading. Leukoplakia.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 5.1 - Distribuição do número percentual de casos de gengiva, considerando a classificação OMS, 2017.....	48
Gráfico 5.2 - Distribuição do número percentual de casos de língua, considerando a classificação OMS, 2017.....	49
Gráfico 5.3 - Distribuição do número percentual de casos de mucosa jugal, considerando a classificação OMS, 2017	50
Gráfico 5.4 - Distribuição do número percentual de casos de assoalho, considerando a classificação OMS, 2017	50
Gráfico 5.5 - Distribuição do número percentual de casos de palato duro, considerando a classificação OMS, 2017	51
Gráfico 5.6 - Distribuição do número percentual de casos de triângulo retromolar, considerando a classificação OMS, 2017	52
Gráfico 5.7 - Distribuição do número percentual de casos de gengiva, considerando a classificação proposta pelo estudo.....	53
Gráfico 5.8 - Distribuição do número percentual de casos de gengiva, considerando a classificação proposta pelo estudo.....	53
Gráfico 5.9 - Distribuição do número percentual de casos de mucosa jugal, considerando a classificação proposta pelo estudo	54
Gráfico 5.10 - Distribuição do número percentual de casos de assoalho, considerando a classificação proposta pelo estudo	54
Gráfico5.11 Distribuição do número percentual de casos de palato duro, considerando a classificação proposta pelo estudo.....	55
Gráfico5.12 Distribuição do número percentual de casos de triângulo retromolar, considerando a classificação proposta pelo estudo	55
Gráfico5.13 Distribuição do número percentual de casos apresentando estratificação epitelial irregular e perda de polaridade das células da camada basal, de acordo com a localização da lesão	58

Gráfico 5.14 - Distribuição do número percentual de casos apresentando perda de polaridade das células da camada basal, de acordo com a localização da lesão	59
Gráfico 5.15 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento do número de figuras de mitose, de acordo com a localização da lesão ..	60
Gráfico 5.16 - Distribuição do número percentual de casos apresentando mitoses superficiais, de acordo com a localização da lesão.....	61
Gráfico 5.17 - Distribuição do número percentual de casos apresentando disqueratose.....	61
Gráfico 5.18 - Distribuição do número percentual de casos apresentando disqueratose e perda de coesão epitelial, de acordo com a localização da lesão...	63
Gráfico 5.19 - Distribuição do número percentual de casos apresentando projeções em forma de gota, de acordo com a localização da lesão.	64
Gráfico 5.20 - Distribuição do número percentual de casos apresentando pérolas de queratina, de acordo com a localização da lesão	65
Gráfico 5.21 - Distribuição do número percentual de casos apresentando anisonucleose, de acordo com a localização da lesão	67
Gráfico 5.22 - Distribuição do número percentual de casos apresentando anisocitose, de acordo com a localização da lesão	67
Gráfico 5.23 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento no tamanho e número de nucléolos, de acordo com a localização da lesão.....	68
Gráfico 5.24 - Distribuição do número percentual de casos apresentando hiperchromatismo, de acordo com a localização da lesão	69
Gráfico 5.25 - Distribuição do número percentual de casos apresentando mitoses atípicas, de acordo com a localização da lesão	69
Gráfico 5.26 - Distribuição do número percentual de casos apresentando variação da razão núcleo/citoplasma, de acordo com a localização da lesão..	70

Gráfico 5.27 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento hiperqueratose, de acordo com a localização da lesão72

Gráfico 5.28 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento hiperqueratose e atrofia epitelial, de acordo com a localização da lesão73

Gráfico 5.29 - Distribuição do número percentual de casos apresentando inflamação, de acordo com a localização da lesão.74

LISTA DE FIGURAS

- Figura 5.1 - HE, x20. Corte histológico de fragmento de mucosa (AB) revestido por epitélio estratificado pavimentoso, com áreas de atrofia e pleomorfismo celular; perda da estratificação epitelial, anisocitose, anisonucleose e raras projeções em gota. Displasia intensa50
- Figura 5.2 - HE, x20. Corte histológico de um fragmento de mucosa oral (AB) exibindo o epitélio estratificado pavimentoso hiperparaqueratinizado e acantose. No tecido conjuntivo não há inflamação.....57
- Figura 5.3 - HE, x40. Corte histológico de fragmento de mucosa. Epitélio estratificado pavimentoso exibindo perda da estratificação epitelial limitada ao terço inferior e perda da polaridade das células basais. Outros critérios citológicos também podem ser observados.....59
- Figura 5.4 - HE, x20. Corte histológico de fragmento de mucosa revestido por epitélio estratificado pavimentoso, evidenciando disqueratose. Outras atipias podem ser observadas62
- Figura 5.5 - HE, x10. Corte histológico de fragmento de mucosa evidenciando projeções em gota.64

LISTA DE SÍMBOLOS

p	p-valor
κ	κ -valor
μ	micrmetros

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Critérios de displasia epitelial oral propostos pela OMS, 2005.....	34
Tabela 4.2 - Critérios de displasia epitelial analisados no estudo, propostos pela OMS, 2005.	45
Tabela 5.1 - Distribuição do número percentual de todos os casos, considerando a classificação OMS, 2017; p*: teste D de Somers	52
Tabela 5.2 - Distribuição do número percentual de todos os casos, considerando a classificação OMS, 2017; p*: teste D de Somers	55
Tabela 5.3 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios arquiteturais propostos pela OMS, 2005. p*: teste D de Somers.....	63
Tabela 5.4 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios citológicos propostos pela OMS, 2005. p*: teste D de Somers.	67
Tabela 5.5 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios adicionais analisados. p*: teste D de Somers.....	69

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	30
2	REVISÃO DA LITERATURA	32
2.1	DISPLASIA EPITELIAL ORAL	32
2.2	SISTEMAS DE GRADUAÇÃO	33
2.3	CONTROVÉRSIAS	36
3	PROPOSIÇÃO	42
4	MATERIAL E MÉTODOS	44
4.1	MATERIAL	44
4.2	MÉTODOS	44
4.2.1	Caracterização da amostra	44
4.2.2	Grupos	44
4.2.3	Análise histopatológica e graduação das displasias epiteliais	45
4.2.4	Análise estatística	46
5	RESULTADOS	48
5.1	ANÁLISE DO SISTEMA OMS E NOVO MÉTODO PROPOSTO, DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO	48
5.1.1	Sistema OMS, 2017	48
5.1.2	Sistema proposto: sem displasia/ com displasia	53
5.2	ANÁLISE DA PRESENÇA DOS CRITÉRIOS INDIVIDUAIS PARA A IDENTIFICAÇÃO DA DISPLASIA EPITELIAL, DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO E A CLASSIFICAÇÃO ATRIBUÍDA	57
5.2.1	CRITÉRIOS ARQUITETURAIS – OMS, 2005	57
5.2.2	Critérios celulares – OMS, 2005	66
5.2.3	Características adicionais que podem influenciar no diagnóstico	71
7	CONCLUSÕES	82
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS	90

1 INTRODUÇÃO

Apesar do significativo avanço na prevenção, detecção e tratamento de uma grande variedade de tipos de neoplasias sólidas, o carcinoma epidermoide oral (CEO) continua a ser um problema de saúde significativo em todo o mundo. Nas últimas duas décadas, o progresso do diagnóstico foi limitado e a sobrevida geral do paciente permaneceu mais ou menos inalterada (1,2,3). O diagnóstico tardio é frequente e está diretamente relacionado ao insucesso do tratamento e aos resultados desfavoráveis. As taxas de sobrevida em cinco anos são descritas em até 9% para os tumores que acometem assoalho bucal e borda lateral de língua (1,4).

O CEO pode ser precedido por uma variedade de atipias celulares ainda restritas à camada epitelial, denominadas displasia epitelial (DEO). Essas atipias, denominadas lesões potencialmente malignas, se manifestam clinicamente como lesões denominadas: leucoplasia, eritroplasia, leucoeritroplasia e queilite actínica (5). A partir do reconhecimento do potencial de malignização dessas lesões, várias tentativas foram feitas para uniformizar o diagnóstico e categorizar as atipias presentes no epitélio. Marcadores moleculares foram amplamente estudados para esta finalidade, contudo, nenhum ainda é aceito e utilizado. A histopatologia permanece como o padrão ouro, sendo assim, torna-se uma oportunidade única de diagnóstico precoce do CEO, uma vez que a partir disso orienta o tratamento dos pacientes (6,7).

A utilidade da classificação é contestada na literatura desde quando foi instituída e quase não há consenso em relação ao risco de transformação maligna com base nessa ferramenta. Os métodos utilizados são baseados na classificação de lesões potencialmente malignas de outros sítios epiteliais, mostrando limitada adequação para a cavidade oral, que apresenta um ambiente único que afeta o desenvolvimento e progressão de lesões precursoras de forma diferente (1,8,9). A classificação cervical com base em terços epiteliais afetados pela displasia é bem-sucedida, pois apresenta apenas um tipo de epitélio com espessura semelhante em todo o colo do útero. No entanto, considerando o fato de que diferentes tipos e espessuras de epitélios existem na cavidade oral, a classificação baseada em "terços afetados" pode produzir resultados questionáveis (10). Dessa forma, este

estudo abordará os aspectos da displasia epitelial oral nas diferentes localizações da cavidade oral, considerando os critérios e o sistema de classificação mais utilizado no mundo e preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), além de propor um novo método de classificação destas lesões.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DISPLASIA EPITELIAL ORAL

Lesões potencialmente malignas (LPM) são definidas como um grupo de lesões epiteliais alteradas morfológicamente, que apresentam um risco aumentado para progressão ao câncer. Clinicamente, podem ser detectadas como lesões brancas - denominadas leucoplasias, vermelhas – denominadas eritroplasia, mistas - chamadas de eritroleucoplasia ou leucoeritroplasia, que podem apresentar-se ulceradas ou não. Histopatologicamente, sua classificação é baseada nos achados histológicos, variando de a) hiperqueratose; b) quadros apresentando displasia epitelial oral (DEO) c) carcinoma in situ; e finalmente d) carcinoma epidermoide (5).

As displasias compreendem um conjunto de atipias causadas pelo acúmulo de mutações genéticas, caracterizadas pela proliferação, maturação e diferenciação anormal das células epiteliais, tanto para a cavidade oral quanto para outros sítios anatômicos (1, 5). As características decorrentes de alterações do ciclo celular são encontradas no compartimento proliferativo epitelial, e estão relacionadas à uma fração de crescimento ou divisão celular aumentados. Aquelas que estão relacionadas a perturbações na maturação serão manifestadas sob a forma de estratificação irregular e aumento da queratinização precoce de células individuais (2, 11).

O carcinoma epidermoide oral (CEO) pode se desenvolver a partir destas lesões prévias na mucosa, fato reconhecido há muito tempo. As leucoplasias foram as primeiras a serem correlacionadas ao desenvolvimento do carcinoma. Ao longo dos anos, seu diagnóstico passou a ser associado às conotações de malignidade ou pré-malignidade (12). Contudo, ainda é limitada a capacidade de diferenciar, entre todas as lesões potencialmente malignas àquelas que tem maior ou menor risco de evoluir para o carcinoma, e a dificuldade de determinar se essas lesões são apenas displasias ou já evoluíram para carcinomas representa um dilema terapêutico constante (13). Neste contexto, a prevenção do CEO e sua morbidade e mortalidade relacionadas à detecção precoce de lesões orais potencialmente malignas é baseada na sua avaliação histológica, determinando o tratamento subsequente.

2.2 SISTEMAS DE GRADUAÇÃO

Graduar estas lesões se tornou uma tentativa de orientar o tratamento e prever a evolução da malignização da lesão. Em 1975, foi apontada pela primeira vez a necessidade de um conjunto de critérios internacionalmente aceitos para o diagnóstico e classificação das DEOs, que após poucas modificações, é considerado atualmente. Desde então, inúmeros estudos foram realizados objetivando validar as graduações como uma ferramenta adequada de predição e evolução para a malignidade, assim como outros sistemas de graduação foram propostos.

Em 1985, o primeiro sistema de classificação de displasia para a cavidade oral foi proposto (15). Atualmente, o sistema preconizado e o mais utilizado, é o proposto pela Organização Mundial da Saúde, 2017 (OMS, 2017), seguido pelo sistema Binário proposto em 2006 (5, 9). Para ambos os sistemas, o diagnóstico é baseado na verificação de atipias morfológicas por meio da microscopia de luz. No entanto, o uso de histopatologia para o diagnóstico e categorização das DEOs há muito tempo foi considerado impreciso, com baixa concordância inter e intra-observador e baixos níveis de reprodutibilidade. A utilidade das classificações de DEO é contestada pela literatura, e atualmente não há consenso em relação ao risco de transformação maligna baseada na histopatologia (5, 15).

Em 2017, a OMS dividiu os critérios que devem ser observados nas DEO em atipias arquiteturais e atipias celulares (Tabela 2.1). As displasias são graduadas com base nos terços teciduais afetados, julgando apenas o número de terços do epitélio envolvido para definir o grau, sendo classificada como displasia epitelial leve quando as atipias são limitadas ao terço inferior do epitélio e acompanhada por mínima atipia; displasia epitelial moderada quando apresenta distúrbios arquiteturais estendidos para o terço médio associada a presença de atipia; e a displasia epitelial intensa é determinada quando dois terços do epitélio exibem distúrbios arquiteturais associados com atipia celular. Atualmente, a displasia severa é considerada sinônimo de carcinoma in situ na cavidade oral (5).

A classificação é dificultada pela divisão arbitrária em categorias de um processo de progressão contínua sem limites definidos naturalmente e nitidamente. É, de fato, uma tentativa para impor categorias discretas sobre algo que é semelhante a uma escala de cinza contínua e, portanto, a classificação acaba se tornando artificial.

Somado a isto, o diagnóstico final depende da ênfase que é colocada pelos observadores em cada uma dessas características, tornando a classificação, portanto, altamente subjetiva (16).

Tradicionalmente, lesões histologicamente diagnosticadas como portadoras de displasia epitelial moderada a grave são cirurgicamente excisadas totalmente, quando possível, enquanto as lesões que apresentam displasia leve podem ou não ser tratadas cirurgicamente. A decisão depende da filosofia de tratamento do clínico e uma avaliação dos riscos potenciais da cirurgia e da praticidade de remover toda a lesão. Essa abordagem de tratar de forma mais agressiva pacientes com graus mais elevados de displasia é baseada no princípio de que o epitélio que apresenta displasia moderada a grave possui maior chance de sofrer transformação maligna do que lesões que exibem displasia leve ou hiperplasia epitelial, tendo acumulado um maior número de alterações moleculares, exigindo assim menos alterações adicionais antes de progredir para uma invasão total (17).

Tabela 2.1 Critérios de diagnóstico para a displasia epitelial oral

Critérios arquiteturais	Critérios citológicos
Estratificação epitelial irregular	Anisonucleose
Perda da polaridade das células basais	Anisocitose
Aumento do número de figuras mitóticas	Pleomorfismo nuclear
Mitoses superficiais	Pleomorfismo celular
Disqueratose	Aumento no número e tamanho do nucléolo
Perda de coesão celular	Hipercromatismo
Projeções em forma de “gota”	Mitoses atípicas
Pérolas de queratina nas cristas epiteliais	Variação da razão núcleo/citoplasma

Fonte: Adaptado de Reibel et al. (5).

Inúmeros patologistas defendem o uso do sistema de classificação binário, semelhante ao das lesões potencialmente malignas laríngeas, e os trabalhos publicados demonstraram melhora na concordância na classificação das DEOs (5). Este sistema binário foi proposto, principalmente, para melhorar a variabilidade do observador e prognóstico (18). Devido ao potencial desenvolvimento de carcinoma a partir da displasia totalmente limitada ao epitélio da camada basal (terço inferior),

muitas vezes há uma falta de consenso entre patologistas no exame histopatológico dessas lesões, resultando potencialmente em uma terapia inapropriada para o paciente. Em uma tentativa para aumentar o consenso, simplificar a classificação, melhorar confiabilidade e a reprodutibilidade, um esquema de classificação foi sugerido para incluir displasia de baixo grau e displasia de alto grau. Embora existam outros sistemas binários, o sistema proposto em 2006 é o utilizado e indicado recentemente pela OMS - embora seu sistema ainda seja o preconizado (5,9).

Neste sistema é possível correlacionar e observar sobreposição com o sistema da OMS, 2017. Displasia moderada ou grave/carcinoma in situ é considerado displasia de alto risco. Os autores basearam-se na combinação das atipias arquiteturais e citológicas para desenvolvê-lo. Os pontos de corte para uma lesão de alto risco definida como “susceptibilidade potencial à transformação maligna” e uma lesão de baixo risco definida como “não tem a susceptibilidade potencial para transformação maligna” foram pelo menos quatro atipias arquitetônicas e cinco atipias citológicas, respectivamente. Usando esse esquema de classificação, esses autores mostraram que nem todas as lesões de alto risco eram sinônimo de displasia grave / carcinoma in situ. O sistema de classificação da OMS reconhece que existem algumas displasias moderadas que podem se enquadrar na categoria de displasia de baixo grau ao usar o sistema binário (9, 16)

As atipias arquiteturais e citológicas propostas pela OMS em 2005 são as mesmas utilizadas ao desenvolver critérios para classificação no sistema binário. De fato, alguns critérios são mais facilmente identificáveis; no entanto, mesmo na análise microscópica em pequeno aumento, as características arquitetônicas importantes consideradas pela maioria dos patologistas como justificativa de maior atenção, como projeções papilares em brotamento ou em forma de gota, são utilizadas (19). Em outra ocasião, foi relatado que a maior concordância entre os patologistas no estudo foi em relação ao aumento de figuras mitóticas, projeções em formato de gota, aumento do tamanho nuclear e pleomorfismo celular. A maior discordância entre os observadores foi em relação à estratificação irregular do epitélio. Quando foram analisadas as características arquitetônicas associadas aos desfechos clínicos, projeções em forma de gota, perda da polaridade das células basais e mitoses anormalmente superficiais foram estatisticamente associadas. Da mesma forma, mitoses atípicas, pleomorfismo nuclear e celular e nucléolos múltiplos

foram características citológicas associadas ao desfecho clínico (20). Os autores desta classificação, contudo, reconhecem as fraquezas em sua proposta, já que os valores de κ para concordância inter-observador encontrados por eles não superaram suficientemente os valores encontrados nos estudos de concordância com o sistema OMS. Em outro estudo, houve a tentativa de refinar o ponto de corte do diagnóstico usando 4 critérios arquitetônicos e 4 critérios citológicos para a displasia moderada. Menor variabilidade inter-avaliadores foi encontrada quando se utiliza o sistema binário, em vez da classificação da OMS (21).

Apesar de inúmeras instituições favorecerem o uso do sistema binário em sua rotina, a OMS recomenda que maiores validações são necessárias antes que o sistema binário seja adotado sistematicamente (10).

2.3 CONTROVÉRSIAS

Existem claras evidências que apoiam a hipótese de que as DEOs mais avançadas estão associadas a uma maior probabilidade de transformação maligna. Embora esta associação entre o grau de displasia e o risco de progressão para carcinoma invasivo tenha uma plausibilidade biológica óbvia, possíveis preocupações com as decisões de tratamento, baseando-se na avaliação do grau de displasia obtida em um único momento, muitas vezes de uma biópsia incisional de uma lesão muito maior, são inevitáveis (22).

Para que qualquer esquema de classificação de lesões potencialmente malignas das vias aéreas superiores seja empregado ou universalmente adotado, deve ser utilitário. Esta utilidade inclui reprodutibilidade por examinadores patologistas, tanto entre (Inter examinador) quanto dentro (intra examinador) e os graus lesionais devem ter valor prognóstico em relação ao potencial para transformação maligna (1, 9, 23). Seguida à proposta do primeiro sistema de classificação na cavidade oral, os mesmos autores avaliaram a concordância inter-observador no diagnóstico de displasias epiteliais orais, e já enfatizaram os problemas que a falta de concordância poderiam acarretar e a necessidade de critérios uniformes para tal (15).

Estudos ressaltam que as características observadas são subjetivas e falta definição de limites biológicos bem definidos, embora a finalidade seja fornecer um diagnóstico preciso. Assim, se torna desafiador definir critérios assertivos e reproduzíveis para categorizar as lesões em cada lado desses limites artificiais. Em

geral, para os autores, os sistemas de graduação funcionam bem quando se consideram lesões displásicas de alto grau, mas apresentam um desempenho insatisfatório em lesões displásicas de baixo grau. Para essas lesões de baixo grau, as atipias podem ser sutis e há considerável sobreposição de características, como características histológicas locais, alterações inflamatórias e reativas (19).

A maioria das classificações propostas atualmente – incluindo o sistema OMS – seguiram critérios similares àqueles de uso comum para a graduação das lesões epiteliais do colo uterino, fato que carece de justificativas fundadas (17). No colo uterino é clara a distinção entre as camadas normais e anormais do epitélio e, conseqüentemente, o grau de displasia pode ser avaliado pela determinação do nível horizontal, resultando em substancial consistência de avaliações intra e inter observadores. Não há esta nítida distinção no epitélio no trato digestivo superior, especialmente na cavidade oral, e apesar disso, características arquitetônicas e celulares são bases para o sistema de graduação mais utilizado e difundido para esta localização (1). O epitélio da mucosa oral não é homogêneo. A mucosa mastigatória, que recobre palato duro e a gengiva, por exemplo, é espessa com cristas epiteliais bem desenvolvidas, apresentando camada superficial de ortoqueratina verdadeiramente cornificada. A maior parte do restante da boca, como mucosa jugal, o assoalho da boca, a parte inferior da língua e os lábios são cobertos por um epitélio que varia em espessura, mas geralmente tem processos retos superficiais e não é queratinizado ou pode ter uma camada superficial de paraqueratina (24).

Avaliar a perda de estratificação epitelial é um importante recurso na graduação de displasias no sistema OMS. Contudo, torna-se especialmente difícil quando em lesões provenientes de sítios da cavidade oral com revestimento delgado em relação a outros (14). Há grande variação na espessura do epitélio de revestimento da cavidade bucal, com muita ondulação, levando a dificuldades práticas na utilização de tal sistema de pontuação (11). O número limitado de camadas de células epiteliais dificulta a aplicação dos critérios usados para classificar as DEOs no sistema preconizado (25). Ademais, no colo do útero, a forma “clássica” de displasia (ou não queratinizante) é de comum ocorrência. Além de reprodutível, este esquema é progressivo, portanto, clinicamente útil. Os critérios para avaliação de displasias queratinizantes (mais comum na cavidade oral) são menos definidos e o diagnóstico de displasia moderada e queratinizada tem sido

impreciso e muitas vezes subjetivo. A definição de displasia grave nas displasias queratinizantes é mais ampla do que o padrão altamente reprodutível visto no colo uterino e inclui um grupo de lesões microscopicamente heterogêneo (26).

A localização da lesão na cavidade oral também tem direta correlação com a maior ou menor taxa transformação maligna, fato frequentemente relacionado aos fatores etiológicos e, portanto, pode variar de acordo com a localização geográfica e os hábitos locais (27). A borda lateral da língua e o assoalho da boca são anatomicamente contíguos e, juntos, são o local mais comum de DEO e câncer bucal no mundo desenvolvido (28). A transformação maligna geralmente aceita para a leucoplasia oral é de cerca de 4-6%, mas lesões em certos locais anatômicos locais podem ter taxas de até 40% (2, 10, 27). Um dos primeiros estudos sobre o assunto já destacava que, embora leves graus de displasia epitelial não indicassem nenhum grande perigo para a paciente, um cuidado especial deveria ser tomado na classificação de certos locais de alto risco, como assoalho da boca e da superfície ventral da língua, onde até mesmo a displasia considerada leve implicaria maiores importâncias (12).

Embora as lesões potencialmente malignas do trato aerodigestivo superior sejam semelhantes e os mesmos critérios base para a graduação das displasias epiteliais sejam utilizados, uma combinação de características pode ser encontrada em um determinado espécime, como por exemplo, a atrofia epitelial, mas não há uniformidade entre as descrições dos patologistas sobre qual dessas características pode atribuir um status de alto risco a uma lesão sob investigação (11, 28). A extensão e a aparência das cristas epiteliais, características consideravelmente variáveis entre as sub-regiões orais, também é algo que deve ser observado nestes casos. Estas cristas epiteliais, quando extremamente alongadas com mínima atipia celular são pouco preocupantes, pois são características de uma variedade de condições hiperplásicas, incluindo infecções por vírus do papiloma, queratose por fricção, hiperplasia pseudocarcinomatosa. Cristas com um aumento bulboso da região inferior são preocupantes, independentemente do seu tamanho, especialmente se projeções secundárias ou nódulos são vistos a partir da camada basal e ângulos indiferentes para a lâmina própria e papilas do tecido conjuntivo. Não há explicação fisiológica para nódulos secundários que se estendem lateralmente a partir de uma crista epitelial da mucosa oral. Na displasia epitelial oral, a presença de tais projeções “em gotas” é um sinal importante e, para muitos,

essa aparência é suficientemente ameaçadora para alterar a graduação histopatológica de uma lesão para um nível mais alto (9; 11, 24).

O epitélio displásico também pode ser atrófico e as formas atróficas podem ter um risco maior de se tornarem malignas. O epitélio atrófico muitas vezes não possui cristas epiteliais e pode ser ulcerado, mimetizando, assim, uma lesão traumática ou inflamatória com epitélio fino em regeneração, que se infiltra a partir das margens. Felizmente, o epitélio em regeneração geralmente tem tecido de granulação abaixo dele para distingui-lo da displasia. O epitélio atrófico displásico apresenta um problema adicional, pois pode ser tão fino que a hiperplasia basocelular se estende rapidamente para a superfície. Não há padrões para essa situação, mas muitos autores recomendam que essas lesões sejam consideradas como displasia grave (24).

Dada a complexidade das questões relativas às lesões displásicas, a classificação destas lesões pode variar muito entre os patologistas, o que podem resultar em um tratamento inadequado do paciente. A uniformidade na terminologia é desejável para que haja uma correlação entre a histopatologia e a importância clínica desse diagnóstico. Sem a disponibilidade de biomarcadores preditivos, o diagnóstico histopatológico preciso continua sendo essencial na prática clínica. Uma proporção de sub-diagnóstico, variando entre 14% e 36%, é vista quando amostras incisionais são comparadas com suas contrapartes (29).

Dados sobre características histológicas individuais de displasia são necessários para projetar sistemas de alto valor preditivo. Isto é especialmente importante no trato aero digestivo superior, considerando as variações na estrutura epitelial e, ainda, que as características arquitetônicas são importantes na classificação. Diversos trabalhos descreveram as características individuais da displasia, correlacionando com o diagnóstico e a transformação maligna, mas poucos estudos investigaram as relações com o local, suas características histomorfológicas e as inter-relações entre as características (30). Para avaliar a importância desses tópicos no desenvolvimento da queilite actínica (QA) para o carcinoma epidermoide de lábio (CEL), foi realizado um estudo objetivando comparar os achados histopatológicos, a fim de tentar prever a evolução da QA para CEL com base na comparação de dois sistemas de classificação de displasia. Na comparação entre os critérios epiteliais de displasia e classificação da displasia da OMS, o critério projeções em forma de gota foi significativamente maior de acordo

com o aumento da displasia. Além disso, o aumento do número de figuras mitóticas apresentou significância estatística apenas na comparação entre os casos de displasia moderada e grave, dentre outros achados. Portanto, esses critérios ajudaram na determinação da evolução e da gravidade da doença no lábio, e para a análise das lesões potencialmente malignas da cavidade oral, estudos desta natureza são necessários (31).

3 PROPOSIÇÃO

- Verificar se há padrões de características no contexto do diagnóstico de displasias epiteliais orais nas diferentes localizações, que poderiam auxiliar no reconhecimento e na uniformidade da classificação dessas lesões de acordo com o sítio.
- Propor um novo sistema de graduação das displasias epiteliais orais, aplicado de forma mais objetiva e que considera particularidades anatômicas, citológicas, etiológicas e histológicas da cavidade oral.
- Avaliar se existem diferenças entre os diagnósticos quando os diferentes sistemas são aplicados.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, sob protocolo nº 3.065.657 (ANEXO A).

4.1 MATERIAL

Os casos foram selecionados a partir do programa Laudo & Imagem® do Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Não houve determinação de período específico na busca, que se limitou apenas à obtenção do número de casos desejados para a avaliação. No final, verificou-se que os casos utilizados estavam registrados entre maio/2005 e janeiro/2020.

Pacientes que apresentaram biópsias em múltiplos sítios em períodos semelhantes, ou quando havia dados de investigação sobre leucoplasia verrucosa proliferativa foram excluídos do estudo, assim como amostras que apresentavam corte com orientação oblíqua ou profundidade insuficiente.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Caracterização da amostra

Todos os casos selecionados haviam sido diagnosticados anteriormente com algum grau de displasia, mas a graduação não foi registrada para o estudo. Dados como localização, sexo, idade e hábitos, quando informados no sistema, foram registrados em tabelas. Não houve divisão das amostras obtidas através de biópsia incisional ou excisional.

4.2.2 Grupos

Os casos foram divididos em grupos de acordo com a localização na cavidade oral, baseando-se na premissa de que, caso venha a se tornar um carcinoma, este fosse

classificado como carcinoma epidermoide oral (CEO). São estas: gengiva (GE), língua (LI), mucosa jugal (MJ), assoalho (ASS), palato duro (PD) e trígono retromolar (TR). Para cada um destes grupos, 50 casos foram selecionados.

4.2.3 Análise histopatológica e graduação das displasias epiteliais

A análise histopatológica dos casos selecionados foi feita pela inspeção de um avaliador, através da microscopia de luz, de cortes de 5 micrômetros corados por hematoxilina e eosina (HE) e dispostos em lâminas de vidro, e após análise da extensão total do tecido, os aspectos morfológicos identificados foram devidamente tabulados para posterior quantificação. Para os casos que apresentavam dobras no tecido, bolhas na lamínula ou qualquer dano que prejudicasse a visualização, novas lâminas de vidro foram confeccionadas.

Apenas 5 casos eram analisados por dia, os casos analisados eram escolhidos de forma randomizada, e somente a localização anatômica do local onde foi realizada a biópsia era conhecida. Dessa forma, era possível simular a rotina de diagnóstico em um laboratório de patologia oral. As áreas marginais do tecido foram excluídas da análise, porque frequentemente apresentam hipercromatismo artefactual.

Inicialmente, a análise consistiu na observação e tabulação da presença ou ausência dos critérios de displasia epitelial oral propostos pela OMS, 2005, a saber:

Tabela 4.2 - Critérios de displasia epitelial analisados no estudo, propostos pela OMS, 2005.

Critérios arquiteturais	<i>Critérios citológicos</i>
Estratificação epitelial irregular	Anisonucleose
Perda da polaridade das células basais	Anisocitose
Aumento do número de figuras mitóticas	Pleomorfismo nuclear
Mitoses superficiais	Pleomorfismo celular
Disqueratose	Aumento no número e tamanho do nucléolo

Perda de coesão celular	Hipercromatismo
Projeções em forma de “gota”	Mitoses atípicas
Pérolas de queratina nas cristas epiteliais	Variação da razão núcleo/citoplasma

Fonte: Adaptado de Reibel et al. (5)

Além destes critérios, outras características morfológicas que poderiam influenciar no diagnóstico, foram inspecionadas e marcadas quanto à presença ou ausência: hiperqueratose, atrofia epitelial e inflamação.

Em seguida, foi realizado a graduação das atipias encontradas no tecido. O primeiro sistema utilizado foi o sistema OMS, 2017 (5), levando em consideração a “pior” região para o diagnóstico, na tentativa de reproduzir um padrão utilizado por patologistas na rotina diária. Se presentes, as atipias foram classificadas como sem displasia, displasia leve, moderada ou intensa.

A segunda classificação foi realizada aplicando um sistema binário proposto pelos pesquisadores, agrupando os casos como “sem displasia” ou “com displasia”. Os mesmos critérios propostos pela OMS, 2005, foram utilizados, mas além destes, os critérios adicionais também foram considerados para esta classificação. Nesta classificação, a análise considerava o sítio da lesão, a presença de inflamação como possível fator influenciador e a possibilidade da presença de candidíase

4.2.4 Análise estatística

Para avaliar a associação entre os diferentes sítios da cavidade oral, os critérios individuais, o sistema OMS e o sistema binário proposto, foi utilizado o teste delta de Somers (ou Somers 'd), uma medida não paramétrica da força e direção da associação que existe entre duas variáveis.

A hipótese testada é que não havia padrões de critérios individuais para diagnóstico de displasia de acordo com o sítio, e que, apesar das variações anatômicas e morfológicas de cada região, o sistema OMS poderia ser aplicado integralmente na cavidade oral, sem adaptações ou particularidades. Rejeita-se esta hipótese quando o p-valor é significativo ($p > 0,050$), indicando diferença entre as

proporções testadas. O mesmo se aplica na análise dos sistemas de graduação utilizados.

5 RESULTADOS

A análise morfológica das lesões permitiu identificar, tabular e quantificar os critérios para cada lesão biopsiada, individualmente, de todos os grupos, de modo comparativo. Foram contabilizadas 300 lesões distintas, 50 de cada sítio oral considerado.

5.1 ANÁLISE DO SISTEMA OMS E NOVO MÉTODO PROPOSTO, DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO

5.1.1 Sistema OMS, 2017

Dos casos localizados em gengiva, 14 (28%) não apresentaram displasia. Dos casos restantes, 12 (24%) apresentavam displasia leve; 18 (36%) apresentavam displasia moderada; e 6 (12%) apresentavam displasia grave (Gráfico 5.1).

Gráfico 5.1 - Distribuição do número percentual de casos de gengiva, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a autora.

Em língua, 5 (10%) casos foram classificados como sem displasia, 15 (30%) casos como displasia leve, 15 (30%) como displasia moderada, 15 (30%) como displasia intensa (Gráfico 5.2).

Gráfico 5.2 - Distribuição do número percentual de casos de língua, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a autora.

Na mucosa jugal, os resultados mostraram que 21 (42%) casos foram classificados como sem displasia, 6 (12%) foram classificados como displasia leve, 17 (34%) como displasia moderada, 6 (12%) como displasia intensa (Gráfico 5.3).

Gráfico 5.3 - Distribuição do número percentual de casos de mucosa jugal, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a autora.

No assoalho bucal não foi encontrada displasia em apenas 3 (6%) casos. Em 12 casos (24%) as atipias foram classificadas como leve; em 22 (44%) como moderada, 13 (26%) como intensa (Gráfico 5.4).

Gráfico 5.4 - Distribuição do número percentual de casos de assoalho, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a autora.

Figura 5.1 - HE, x20. Fotomicrografia de corte histológico de fragmento de mucosa revestido por epitélio estratificado pavimentoso, com áreas de atrofia e pleomorfismo celular; perda da estratificação epitelial, anisocitose, anisonucleose e raras projeções em gota. Displasia intensa

Fonte: autora.

Quando a localização foi palato duro, 12 (24%) casos não apresentaram displasia; 17 (34%) casos apresentavam displasia leve, 15 (30%) casos apresentavam displasia moderada, e 6 (12%) casos como displasia intensa (Gráfico 5.5).

Gráfico 5.5 - Distribuição do número percentual de casos de palato duro, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a autora.

Em trígono retromolar, apenas 6 (12%) casos não apresentavam displasia epitelial. Em 19 (38%) casos, foi encontrada displasia leve; 16 (32%) apresentavam displasia moderada e 9 (18%) casos apresentavam displasia intensa (Gráfico 5.6).

Gráfico 5.6 - Distribuição do número percentual de casos de trígono retromolar, considerando a classificação OMS, 2017

Fonte: a Autora

A análise estatística realizada através do teste D de Somers não evidenciou significância estatística entre os diferentes sítios da cavidade oral e os graus de displasias encontrados, de acordo com o sistema OMS (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Distribuição do número percentual de todos os casos, considerando a classificação OMS, 2017; p*: teste D de Somers

variáveis	RELAÇÃO SISTEMA OMS X LOCALIZAÇÃO					
	SD	DL	DM	DI	n	p*
GE	14 (28%)	12 (24%)	18 (36%)	6 (12%)	50	0,309
LI	5 (10%)	15 (30%)	15 (30%)	15 (30%)	50	
MJ	21 (42%)	6 (12%)	17 (34%)	6 (12%)	50	
ASS	3 (6%)	12 (24%)	22 (44%)	13 (26%)	50	
PD	12 (24%)	17 (34%)	15 (30%)	6 (12%)	50	
TR	6 (12%)	19 (38%)	16 (32%)	9 (18%)	50	
TOTAL	61 (20,3%)	81 (27%)	103 (34,3%)	55 (18,3%)	300 (100%)	

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar; SD – sem displasia; DL – displasia leve; DM – displasia moderada; DI – displasia intensa. n – número total. p – significância estatística

5.1.2 Sistema proposto: sem displasia/ com displasia

Dos casos localizados em gengiva, 35 (70%) dos casos observados foram classificados como “com displasia”, e 15 (30%) com “sem displasia” (Gráfico 5.7).

Gráfico 5.7 - Distribuição do número percentual de casos de gengiva, considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a autora.

Em língua, os resultados mostraram que 5 (10%) foram classificadas como “sem displasia” e 45 (90%) como “com displasia” (Gráfico 5.9).

Gráfico 5.8 - Distribuição do número percentual de casos de língua considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a autora.

Já em mucosa jugal, 13 casos foram classificados como “sem displasia”, e 37 casos como “com displasia” (Gráfico 5.9).

Gráfico 5.9 - Distribuição do número percentual de casos de mucosa jugal, considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a autora.

Nos casos de assoalho, foi verificado que 3 casos foram classificados como sem displasia e, e 47 como “com displasia” (Gráfico 5.10).

Gráfico 5.10 - Distribuição do número percentual de casos de assoalho, considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a Autora

Em palato duro, 19 (38%) casos foram classificados como sem displasia, e 31 (62%) como com displasia (Gráfico 5.11).

Gráfico 5.11 - Distribuição do número percentual de casos de palato duro, considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a Autora

Por fim, quando considerados os casos de trígono retromolar, 6 (12%) casos foram classificados como sem displasia, e 44 (88%) casos como presença de displasia (Gráfico 5.12).

Gráfico 5.12 - Distribuição do número percentual de casos de trígono retromolar, considerando a classificação proposta pelo estudo

Fonte: a Autora

A análise estatística realizada através do teste D de Somers evidenciou significância estatística entre os diferentes sítios da cavidade oral e os graus classificação das displasias encontrados, de acordo com o sistema binário proposto pelos autores (Tabela 5.2).

Tabela 5.2- Distribuição do número percentual de todos os casos, considerando a classificação “Sem displasia/Com displasia”; p^* : teste D de Somers

RELAÇÃO SISTEMA PROPOSTO X LOCALIZAÇÃO				
	<i>SD</i>	<i>CD</i>	<i>n</i>	<i>p</i> [*]
GE	15 (30%)	35 (70%)	50	0,026
LI	5 (10%)	45 (90%)	50	
MJ	13 (26%)	37 (74%)	50	
ASS	3 (6%)	47 (94%)	50	
PD	19 (38%)	31 (62%)	50	
TR	6 (12%)	44 (88%)	50	
TOTAL	61 (20,03%)	239 (79,6%)	300 (100%)	

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar; SD – sem displasia; CD – com displasia.

n – número total

p – significância estatística

Na figura 5.2,–evidenciou-se um caso que foi considerado sem displasia em ambos os sistemas pelo observador.

Figura 5.2 - HE, x20. Fotomicrografia de corte histológico de um fragmento de mucosa oral (AB) exibindo o epitélio estratificado pavimentoso hiperparaqueratinizado e acantose. No tecido conjuntivo não há inflamação

Fonte: a autora.

5.2 ANÁLISE DA PRESENÇA DOS CRITÉRIOS INDIVIDUAIS PARA A IDENTIFICAÇÃO DA DISPLASIA EPITELIAL, DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO E A CLASSIFICAÇÃO ATRIBUÍDA

Em cada caso foi observado, na região considerada de pior campo, a presença de cada critério arquitetural e citológico proposto pela OMS, 2005, para a caracterização como displasia epitelial oral. Além dos critérios, outras características relevantes foram marcadas como presentes ou ausentes, sendo elas: hiperqueratose, atrofia do epitélio e presença de infiltrado inflamatório na lâmina própria.

5.2.1 CRITÉRIOS ARQUITETURAIS – OMS, 2005

A estratificação epitelial irregular foi o primeiro critério observado (Figura 5.2). Nos casos de gengiva, este critério estava presente em 39 (78%) casos, enquanto

nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 48 (96%), 43 (86%) e 48 (96%) dos casos respectivamente. Em 41 (82%) dos casos de palato duro o critério foi observado, e 47 (94%) dos casos de trígono também apresentavam esta característica (Gráfico 5.13).

Gráfico 5.13 - Distribuição do número percentual de casos apresentando estratificação epitelial irregular e perda de polaridade das células da camada basal, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

O critério perda de polaridade das células basais foi visto em 39 (78%) dos casos de gengiva, 42 (84%) dos casos de língua, 35 (70%) dos casos de mucosa jugal, 49 (98%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos observados foram 41 (82%) e 48 (96%), respectivamente (Figura 5.3, Gráfico 5.14).

Gráfico 5.14 - Distribuição do número percentual de casos apresentando perda de polaridade das células da camada basal, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – triângulo retromolar.

Figura 5.3 - HE, x40. Fotomicrografia Corte histológico de fragmento de mucosa. Epitélio estratificado pavimentoso exibindo perda da estratificação epitelial limitada ao terço inferior e perda da polaridade das células basais. Outros critérios citológicos também podem ser observados

Fonte: a autora.

O aumento no número de figuras de mitose foi observado, quando em gengiva, em 5 (10%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 4 (8%), 5 (10%) e 5 (10%) dos casos, respectivamente. Em dos casos de palato duro o critério foi observado em apenas 3 (6%), e 6 (12%) e dos casos de trígono também apresentavam esta característica.

Gráfico 5.15 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento do número de figuras de mitose, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

O critério mitoses superficiais foi visto em 9 (18%) dos casos de gengiva, 8 (16%) dos casos de língua, 9 (18%) dos casos de mucosa jugal, 10 (20%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos observados foram 2 (4%) e 6 (12%), respectivamente (Gráfico 5.16).

Gráfico 5.16 - Distribuição do número percentual de casos apresentando mitoses superficiais, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

O critério disqueratose (Figura 5.4) foi observado, quando em gengiva/rebordo, em 9 (18%) casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 9 (18%), 8 (16%) e 7 (14%) dos casos, respectivamente. Nos casos de palato duro o critério foi observado em 7 (14%) e dos casos de trígono também apresentavam esta característica (Gráfico 5.17).

Gráfico 5.17 - Distribuição do número percentual de casos apresentando disqueratose

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

Figura 5.4 - HE, x20. Fotomicrografia do corte histológico de fragmento de mucosa revestido por epitélio estratificado pavimentoso, evidenciando disqueratose. Outras atipias podem ser observadas

Fonte: a autora;

O critério perda de coesão celular foi vista em 7 (14%) dos casos de gengiva, 16 (32%) dos casos de língua, 10 (20%) dos casos de mucosa jugal, 15 (30%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos observados foram 3 (6%) e 14 (28%), respectivamente (Gráfico 5.18).

Gráfico 5.18 - Distribuição do número percentual de casos apresentando perda de coesão epitelial, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

Projeções em forma de gota foram observadas (Figura 5.5), quando em gengiva/rebordo, em 7 (14%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em dos 18 (36%), 12 (24%) e 12 (24%) dos casos, respectivamente. Em 9 (18%) dos casos de palato duro o critério foi observado, em 11 (22%) dos casos de trígono também apresentavam esta característica (Gráfico 6.19).

Gráfico 5.19 - Distribuição do número percentual de casos apresentando projeções em forma de gota, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – triângulo retromolar.

Figura 5.5 - HE, x10. Fotomicrografia de corte histológico de fragmento de mucosa evidenciando projeções em gota

Fonte: a autora.

As pérolas de queratina foram vistas em 2 (4%) dos casos de gengiva, 3 (6%) dos casos de língua, 1 (2%) dos casos de mucosa jugal, 4 (8%) dos casos de assoalho. Em palato duro houve 1 (2%) caso com esta característica, e 4 (8%) casos apresentaram esta característica quando em trígono retromolar (Gráfico 5.20).

Gráfico 5.20 - Distribuição do número percentual de casos apresentando pérolas de queratina, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a Autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

A análise estatística realizada através do teste D de Somers não evidenciou significância estatística entre os diferentes sítios da cavidade oral e critérios arquiteturais para diagnóstico da displasia epitelial oral, de acordo com o sistema OMS (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios arquiteturais propostos pela OMS, 2005. p^* : teste D de Somers

VARIÁVEIS	Grupos (%)						p^*
	GV	LI	MJ	ASS	PD	TR	
Estratificação epitelial irregular	78	96	86	96	82	94	0,725
Perda de polaridade	78	84	70	98	82	96	0,153
Aumento no número de figuras de mitose	10	8	10	10	6	12	0,355
Mitoses superficiais	18	16	22	14	10	16	0,709
Disqueratose	18	18	16	14	14	20	0,661
Perda de coesão	14	32	20	30	6	28	0,674
Projeção em forma de gota	14	36	24	24	18	22	0,111
Pérolas de queratina	4	6	2	8	2	4	0,431

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar;

p – significância estatística

5.2.2 Critérios celulares – OMS, 2005

A anisonucleose foi observada, quando em gengiva/rebordo, em 19 (38%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 27 (54%), 28 (56%) e 35 (70%) dos casos, respectivamente. Nos casos de palato duro, o critério foi observado em 29 (58%) e 29 (58%) casos de trígono também apresentavam esta característica (Gráfico 5.21).

Gráfico 5.21 - Distribuição do número percentual de casos apresentando anisonucleose, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

O critério anisocitose foi vista em 17 (34%) dos casos de gengiva, 23 (46%) dos casos de língua, 24 (48%) dos casos de mucosa jugal, 36 (72%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos observados foram, 26 (54%) e 26 (54%), respectivamente (Gráfico 5.22).

Gráfico 5.22 - Distribuição do número percentual de casos apresentando anisocitose, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

O aumento no número e tamanho dos nucléolos foi observado, quando em gengiva/rebordo, em 12 (24%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 13 (26%), 17 (34%) e 14 (28%) dos casos, respectivamente. Em 19 (38%) dos casos de palato duro o critério foi observado e 19 (38%) dos casos de trígono também apresentaram esta característica (Gráfico 5.23).

Gráfico 5.23 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento no tamanho e número de nucléolos, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora

O critério hipercromatismo foi visto em 22 (44%) dos casos de gengiva, 26 (52%) dos casos de língua, 32 (64%) dos casos de mucosa jugal, 31 (62%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos assinalados foram 25 (50%) e 30 (60%), respectivamente (Gráfico 5.24).

Gráfico 5.24 - Distribuição do número percentual de casos apresentando hiperchromatismo, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora

Mitoses atípicas foram observadas, quando em gengiva/rebordo, em 10 (20%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 15 (30%), 14 (28%) e 13 (26%) dos casos, respectivamente. Nos casos de palato duro, o critério foi assinalado em apenas 6 (12%) e 10 (20%) dos casos de trígono também a esta característica (Gráfico 5.25).

Gráfico 5.25 - Distribuição do número percentual de casos apresentando mitoses atípicas, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora

O critério variação da razão núcleo/citoplasma foi visto em 15 (30%) dos casos de gengiva, 22 (44%) dos casos de língua, 18 (36%) dos casos de mucosa jugal, 27 (54%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos assinalados foram 17 (34%) e 15 (30%), respectivamente (Gráfico 5.26).

Gráfico 5.26 - Distribuição do número percentual de casos apresentando variação da razão núcleo/citoplasma, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora

A análise estatística realizada através do teste D de Somers não evidenciou significância estatística entre os diferentes sítios da cavidade oral e critérios citológicos para diagnóstico das displasias epiteliais orais, de acordo com o sistema OMS (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios citológicos propostos pela OMS, 2005. p*: teste D de Somers

VARIÁVEIS	Grupos (%)						
	GV	LI	MJ	ASS	PD	TR	p
Anisonucleose	38	54	56	70	58	78	0,660
Anisonicitose	34	46	48	72	52	52	0,828
Aumento no número e tamanho dos núcleos	24	26	34	28	38	38	0,735
Hipercromatismo	44	52	64	62	50	60	0,573
Mitoses atípicas	20	30	28	26	12	20	0,555
Variação da razão núcleo/citoplasma	30	44	36	54	34	30	0,580

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

p – significância estatística

5.2.3 Características adicionais que podem influenciar no diagnóstico

A hiperqueratose foi observada, quando em gengiva/rebordo, em 46 (92%) dos casos; enquanto nos casos de língua, mucosa jugal e assoalho, estava presente em 41 (82%), 48 (96%) e 47 (94%) dos casos, respectivamente. Nos casos de palato duro, o critério foi assinalado em 44 (88%) casos, e 44 (88%) dos casos de trígono também apresentavam esta característica (Gráfico 5.27).

Gráfico 5.27 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento hiperqueratose, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

A atrofia epitelial foi vista em 8 (16%) dos casos de gengiva, 17 (34%) dos casos de língua, 8 (16%) dos casos de mucosa jugal, 23 (46%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos assinalados foram 8 (16%) e 2 (4%), respectivamente (Gráfico 5.28).

Gráfico 5.28 - Distribuição do número percentual de casos apresentando aumento hiperqueratose e atrofia epitelial, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

A inflamação foi vista em 27 (54%) dos casos de gengiva, 40 (80%) dos casos de língua, 39 (78%) dos casos de mucosa jugal, 33 (66%) dos casos de assoalho. Em palato duro e trígono retromolar, os casos assinalados foram 39 (78%) e 35 (70%), respectivamente (Gráfico 5.29).

Gráfico 5.29 - Distribuição do número percentual de casos apresentando inflamação, de acordo com a localização da lesão

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

A análise estatística realizada através do teste D de Somers não evidenciou significância estatística entre os diferentes sítios da cavidade oral e critérios adicionados analisados (Tabela 5.5).

Tabela 5.5 - Distribuição do número percentual de casos, considerando cada sítio da cavidade oral e os critérios adicionais analisados. p*: teste D de Somers

VARIÁVEIS	Grupos (%)						p
	GV	LI	MJ	ASS	PD	TR	
Hiperqueratose	92	82	96	94	88	88	0,580
Atrofia	16	34	16	46	16	4	0,203
Inflamação	54	80	78	66	78	70	0,086

Fonte: a autora.

Legenda: GE – gengiva; LI – língua; MJ – mucosa jugal; ASS – assoalho; PD – palato duro; TR – trígono retromolar.

p – significância estatística

6 DISCUSSÃO

O termo displasia significa, literalmente, “crescimento desordenado”, conceituando o desenvolvimento de atipia citológica e uma anormalidade na maturação das células dentro de um tecido (18, 32). No contexto das lesões orais potencialmente malignas, diagnosticar e classificar a displasia epitelial é ainda hoje a principal ferramenta de predição e tratamento dos pacientes que apresentam esta condição. Contudo, inúmeras complexidades estão envolvidas no assunto. Identificação dos critérios histológicos, discordância sobre quais critérios contribuem mais para o diagnóstico de uma lesão, sistemas de graduação propostos e o seu real valor preditivo na evolução para o carcinoma epidermoide oral (CEO) são alguns deles (33, 34).

Neste estudo, buscou-se abordar e analisar os critérios citados e o sistema de graduação preconizado e mais utilizado no mundo atualmente, considerando o sítio intraoral de acometimento da lesão. Além deles, foram analisadas características histológicas não categorizadas como critérios para estes casos, mas que estão frequentemente presentes.

Os critérios para o diagnóstico de displasia foram propostos pela primeira vez em 1980, e uma última modificação foi realizada em 2005. Estes critérios foram importados do diagnóstico das displasias epiteliais do colo do útero, amplamente estudadas há décadas. Contudo, considerações devem ser feitas sobre esta utilização (34, 35).

Diferentemente do colo do útero, o epitélio estudado apresenta diferentes características anatômicas, morfológicas e funcionais entre os diferentes sítios (30, 36). Apesar disso, as LPM que acometem as diferentes localizações são agrupadas nos estudos epidemiológicos e classificações. Se, por definição, displasia epitelial é um conjunto de atipias que interferem na proliferação e maturação epitelial, parece ser compreensível questionar a apresentação fenotípica destas atipias entre as diferentes localizações, já que estas possuem diferentes vias celulares de maturação, turnover, especializações, ação dos fatores etiológicos envolvidos etc. (36, 37, 38). Nossa hipótese é que isso poderia refletir na apresentação histológica das lesões.

Para avaliar a possibilidade de padrões de características morfológicas de displasia nos diferentes sítios da cavidade oral, foi realizado o teste de associação

de cada um destes critérios de acordo com sítio. Não foi encontrada significância estatística em nenhum dos critérios analisados. Apesar disso, deve-se fazer uma análise sob a ótica da plausibilidade biológica destas atipias encontradas.

Como já amplamente mostrado na literatura, lesões que apresentavam maior grau de displasia no sistema OMS também apresentavam maior número de atipias celulares e arquiteturais. Algumas atipias foram observadas em menor número, mas sempre combinadas ao maior grau de alteração tecidual e o maior número de critérios presentes. Destacaram-se projeções em forma de gota, pérolas de queratina, aumento no número de mitoses, mitoses superficiais e disqueratose. Quando combinadas, estas atipias foram mais frequentes em língua e assoalho bucal. Algumas características arquitetônicas já foram associadas aos resultados clínicos, como projeções em forma de gota, perda de polaridade basal das células e as mitoses anormalmente superficiais apresentaram associação estatística com a taxa de malignização. Da mesma forma, mitoses atípicas, pleomorfismo nuclear e celular e múltiplos nucléolos foram características citológicas associado ao resultado clínico (19). O desfecho clínico não foi avaliado no presente estudo, mas, se considerarmos que parte destas atipias foram observadas nos locais que frequentemente apresentaram graus acentuados de displasia, e ainda, que são sítios que possuem maior taxa de malignização, pode-se considerar favoravelmente estes resultados.

Embora existam critérios para a classificação histológica dessas lesões, inúmeros estudos prévios mostraram uma concordância geralmente fraca entre os patologistas (23, 33). Alguns autores apontam como limitação dos estudos sobre concordância inter-avaliador o número de patologistas envolvidos na análise, reduzindo assim a generalização dos resultados (32). Em partes, essa contestação é plausível, visto a necessidade de resultados para padronização deste diagnóstico a partir de métodos mais específicos, o que demanda estudos amplos e com múltiplos observadores. Contudo, deve-se considerar que os estudos feitos neste assunto refletem, em parte, as possibilidades na rotina de um laboratório de patologia oral, que nem sempre dispõe de observadores calibrados e com o mesmo grau de experiência. O presente estudo contou com apenas um observador, o que pode ser considerado uma limitação.

Corroborando com a literatura sobre a falta de concordância, 20% do total de casos analisados (n=61) no presente estudo foram diagnosticados como “sem

displasia” de acordo com o sistema OMS, apesar de todos casos terem sido previamente diagnosticados com algum grau de displasia. O serviço de patologia cirúrgica da FOUSP, banco dos casos obtidos para a pesquisa, referência em todo o Brasil e com mais de 100.000 casos registrados, conta com 5 patologistas atuando diretamente na rotina histopatológica, com diferentes tempos de carreira e graus de experiência no assunto, além de alunos de pós graduação supervisionados. Uma análise sistemática de todas as lesões potencialmente malignas analisadas no serviço certamente revelaria que a discordância existe, tanto inter-observador quanto intra-observador, o que confirma a complexidade do diagnóstico e classificação deste grupo de lesões.

A literatura mostra que, em geral, os sistemas de classificação funcionam bem quando se considera lesões displásicas de alto grau ou malignidade, mas apresentam desempenho ruim para lesões displásicas de baixo grau. Para essas lesões de baixo grau, as atipias podem ser sutis e há considerável sobreposição com atipias histológicas inflamatórias e reativas. Isso ocorre porque muitos dos aspectos reparadores ou regenerativos, frequentemente presentes no epitélio da cavidade oral, dessas lesões podem ser indistinguíveis das atipias presentes na verdadeira displasia epitelial. (9, 19, 32, 39). Nesse sentido, também foi feita a análise de outras características histológicas, que apesar de não padronizadas neste contexto, estão frequentemente presentes no local da alteração e que também podem ser encontradas em lesões reativas. Foram analisadas hiperqueratose, inflamação e atrofia, e não houve associação entre a presença destas características e o sítio analisado. São escassos os dados na literatura sobre a presença destas, principalmente sobre as últimas, nos casos de DEO. Portanto, é necessário, novamente, um maior entendimento biológico que as justifique e que possa favorecer a compreensão destas grupo de lesões.

Na cavidade oral, a displasia epitelial pode ser encontrada nas lesões que se apresentam clinicamente como leucoplasia na grande maioria dos casos, cuja prevalência global estimada é de 1,5% -2,5% (18, 40). Neste estudo, dos 91% dos casos diagnosticados com algum grau de displasia foram descritos como placas ou manchas brancas, apresentando histologicamente hiperqueratose, correspondente ao quadro de leucoplasia. O local de acometimento mais comum foi a mucosa jugal. Casos de queilite actínica – LPM com alto número de casos no banco de dados - foram automaticamente excluídos deste estudo pela localização extraoral, o que leva

à inúmeros comportamentos e características que acreditamos não se assemelhar, morfológicamente e biologicamente, às LPMs que acometem a cavidade oral.

Dos sítios que apresentaram maior distribuição de ausência de displasia e displasia leve no presente estudo, a mucosa jugal foi a mais frequente. DOST *et al.*, 2014, em estudo sistemático, mostraram que 31% das lesões foram encontradas na mucosa jugal, mas eram menos prováveis de serem displásicas e nenhuma evoluiu para malignidade (1). Mostramos, ainda, que um pequeno número as atipias citológicas e arquiteturais combinadas eram vistas nesta localização, diferentemente das características reativas analisadas, que foram bastante frequentes no local, apesar da falta de significância estatística. Deve-se analisar, nestes casos, se não existe nesta localização uma maior sobreposição de características reativas, como abordado anteriormente, ou se existem outros fatores que estejam relacionados a estes dados, para melhor compreensão das lesões neste sítio.

Assoalho bucal e borda lateral de língua apresentaram maiores porcentagens de diagnóstico de displasia moderada e intensa. A literatura aponta que estes correspondem aos sítios de acometimento mais comuns do CEO, os casos em língua são um dos piores subsítios em termos de prognóstico. Assim como no colo do útero, a borda lateral de língua é revestida por um epitélio transicional. Inúmeras pesquisas preconizam esta localização para avaliação de tratamento, já que é considerado por alguns grupos uma entidade distinta das lesões em outras localizações. O CEO em borda lateral de língua mostra um fenótipo mais agressivo com propriedades de invasivo padrão de crescimento, invasão local rápida, resposta inflamatória mais intensa na interface tumoral, alta proporção de positividade linfonodal no momento do diagnóstico e alta taxa de recaída loco-regional (1, 26, 28 41, 42, 43). Dessa forma, um sistema de graduação histológica da DEO que considera estes aspectos seria imprescindível no contexto da prevenção do CEO.

Deve-se ainda considerar que, majoritariamente, a análise histopatológica das LPM é feita a partir de biópsias incisionais. A observação de apenas uma parte da área clinicamente visível pode não refletir o seu pior grau, sujeitando o paciente a mais um viés de diagnóstico. Isto explicaria, por exemplo, os casos que mesmo diagnosticados como displasia leve podem sofrer malignização. Dessa forma, o emprego de um novo sistema que preconiza apenas a detecção ou não da displasia tende a evitar tratamentos mais brandos ou sub-diagnóstico de uma lesão que, conhecidamente, não apresenta uniformidade molecular e morfológica. (44, 45).

Avaliamos o sistema OMS de classificação das displasias epiteliais orais, aplicando o nos diferentes grupos. O parâmetro para classificação das atipias teciduais neste sistema está baseado no envolvimento dos terços afetados, contudo, como já explicitado, este sistema não é capaz de prever, de forma contínua, a progressão da lesão (9, 34, 42). Ainda, considerando os aspectos abordados sobre os diferentes sítios da cavidade oral, é controverso utilizar a mesma classificação, com os mesmos parâmetros, para todos eles. Não foi encontrada significância estatística nesta análise. Já na segunda classificação, foi observada associação entre a nova classificação entre os diferentes sítios da cavidade oral.

O novo sistema proposto visa melhorar o viés de diagnóstico, considerando todos os tópicos abordados anteriormente, a partir de uma análise que apenas identifica a displasia. Dessa forma, evita-se a variabilidade na observação quanto à ênfase à certos critérios e considera outras características que possam estar influenciando no diagnóstico.

Para a elaboração desde novo sistema, partimos do princípio que as atipias displásicas na cavidade oral não dependem necessariamente do envolvimento médio ou total do epitélio para evoluir para o CEO. Na maioria dos casos, a presença de displasias orais está acompanhada por queratinização, contrário das displasias não-queratinizantes do colo uterino que mostram um continuum de displasia leve, displasia moderada e displasia grave antes do desenvolvimento de carcinoma invasivo (16, 47). A maioria das alterações epiteliais displásicas queratinizadas, nas quais o carcinoma invasivo pode se desenvolver a partir de displasia limitada à zona basal inferior na ausência de displasia de espessura total (9, 16, 30). Entendemos, porém, que existem lesões que mesmo sem as atipias displásicas podem apresentar este desfecho. O “conceito” de hiperqueratose sem características de DEO, e que não seja uma lesão reativa, provavelmente seria um precursor do fenótipo displásico, segundo alguns autores (6).

É importante destacar que o novo sistema visa colaborar, ainda, com o melhor entendimento entre o clínico e o patologista. Embora alguns casos possam não apresentar as atipias citológicas e arquiteturais que indiquem a presença da displasia, a manutenção do laudo histopatológico relatando outras atipias, como hiperqueratose, inflamação, atrofia epitelial, sugere a pesquisa de fatores etiológicos relacionados à lesão clinicamente visível e manutenção do acompanhamento da lesão, já que o descarte inicial da presença de displasia pode não ser definitivo. Da

mesma forma, em casos de presença da displasia, a descrição histopatológica com as características observadas mantém o conceito de quanto maior o número de atipias, maior a tendência à malignização.

Sabe-se ainda que existe variabilidade no tratamento do paciente de acordo com a classificação da displasia epitelial oral pela OMS e a filosofia do clínico que realiza o atendimento (46, 47, 48, 49, 50, 51). A divisão em apenas duas categorias poderia ser um aliado, facilitando a sistematização do tratamento, considerando, obviamente, os fatores influenciadores conforme o contexto.

Dessa forma, entende-se que a aplicação de um sistema de classificação das displasias epiteliais orais que seja mais assertivo seria uma ferramenta essencial no diagnóstico precoce do CEO. A taxa de malignização das LPMs é considerada baixa, apesar da grande variabilidade entre os estudos epidemiológicos. Contudo, embora o evento seja de baixa frequência, o desfecho é catastrófico, logo, deve ser levado em consideração.

7 CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, não foi encontrado um padrão de características das displasias epiteliais orais, que viriam a favorecer o diagnóstico e classificação destas lesões de acordo com o sítio acometido, apesar de ser possível observar uma frequência característica de alguns critérios nos variados grupos.

Quando aplicado o sistema OMS de classificação das displasias epiteliais, não houve significância estatística entre o uso do sistema OMS e os sítios, ao contrário da classificação proposta pelo estudo.

Nossos resultados reforçam a necessidade de novos métodos de avaliação e um olhar diferentes para o grupo das displasias epiteliais orais. Os aspectos morfológicos permanecem como padrão ouro, e, se aliados à um entendimento biológico acurado e estudos colaborativos e à longo prazo, tendem como único e melhor resultado o tratamento mais eficaz do paciente.

REFERÊNCIAS¹

1. Dost F, Le Cao K, Ford PJ, Ades C, Farah CS. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: a real-world evaluation of histopathologic grading. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Radiology*. 2014.Mar;117(3):343-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.09.017>

2. Goodson ML, Sloan P, Robinson CM. Cooks K, Thomson PJ. Oral precursor lesions and malignant transformation—who, where, what, and when? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015 Nov;53(9):831-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.08.268>

3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2007 Jul;36(10):575-80. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>

4. Dionne KR, Warnakulasuriya S, Binti Zain R, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *International Journal of Cancer*. 2015 Jan;136(3):503-15. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.28754>

5. Reibel J, Gale N, Hille J, et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editores. *WHO Classification of tumours of the head and neck*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. p. 105–31.

6. Woo SB. Oral Epithelial dysplasia and premalignancy. *Head and Neck Pathology* [Internet]. 2019 Mar [citado 20 out 2019];13(3):423-39. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12105-019-01020-6>

7. Regauer S, Reich O, Kashofer K. Thin variant of high grade squamous intraepithelial lesion-relationship to high risk and possibly carcinogenic HPV subtypes and somatic cancer gene mutations. *Histopathology*. 2019 Mar;75(3):405-12. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/his.13869>

8. Nikitakis NG. Special focus issue on potentially premalignant oral epithelial lesions: introduction and perspective. *Oral Surgery, Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018 Apr;125(6):575-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.013>

¹ De acordo com estilo Vancouver.

9. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018 Jun;125(6):591-602. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.012>

10. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, De Silva, RK. Oral epithelial dysplasia: Causes, quantification, prognosis, and management challenges. *Periodontology 2000*. 2019 May;80(1):126-47. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12259>

11. Warnakulasuriya S. Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *The Journal of Pathology*. 2001 Jun;194(3):294-7. doi: [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(200107\)194:3<294::AID-PATH911>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1096-9896(200107)194:3<294::AID-PATH911>3.0.CO;2-Q)

12. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surgery Oral Medicine and Oral Pathology* [Internet]. 1978 Oct [citado 14 jul 2019];46(4):518-39. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0030422078903833>

13. Prestin S, Rothschild SI, Betz CS, Kraft M Measurement of epithelial thickness within the oral cavity using optical coherence tomography. *Head Neck*. 2012 Feb; 34(12):1777-81. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.22007>

14. Pindborg JJ, Daftary DK, Mehta FS. A follow-up study of 61 oral epithelial dysplasias among Indian villagers. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1977 Mar;43(3):383-90. doi: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(77\)90325-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90325-5)

15. Pindborg JJ, Reibel J, Holmstrup P. Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ and initial carcinoma. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1985 Oct;14(9):698-708. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1985.tb00549.x>

16. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA., Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncology*. 2006 Nov;42(10):987-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.014>

17. Edwards PC. The natural history of oral epithelial dysplasia: perspective on Dost et al. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 2013 Dec [citado 14 ago 2019];117(3):263-6. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(13\)02087-7/abstract](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(13)02087-7/abstract)

18. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C, Mehanna H. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013 Jan;115(1):87-94. doi <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.10.015>

19. Speight PM, Abram TJ, Floriano PN, *et al*. Interobserver agreement in dysplasia grading: toward an enhanced gold standard for clinical pathology trials. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2015 Oct;120(4):474-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.05.023>

20. Kujan A, Khattab A, Oliver RJ, Roberts, SA, Thakker N., Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncology*. 2007 Mar;43(3):224-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.03.009>

21. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C., Mehanna H. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2013 Jan;115(1):87-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.10.015>

22. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018 Jun;125(6):582-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>

23. Eversole LR. Dysplasia of the upper aerodigestive tract squamous epithelium. *Head and Neck Pathology*. 2009 Feb;3(1):63-8. doi: 10.1007/s12105-009-0103-8.pdf

24. Speight PM, Farthing PM, Bouquot JE. The pathology of oral cancer and precancer. *Current Diagnostic Pathology*. 1996 Sep;3(3):165-76. doi: [https://doi.org/10.1016/S0968-6053\(05\)80014-6](https://doi.org/10.1016/S0968-6053(05)80014-6)

25. Sarode SC, Chaudhary M, Gadbail A, Tekade S, Patil S, Sarode GS. Dysplastic features relevant to malignant transformation in atrophic epithelium of oral submucous fibrosis: a preliminary study. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018 Feb;47(4):410-6. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.12699>

26. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: dysplasia and select variants. *Modern Pathology*. 2017 Jan;30(s1):S112. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.207>

27. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clinics in Dermatology*. 2017 Sep;35(5):461-7 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.008>

28. Speight P, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018 Jun;125(6):612-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>

29. Thomson PJ. Potentially malignant disorders—The case for intervention. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2017 Aug;46(10):883-7. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.12626>
30. Tilakaratne WM, Sherriff M, Morgan PR, Odell EW. Grading oral epithelial dysplasia: analysis of individual features. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2011 Apr;40(7):533-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01033.x>.
31. Pilati SFM, Bianco BC, Vieira DSC, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Diseases*. 2017 Oct;23(2):219-24. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.12597>
32. Aguirre Echebarría, P, Aguirre Urizar JM. Displasia epitelial: Concepto y significación. *Avances en Odontoestomatología* [Internet]. 2008 Jan-Feb [citado 14 jul 2019];24(1):81-8.
Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852008000100008&script=sci_arttext&tlng=pt
33. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head and Neck Oncology*. 2009 May;1(1):11. doi: [10.1186/1758-3284-1-11](https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-11)
34. Müller, S. Update from the 4th edition of the World Health Organization of head and neck tumours: tumours of the oral cavity and mobile tongue. *Head and Neck Pathology*, 2017 Feb;11(1):33-40. doi: [10.1007/s12105-017-0792-3.pdf](https://doi.org/10.1007/s12105-017-0792-3.pdf)
35. Bánóczy J, Sugár L. Progressive, and regressive changes in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 1975 Aug;3(4):194-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1975.tb00307.x>
36. Cruchley AT, Bergmeier LA. Structure and functions of the oral mucosa. In: Bergmeier LA, editor. *Oral mucosa in health and disease: a concise handbook*. Cham: Springer; 2018. p. 1-18.
37. Valach J, Foltan R, Vlk M, Szabo P, Smetana Jr K. Phenotypic characterization of oral mucosa: what is normal? *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2017 Jan;46(9):834-9. doi: <https://doi.org/10.1111/jop.12556>
38. Papamarkakis K, Bird B, Schubert JM, Miljković M, Wein R, Bedrossian K., et al. Cytopathology by optical methods: spectral cytopathology of the oral mucosa. *Laboratory investigation* [Internet]. 2010 [citado 19 nov 2019];90(4):589-98. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/labinvest20101>
39. Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a

retrospective cohort of 138 cases. *Histopathology*. 2011 Sep;59(4):733-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03938.x>

40. Ciucă FI, Marasescu PC., Matei M, Florescu AM, Margaritescu C, Petrescu SMS, et al. Epidemiological and histopathological aspects of tongue squamous cell carcinomas - retrospective study. *Current Health Sciences Journal*. 2018 Jul-Sep;44(3):211-24. doi: 10.12865/CHSJ.44.03.03

41. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head and Neck*. 2017 Oct;39(2):297-304. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24589>

42. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van derWaal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia in The Netherlands. *Oral Oncology*. 1998 Jul;34(4):270-75. doi: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)80007-9](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)80007-9)

43. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden PP, Coupland, VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially Malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2011 Oct;40(9):677-83. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>

44. Gomes CC, Fonseca-Silva T, Galvão CF, Friedman E, De Marco L, Gomez RS. Inter-and intra-lesional molecular heterogeneity of oral leukoplakia. *Oral Oncology*. 2015 Jul;51(2):178-81. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>

45. Fonseca-Silva T, Diniz MG, de Sousa SF, Gomez RS, Gomes CC. Association between histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia and loss of heterozygosity. *Histopathology*. 2015 Jun;68(3):456-60. doi: <https://doi.org/10.1111/his.12746>

46. 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 Oncology*. 2012 Oct;48(10):969-76. doi em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.04.002>

47. Küffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncology*. 2002 Feb;38(2):125-30. doi: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00050-1](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00050-1)

48. Holmstrup PP, Vedtofte PP, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncology*. 2006 May;42(5):461-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.08.011>

49. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008 Jul;37(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>
50. Field EA, McCarthy CE, Ho MW, Rajlawat BP, Holt D, Rogers SN, et al. The management of oral epithelial dysplasia: The Liverpool algorithm. *Oral Oncology*. 2015 Oct;51(10):883-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.06.015
51. van der Waal I. Oral leukoplakia: Present views on diagnosis, management, communication with patients, and research. *Current Oral Health Reports*. 2019 Mar;6(1):9-13. doi: 10.1007/s40496-019-0204-8

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação retrospectiva dos casos diagnosticados pelo serviço de Patologia cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo nos últimos 20 anos

Pesquisador: Décio dos Santos Pinto Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03894918.6.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.085.657

Apresentação do Projeto:

Estudos retrospectivos são de grande relevância para a caracterização dos pacientes acometidos por diversos grupos de doenças e também para verificar a incidência das mesmas. São estudos sem custo laboratorial, baixa complexidade e alta aplicabilidade clínica. Em um país etnicamente tão diversificado como o nosso se faz ainda mais necessária estudos específicos sobre a incidência das doenças nessa população específica, ao invés de extrapolar dados provenientes de outras localizações. Sendo o Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (SPC-FOUSP) um centro nacional de referência em patologia oral e maxilofacial estudos retrospectivos realizados através desses arquivos tem grande impacto na caracterização da população acometida por esse tipo de doença e a prevalência dessas. Nos dias de hoje as técnicas laboratoriais estão cada dia mais avançadas e com custos elevados. Porém, as comparações populacionais e estudos observacionais continuarão sendo a maior fonte de formulação de hipóteses de risco para doenças, devido aos riscos muitas vezes não serem reprodutíveis em laboratórios. Estudos deste tipo trazem uma abordagem global produzindo resultados eficientes

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

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 3.065.657

tanto sob o ponto de vista de saúde pública quanto científico. Visto isso, a epidemiologia identifica a distribuição das doenças, seus fatores causais, e métodos para o controle das mesmas. Os resultados encontrados neste tipo de estudo salvaram milhões de vidas de doenças infecciosas ou não através da implementação de medidas preventivas decorrentes dos resultados destes estudos. Para deixar claro a importância deste tipo de estudo, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos EUA atribui que a expectativa de vida aumentou em 25 anos desde 1947 devido aos estudos que os epidemiologistas realizam. Além da importância dos estudos descritivos na epidemiologia de levantar novas hipóteses etiológicas, eles também fornecem uma descrição da frequência e/ou padrão da ocorrência de doenças num nível individual e populacional.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar dentre os diagnósticos emitidos durante os últimos anos dados significantes para a caracterização da população acometida por lesões orais, assim como a incidência destas.

Objetivo Secundário:

Promover informações pertinentes para auxiliar o clínico na formulação de hipóteses diagnósticas e condutas clínicas a fim de melhorar o atendimento e tratamento do paciente

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O atual estudo não fornece riscos, uma vez que não serão abordados indivíduos pessoalmente e o sigilo dos pacientes será preservado

Benefícios:

Caracterização da população acometida por lesões orais

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto vai traçar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos pelas principais doenças de cavidade oral.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 3.065.657

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto e Projeto Detalhado.

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P ROJETO_1258295.pdf	28/11/2018 14:01:02		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/11/2018 13:56:29	Stephanie Kenig Viveiros	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_final.docx	14/11/2018 18:48:52	Stephanie Kenig Viveiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

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: cepto@usp.br

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 3.066.667

SAO PAULO, 07 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador(a))

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