

PAULO SÉRGIO SOUZA PINA

**Caracterização clínico-patológica e aspectos diagnósticos da candidíase
crônica hiperplásica**

São Paulo

2018

PAULO SÉRGIO SOUZA PINA

**Caracterização clínico-patológica e aspectos diagnósticos da candidíase
crônica hiperplásica**

Versão Original

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: Profa. Dra. Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa

São Paulo

2018

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

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

Pina, Paulo Sérgio Souza.

Caracterização clínico-patológica e aspectos diagnósticos da candidíase crônica hiperplásica / Paulo Sérgio Souza Pina; orientador Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa. -- São Paulo, 2018.

73p.: fig., tab.; 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 original

1.Candidíase. 2.Leucoplasia. 3.Diagnóstico. 4.Histologia.
5.Lesões. I. Sousa, Suzana Cantanhede Orsini Machado. II. Título.

Pina PSSP. Caracterização clínico-patológica e aspectos diagnósticos da candidíase crônica hiperplásica. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /2018

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais, José Manoel (*in memoriam*) e Terezinha Maria, que sempre acreditaram em mim, nunca mediram esforços para me educar e me ensinaram o verdadeiro sentido da palavra amor. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, elevo meus agradecimentos a Deus, por todas as bênçãos que derramastes em minha vida e pelas obras que realizastes para que eu concluísse mais essa etapa. Que eu sempre tenha a certeza de que somente em Ti encontrarei a força e o auxílio necessários para superar qualquer dificuldade. Agradeço aos meus queridos pais por todo o apoio, doação e dedicação, mesmo de longe vocês sempre se fizeram presentes. Espero retribuir com a mesma bravura e com muito amor tudo que recebi. Um especial agradecimento ao meu pai, José Manoel de Pina (*in memorian*), um exemplo de pai, que muitas vezes renunciou aos seus sonhos para que eu pudesse realizar o meu. A crença no invisível me faz perceber o quão perto está de mim, e palavras jamais poderão expressar a gratidão e amor que sinto pelo senhor. Gostaria de agradecer também a todos os meus irmãos, afinal somos 8 filhos e cada um de vocês tem um lugar especial em meu coração. Grato aos meus sobrinhos que sempre recarregaram a minha energia e me animaram, mesmo quando estava em dificuldades. Agradeço também aos meus cunhados, tios e primos. Tenho muito orgulho de compartilhar da mesma família.

A você, orientadora Professora Doutora Suzana, que me transmitiu tanto conhecimento, que sempre acreditou em mim e me escolheu para ser seu aluno, um simples obrigado nunca bastará. Espero poder retribuir tudo que fez e tem feito para que esse sonho se realizasse. Agradeço a todos os professores da Patologia Bucal da FOU SP, vocês foram a base e me ensinaram a sempre ir atrás do conhecimento. Aprendi a enfrentar os meus medos e inseguranças para alcançar o objetivo de ser mestre. Um especial agradecimento à querida e dedicada Professora Doutora Luciana Corrêa que sempre se mostrou disposta e entusiasmada em me ajudar com toda a estatística dessa dissertação. Agradeço também ao meu querido Professor Doutor João Adolfo da Universidade Federal de Alfenas por acreditar em mim e ser responsável pelo “ponta pé” inicial da minha carreira acadêmica na FOU SP.

Agradeço ao meu grande amigo e companheiro Luiz por sempre estar do meu lado desde o começo dessa jornada, São Paulo teria sido muito mais difícil se você não estivesse aqui para me apoiar. Agradeço também aos meus amigos da FOU SP Mariana, Wellington, Fernanda, Aline, Aloísio, Solange, Sofia, Isaac, Camila, Jefferson, Thalita, Guilherme, Maria Fernanda, Letícia, Stephanie e todos os outros

que sempre se fizeram presentes e nunca mediram esforços para me ajudar ou auxiliar em qualquer dificuldade.

Agradeço a Elisa, Adriana, Vinícius, Juvani e Carlito pelas ajudas e dúvidas respondidas.

Por fim, um forte agradecimento à agência de fomento CAPES, pelo auxílio financeiro durante todo esse período.

“Diga-me e me esquecerei
Ensina-me e me lembrarei
Envolve-me e aprenderei”

Benjamin Franklin/Anne with an “E”

RESUMO

PINA PSS. Caracterização clínico-patológica e aspectos diagnósticos da candidíase crônica hiperplásica [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Original.

A *Candida* é um microrganismo dimórfico encontrado comumente no trato gastrointestinal, na pele e nas membranas mucosas dos seres humanos. Na forma de levedura, o fungo permanece em equilíbrio e não é patogênico, podendo estar presente na cavidade oral de indivíduos saudáveis. A candidíase oral geralmente é classificada em quatro grandes grupos, e a candidíase crônica hiperplásica (CCH) é representada por uma infecção crônica, caracterizada pela hiperplasia epitelial do hospedeiro. Especificamente, essas lesões são difíceis de serem diferenciadas de leucoplasias e têm sido associadas com o aumento da chance de desenvolvimento de displasias e lesões malignas. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos casos diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP, com vistas a demonstrar a ocorrência dessas infecções em boca e avaliar seus aspectos histológicos característicos. Os casos foram selecionados utilizando o sistema Laudo e Imagem do Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP e para caracterização das amostras, os dados clínicos do paciente e os aspectos da lesão foram coletados. A análise histopatológica das lâminas foi realizada posteriormente através da observação em microscópio de luz, e as colorações de hematoxilina-eosina (HE) e do ácido periódico de Schiff (PAS) foram utilizadas para avaliação das características microscópicas e a presença de *Candida*, respectivamente. Os profissionais que realizaram as biópsias foram contatados para obter informações a respeito da evolução da lesão e do paciente. De um total de 58675 biópsias realizadas entre janeiro de 2002 e dezembro de 2017, 36 casos foram diagnosticados como CCH. As mulheres foram mais afetadas, havendo predileção pela raça branca e pela quinta e sexta décadas de vida. De um modo geral, clinicamente, as lesões se apresentavam como um nódulo ou placa branca assintomática localizada em língua ou mucosa jugal. Histologicamente, significância estatística foi notada na presença de projeções epiteliais, exocitose, infiltrado inflamatório discreto e mononuclear. Hifas de *Candida* foram vistas em todas as amostras, distribuídas perpendicularmente à superfície epitelial. Dos 36 diagnósticos

realizados, apenas 11 “follow-ups” foram obtidos e desses, apenas cinco pacientes tiveram melhoras quando tratados com antifúngico tópico ou sistêmico. Conclui-se que as lesões de CCH correspondem a uma mínima fração dos diagnósticos realizados no Serviço de Patologia da FOUSP e apresentam geralmente aspectos histológicos característicos. Entretanto, a infecção pelo microrganismo como causa da lesão ou sua presença como organismo oportunista em algumas lesões pode ser esclarecida com mais estudos, principalmente prospectivos.

Palavras-chave: Candidíase crônica hiperplásica. Leucoplasia. Diagnóstico. Histologia. Lesões pré-malignas.

ABSTRACT

PINA PSS. Clinical-pathological characterization and diagnostic aspects of chronic hyperplastic candidiasis [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Original.

Candida is a dimorphic microorganism commonly found in the gastrointestinal tract, skin and mucous membranes of humans. In the yeast phase, the fungus is not pathogenic and may be present in the oral cavity of healthy individuals. Oral candidiasis is generally classified into four groups, and the hyperplastic variant is represented by a chronic infection, characterized by an epithelial hyperplasia of the host. Specifically, these lesions are difficult to differentiate from leukoplakias and they also have been associated with an increased chance of developing dysplasias and malignant lesions. The aim of this work was to analyze the incidence of CHC diagnosed at the Oral Pathology Service of FOUSP, intending to demonstrate the occurrence of these infections in the oral cavity as well as to evaluate the histology of the specimens to define the anatomopathological aspects that characterize them. The cases were accessed through the “Laudo e Imagem” system and for the characterization of the samples, the clinical data of the patients and the aspects of the lesions were collected. Subsequently, the histopathological analysis of the sections was performed under light microscopy, and the hematoxylin-eosin and periodic acid Schiffer staining were used to evaluate the microscopic characteristics and the presence of *Candida*, respectively. The professionals who performed the biopsies were contacted to obtain information about the evolution of the lesion and the patient. Out of 58675 diagnoses done between January 2002 and December 2017, 36 cases were of CHC. Women were the most affected and there was a predilection for the white race as well as for the fifth and sixth decades of life. In general, clinically, the lesions appeared as an asymptomatic nodule or white plaque on the tongue or buccal mucosa. Histologically, statistical significance was noted in the presence of epithelial hyperplasia, exocytosis and mononuclear inflammatory infiltrate. *Candida* hyphae, arranged perpendicular to the epithelial surface, were seen in all samples. Of the 36 diagnoses, only 11 “*follow-ups*” were obtained and of these, only 5 patients had improvement when treated with topical or systemic antifungal drugs. It was concluded that the CHC lesions correspond to a minimal fraction of the diagnoses performed at the Oral Pathology Service of FOUSP, and

although their histological characteristics is suggestive of infection by *Candida*, further studies, mainly prospective, are needed to better understand the lesion.

Key-words: Hyperplastic chronic candidiasis. Leukoplakia. Diagnosis. Histology. Pre-malignant lesions

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	HISTÓRICO	19
2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.3	APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	20
2.4	CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	21
2.5	TRATAMENTO.....	22
2.6	PROGNÓSTICO.....	22
2.7	DISPLASIA E MALIGNIZAÇÃO.....	23
3	PROPOSIÇÃO	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1	SELEÇÃO DOS CASOS	27
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	27
4.3	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E GRADUAÇÃO.....	27
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
4.5	“FOLLOW-UP” DOS PACIENTES.....	29
5	RESULTADOS	31
5.1	SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	31
5.2	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	31
5.3	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	34
5.4	ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES.....	42

6	DISCUSSÃO	43
6.1	EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	43
6.2	ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA.....	46
6.3	ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES, TRATAMENTO E POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO.....	51
7	CONCLUSÕES	55
	REFERÊNCIAS	57
	ANEXOS	61

1 INTRODUÇÃO

A cândida é um microrganismo dimórfico encontrado comumente no trato gastrointestinal e na flora normal da pele e de membranas mucosas dos seres humanos. Na forma de levedura a mesma permanece em equilíbrio e não é patogênica (Telles et al., 2017; Coronado-Castellote; Jimenez-Soriano, 2013; Barrett et al., 1998). Ela está presente na cavidade oral de indivíduos saudáveis e existe uma estimativa de que entre 45% e 65% das crianças e entre 30% e 55% dos adultos possuem o fungo como parte da microflora bucal (Millsop; Fazel, 2016). Assim, sabe-se que as infecções fúngicas exercem um papel importante na odontologia, podendo ser superficiais ou indicativas de doenças sistêmicas mais sérias (Telles et al., 2017).

A candidíase é a infecção oral mais comum, e apesar de em condições normais, o fungo encontrar-se em uma relação comensal com o hospedeiro, a doença pode se desenvolver na presença de fatores que comprometam a imunidade (Regezzi et al., 2012; Ali et al., 2008). Uma variedade de condições sistêmicas tais como leucemia, desnutrição, neutropenia, uso de corticoides, quimioterapia, radioterapia e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) bem como fatores locais do tipo xerostomia, uso de dentaduras e de corticosteroides inalatórios podem causar um supercrescimento da população do microrganismo e conseqüentemente, o desenvolvimento da candidíase oral (Millsop; Fazel, 2016; Pontes et al., 2012).

A *Candida albicans* é a espécie mais comumente isolada nas lesões orais de candidíase, representando até 80% dos patógenos segundo relatos. Isso ocorre principalmente por sua alta virulência, à capacidade de aderência, bem como à produção de proteases que degradam substâncias extracelulares da mucosa oral; podendo ocorrer coinfeção com outras espécies como a *Candida glabrata* ou *Candida tropicalis* (Coronado-Castellote; Jimenez-Soriano, 2013; Sobel et al., 1981; Villar et al., 2004, Ali et al., 2008).

A infecção por *Candida* pode se apresentar de diversas formas, o que algumas vezes, dificulta o diagnóstico (Neville et al., 2009). Muitas alternativas têm sido sugeridas para classificar a candidíase oral e geralmente, essa classificação ocorre em quatro grandes grupos: candidíase aguda eritematosa, aguda pseudomembranosa, crônica atrófica e crônica hiperplásica (Malic et al., 2007; Ali et al., 2008). A candidíase oral pseudomembranosa é a forma clínica mais frequente e

é caracterizada por manchas brancas cremosas principalmente na língua e no palato (Castro et al., 2013), a candidíase crônica eritematosa, diferentemente, é uma inflamação crônica da mucosa que se apresenta, na maioria das vezes, como um eritema local ou difuso, sendo a mucosa palatina comumente a mais afetada (Akpan; Morgan, 2002). Já a candidíase crônica hiperplásica (CCH) é representada por uma infecção crônica oportunista da cavidade oral, caracterizada pela hiperplasia epitelial do hospedeiro. Essas lesões, especificamente, são bem difíceis de serem diferenciadas de leucoplasia e têm sido associadas com o aumento da chance de desenvolvimento de displasias e lesões malignas (Williams et al., 1997; Millsop; Fazel, 2016; World Health Organization, 2017).

Devido à raridade dessas lesões na boca, no presente estudo pretendemos fazer um levantamento epidemiológico dos casos diagnosticados no Serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP, com vistas a demonstrar a ocorrência dessas infecções em boca, em um serviço que conta com aproximadamente 90.000 biópsias de lesões orais. Por conseguinte, uma nova avaliação histológica dos casos levantados será realizada para uma definição de aspectos histológicos que a caracterizem.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

O fato de muitas lesões orais leucoplásicas serem associadas com infecções de *Candida* foi primeiramente reportado por Cernea et al. (1965) e por Jepsen e Winther em 1965. Em 1967, Lehner reconheceu a apresentação da infecção crônica de *Candida* na forma de leucoplasia e introduziu o termo candidíase leucoplásica. De tal forma, os termos candidíase crônica hiperplásica (CCH) e candidíase leucoplásica parecem ter sido usados sinonimamente até meados da década de 80. Recentemente, o termo candidíase leucoplásica caiu em desuso e muitos patologistas preferem o termo candidíase ou candidose crônica hiperplásica, porém, ainda assim, alguns autores preferem utilizar o termo candidíase leucoplásica para descrever lesões localizadas apenas em boca (Sitheeque et al., 2003).

No que se refere aos estudos realizados sobre essa entidade, apesar do crescente interesse em caracterizar a CCH, principalmente devido ao seu grande risco de malignização, existe, basicamente, apenas uma publicação contendo significativo número de pacientes com essa condição (53 casos) desde que ela foi descrita como uma entidade patológica por Cawson em 1966 (Arruda et al., 2016).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

A candidíase crônica hiperplásica é uma condição rara e em geral, seus dados epidemiológicos estão ligados com aqueles da leucoplasia oral. De acordo com alguns estudos, as leucoplasias que possuem hifas de *Candida* constituem de 7 a 50% de todas as leucoplasias (Krogh et al., 1987). Além disso, sabe-se que a CCH é uma doença da idade adulta e alguns estudos mostram que a faixa etária de acometimento varia dos 31 aos 81 anos, sendo a maioria dos

pacientes maiores que 50 anos de idade. No que se refere ao sexo, alguns estudos realizados na Índia, Suécia e Reino Unido mostram que há uma certa predileção para o sexo masculino (Sitheeque; Samaranayake, 2003; Cawson; Lehner, 1968; Barrett et al., 1998).

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A forma mais comum de candidíase oral é a pseudomembranosa. Essa entidade é vista na mucosa bucal, palato, língua ou orofaringe, tendo uma aparência de placa branca. O tipo nodular é a forma rara da lesão, e constitui uma apresentação clínica da candidíase crônica hiperplásica que ocorre com maior frequência na região anterior da mucosa bucal (Shibata et al., 2010).

Diferentemente da candidíase pseudomembranosa e eritematosa, a forma crônica hiperplásica se desenvolve, em geral, sem nenhuma associação com um fator predisponente conhecido. Porém, alguns estudos que investigaram fatores predisponentes associados à *Candida* trouxeram à tona que fatores locais, tais como tabaco, hipossalivação e perda de dimensão vertical, agindo independentemente ou em associação, podem ter um papel no desenvolvimento da CCH (Arruda et al., 2016).

De um modo geral, é difícil distinguir uma lesão de candidíase crônica hiperplásica de leucoplasias, incluindo hiperplasia e lesões epiteliais malignas ou pré-malignas. Assim, o diagnóstico da CCH deve ser histopatológico feito pela identificação de hifas do fungo associada com a lesão, e clinicamente confirmada pela completa resolução da doença após terapia antifúngica (Shibata et al., 2010; Millsop; Fazel, 2016).

Esse tipo específico de candidíase é pouco encontrado na borda lateral da língua ou no palato e pode ser distinguida da candidíase pseudomembranosa devido à facilidade dessa última em ser removida por raspagem. Clinicamente, a lesão crônica hiperplásica apresenta-se de forma bem circunscrita, pouco elevada, palpável, que variam de pequenas áreas esbranquiçadas translúcidas a grandes placas opacas que não podem ser removidas. Comumente, ela está aderida na

mucosa oral, podendo envolver a comissura labial (Millsop; Fazel, 2016; Scardina et al., 2009).

2.4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Caracteristicamente, nas lesões de Candidíase crônica hiperplásica a superfície epitelial apresenta-se paraqueratinizada e está invadida por hifas (Ali et al., 2008; Williams et al., 1997). No entanto, algumas leveduras também podem ser ocasionalmente encontradas na superfície da mucosa. As hifas de *Candida* apresentam-se geralmente em direção perpendicular e são distribuídas de forma randomizada ao longo da camada mais superficial do epitélio, colonizando algumas áreas e ausente em outras (Ali et al., 2008).

A coloração de hematoxilina e eosina também mostra um epitélio que além de paraqueratinizado, apresenta-se com projeções evidentes, largas e bulbosas (Ali, 2008) e que quando acima da superfície podem mimetizar a arquitetura de um carcinoma verrucoso (Pindborg et al., 1997). Porém, a hifa, que é hematofílica, pode ser melhor visualizada com o uso do reagente ácido periódico de Schiff (PAS) o qual reage com glucano e outros polissacarídeos do fungo (Barrett et al., 1998).

Exocitose por leucócitos polimorfonucleares está presente no interior do epitélio, frequentemente com a formação de microabscessos na camada córnea. Além disso, um infiltrado celular inflamatório geralmente composto por linfócitos e plasmócitos é constantemente encontrado dentro da lâmina própria (Williams et al., 1997; Ali et al., 2008).

Alguns estudos têm também mostrado que quando as lesões se apresentam clinicamente homogêneas, histologicamente elas são caracterizadas por hiperortoqueratinização ou hiperparaqueratinização, enquanto lesões nodulares apresentam uma variedade na espessura da superfície epitelial que são caracterizadas quase sempre por paraqueratose e ocasionalmente por hiperparaqueratose ou discreta displasia. (Ali et al., 2008; Shibata et al., 2010).

2.5 TRATAMENTO

Os cuidados com a candidíase crônica hiperplásica dependem da acurácia do diagnóstico, identificação e eliminação dos fatores predisponentes, e frequentemente, do uso de agentes antifúngicos (Scardina et al., 2009). O tratamento da CCH é o mesmo daquele realizado para outras formas de candidíase oral, como a remoção de fatores desfavoráveis que promovem a infecção pelo fungo e terapia antifúngica. De um modo geral, o seu tratamento é relativamente simples e efetivo para pacientes saudáveis (Scardina et al., 2009).

Estudos mostram que gargarejos com itraconazol duas vezes por semana reduzem, em até três meses, o tamanho da lesão bem como a presença do microrganismo, chegando à total eliminação das hifas após os seis meses de tratamento. Nódulos, usualmente, diminuem de tamanho de forma gradativa e desaparecem apesar de frequentemente recorrerem após descontinuação da terapia medicamentosa (Shibata et al., 2010).

Além disso, o uso de isotretinoína a 0,18%, aplicada duas vezes ao dia por pelo menos um mês, tem mostrado ser eficiente em casos de resistência ao uso de nistatina (Scardina et al., 2009).

2.6 PROGNÓSTICO

Apesar da candidíase crônica hiperplásica simular muitas vezes um tumor maligno, ela diminui grandemente de tamanho ou desaparece completamente após o uso de terapia antifúngica e correção de nutrição subjacente ou outras deficiências (Shibata, 2011). Se as lesões não são tratadas, uma pequena proporção pode tornar-se displásica e progredir para carcinoma (Scardina et al., 2009; Sitheeque; Samaranayake, 2003)

2.7 DISPLASIA E MALIGNIZAÇÃO

Uma possível associação entre *Candida spp* e neoplasia oral foi primeiramente reportada por Cawson em 1969 (Mccullough et al., 2002) e até hoje, a principal preocupação em relação às lesões de candidíase crônica hiperplásica é devido a seu alto potencial de transformação maligna (Arruda et al., 2016).

Como apresentado anteriormente, quando não tratadas, há uma pequena possibilidade dessas lesões sofrerem alterações na sua arquitetura celular, e quando as alterações na arquitetura são também acompanhadas por atipia (como variações no tamanho e formato dos queratinócitos) o termo displasia se aplica (Warnakulasuriya et al., 2008). Assim, deve ser enfatizado que displasia é um diagnóstico definido pela presença de certas características citológicas e histológicas, e, idealmente, o diagnóstico corresponde à natureza da lesão, inferindo que uma mucosa com displasia epitelial tem um risco aumentado no desenvolvimento em carcinoma quando comparado com a mucosa normal (World Health Organization, 2017).

Segundo Warnakulasuriya et al. (2008), usualmente, a displasia é dividida em três estágios de graduação tais como discreta, moderada e intensa:

Displasia discreta	Em geral, as alterações arquiteturais estão limitadas ao terço mais inferior do epitélio, acompanhadas por atipia celular mínima.
Displasia moderada	As alterações da arquitetura que se estendem até o terço médio do epitélio é o critério inicial para o reconhecimento dessa categoria e considerações quanto ao grau de atipia celular devem então ser feitas.
Displasia intensa	Mais que dois-terços do epitélio deve estar mostrando alterações arquiteturais em associação com atipia celular.

Muitos estudos também têm demonstrado que o aumento na expressão de p53 em candidíase crônica hiperplásica gera um potencial aumento nas chances de

transformação maligna no epitélio (Darling et al., 2012). Além disso, já foi sugerido que cepas de *Candida albicans* têm um papel causal no desenvolvimento de câncer oral por meio de produção endógena de nitrosamina (Krogh, 1990).

Apesar da falta de estudos epidemiológicos no que diz respeito a essa taxa de malignização das lesões de CCH, existem consideráveis evidências clínicas mostrando que o potencial de transformação maligna dessas lesões é maior do que as que ocorrem nas leucoplasias orais (Arruda et al., 2016).

3 PROPOSIÇÃO

No presente estudo propusemo-nos a:

-Avaliar a prevalência de candidíase crônica hiperplásica em um Serviço de Patologia Oral.

-Determinar as características histológicas que compõem o diagnóstico, bem como a quantidade e formas do fungo (levedura ou hifas), presentes na lesão.

-Avaliar o tipo de tratamento realizado e sua eficácia nos casos em que estes dados puderam ser obtidos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética da FOUSP, cujo parecer número: 2.291.629 favorável à realização do mesmo se deu em setembro de 2017 (*Anexo A*).

4.1 SELEÇÃO DOS CASOS

A seleção dos casos foi realizada utilizando o sistema Laudo e Imagem no Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. A busca do diagnóstico de candidíase crônica hiperplásica foi limitada entre janeiro de 2002 e dezembro de 2017.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Todos os dados clínicos do paciente, como sexo, idade, raça, comorbidade associada, bem como o aspecto, tempo de evolução, coloração, lesão fundamental, tamanho e sintomatologia da lesão, foram coletados das fichas de encaminhamento de exame anátomo-patológico. Também foram coletadas as hipóteses diagnósticas levantadas pelo profissional que efetuou a biópsia.

4.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E GRADUAÇÃO

A análise histopatológica dos casos diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica foi realizada através da observação, em microscópio de luz, de cortes de 5µm estendidos sobre as lâminas de vidro e corados por hematoxilina e eosina (HE). A coloração por PAS (ácido periódico de Schiff) foi utilizada para verificar a

quantidade e localização da *Candida*. Na análise histológica foram analisados os seguintes aspectos morfológicos:

- Presença de hiperparaqueratose
- Presença de exocitose e microabscessos
- Presença de projeções epiteliais e papilomatose
- Tipo e localização do infiltrado inflamatório na lâmina própria
- Presença de displasia epitelial
- Quantidade e localização das hifas de *Candida*

A quantificação dos microrganismos foi feita no sistema semi-quantitativo onde + implica em pouca quantidade e ++ em muita quantidade. Para se obter tais resultados levou-se em consideração a quantidade de hifas, onde designou-se que a presença de até 10 hifas implicaria em pouca quantidade do fungo. A avaliação da presença de *Candida* foi realizada em microscópio de luz, em aumento de 400X, considerando-se as regiões onde as hifas estavam presentes, porém, apenas quando se notava pouca quantidade do fungo, que toda a extensão da lâmina era analisada. A análise da presença ou não de displasia, bem como sua classificação em discreta, moderada e intensa, foram realizadas de acordo com os critérios propostos por Warnakulasuriya et al. (2008).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados e organizados em planilha eletrônica (EXCEL 2016). Para análise qualitativa dos dados foi realizado teste estatístico descritivo bem como o teste X^2 (ora por tabela de contingência ora por partição, dependendo do “n” amostral). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa BioEstat 5.0.

4.5 ACOMPANHAMENTO DA LESÃO E DOS PACIENTES

Os profissionais que realizaram as biópsias foram contatados via e-mail ou por telefone, segundo a base de dados disponível na secretaria do Serviço de Patologia Oral da FOUSP. Os mesmos foram questionados quanto à conduta de tratamento utilizada após a emissão do laudo da biópsia, bem como a subsequente evolução do paciente.

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

De um total de 58675 biópsias realizadas no Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo de janeiro de 2002 a dezembro de 2017, 295 casos foram diagnosticados como candidíase oral e desses, 36 casos foram diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica. Esses achados correspondem a 0,06% de todas as lesões diagnosticadas no serviço e a 12% quando comparadas com aquelas lesões diagnosticadas como candidíase de um modo geral.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Os dados dos pacientes, recuperados dos pedidos de exame anatomopatológicos, mostraram que o perfil dos pacientes, quanto ao sexo, não foi significativo estatisticamente, apesar das mulheres representarem 58% dos casos ($p=0.413$). Por outro lado, a predominância da raça mostrou ser estatisticamente significativa para brancos, correspondendo a um total de 88% dos casos ($p<0.001$). A mediana de idade foi de 57,5 anos tendo o paciente mais jovem sido diagnosticado aos 31 anos de idade, no ato da primeira biópsia, e o mais velho aos 90 anos ($p=0.286$) (Tabela 5.1). Além disso, apenas 2 pacientes declararam ter alguma comorbidade sistêmica associada (Anexo B).

Tabela 5.1- Distribuição dos casos de Candidíase crônica hiperplásica quanto ao sexo, raça e idade dos pacientes

	(n)	(%)	Valor de p
Sexo			
Masculino (n=15)	36	42%	0.413
Feminino (n=21)		58%	
Raça			
Branca (n=29)	33	88%	<0.001
Negra (n=4)		12%	
Década de vida			
4ª década (n=2)	34	6%	0.286
5ª década (n=9)		26%	
6ª década (n=10)		29%	
7ª década (n=7)		21%	
8ª década (n=6)		18%	

De um modo geral, as lesões se apresentavam clinicamente como um nódulo ou placa de coloração esbranquiçada e assintomática (*Anexo C*). Os sítios mais acometidos foram a língua e a mucosa jugal, representando 31% dos casos, cada um, seguido do lábio (14%), palato e comissura labial (5% cada) ($p < 0.001$). As hipóteses diagnósticas mais comuns foram leucoplasia (44%), CEC e líquen plano (19% cada), papiloma (17%) e apenas 8% dos clínicos suspeitaram de uma lesão infecciosa causada por *Candida* ($p = 0.117$) (*Tabela 5.2*) (*Anexo C*)

Tabela 5.2- Distribuição dos casos de CCH quanto às características clínicas da lesão (localização, lesão fundamental, coloração, tamanho, evolução e sintomatologia)

	(n)	(%)	valor de p
Localização			
Língua (n=11)		31%	
Mucosa jugal (n=11)		31%	
Lábio (n=5)		14%	
Palato (n=2)	36	5%	<0.001
Comissura labial (n=2)		5%	
NI (n=2)		5%	
Palato mole (n=1)		3%	
Gengiva (n=1)		3%	
Assoalho bucal (n=1)		3%	
Lesão fundamental			
Placa (n=11)		41%	
Nódulo (n=7)		26%	0.099
Úlcera (n=5)	27	19%	
Pápula (n=2)		7%	
Mancha (n=2)		7%	
Coloração			
Branca (n=24)	32	75%	<0.001
Vermelha (n=5)		16%	
Mucosa normal (n=3)		9%	
Tamanho			
<5mm (n=6)	32	19%	0.171
5-10mm (n=10)		31%	
>10mm (n=16)		50%	
Evolução			
<6 meses (n=7)	21	33%	0.650
6-12 meses (n=9)		43%	
>12 meses (n=5)		24%	
Sintomatologia			
Sintomático (n=7)	32	22%	0.015
Assintomático (n=25)		78%	
Hipótese diagnóstica			
Leucoplasia (n=16)		44%	
CEC (n=7)		19%	
Líquen plano (n=7)		19%	
Papiloma (n=6)	36	17%	0.117
Fibroma ou HFI (n=6)		17%	
Hiperqueratose (n=4)		11%	
CCH (n=3)		8%	
Outras* (n=7)		19%	

Entende-se por outras*: linfangioma, morsicatio buccarum, glossite, queilite, blastomicose, amiloidose, granuloma.

Não houve relevância estatística quanto à predominância de uma lesão fundamental específica ($p=0.099$) apesar de as lesões em placas perfazerem um total de 41%, nódulos 26% e úlceras 19%. Porém, houve significância estatística ($p<0.001$) quanto à cor que a lesão apresentava clinicamente (branca 75%, vermelha 16% e cor de mucosa normal 9%) e quanto à sintomatologia das mesmas ($p=0.015$). As lesões eram predominantemente assintomáticas (78% dos casos) (Tabela 5.2).

Quando levado em consideração o tempo médio de evolução, a maioria dos pacientes (43%) declararam que a lesão estava presente entre 6 e 12 meses ($p=0.650$), havendo apenas um relato excepcional de 4 anos de duração. O tamanho da lesão variou de 2 a 60mm em seu maior diâmetro, porém, em 50% dos casos ($p=0.171$) as lesões eram maiores do que 10mm (Tabela 5.2) (Anexo C).

5.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Embasado na literatura, foram analisadas nove características histológicas importantes para o diagnóstico de candidíase crônica hiperplásica:

Epitélio: presença de queratina, projeções epiteliais largas e longas em direção à lâmina própria, papilomatose, displasia, exocitose, formação de microabscessos, presença e localização do fungo.

Lâmina própria: tipo e quantidade de infiltrado inflamatório

Dos 36 casos levantados, 69% apresentavam hiperparaqueratose e 31%, apenas paraqueratina, no entanto, não houve relevância estatística quando tais achados foram comparados ($p=0.086$). Em 86% das amostras notou-se a presença de projeções epiteliais em direção ao tecido conjuntivo ($p<0.001$), porém, por outro lado, um total de 58% dos espécimes demonstrou ausência de papilomatose ($p=0.539$). A presença de células inflamatórias no epitélio, exocitose, estava presente em 92% dos casos ($p<0.001$) analisados, já a formação de microabscessos se fez presente em exatamente 50% das amostras (Tabela 5.3) (Figura 5.1) (Anexo D).

Tabela 5.3- Análise do perfil histológico dos casos de CCH, levando-se em consideração o tipo de queratina, a presença de projeções epiteliais, papilomatose, exocitose, microabscessos e displasia

	Candidíase Crônica Hiperplásica		Valor de p
Hiperparaqueratose	(n)	(%)	
Sim	25	69%	<i>0.086</i>
Não	11	31%	
Projeções Epiteliais	(n)	(%)	
Sim	31	86%	<i><0.001</i>
Não	5	14%	
Papilomatose	(n)	(%)	
Sim	15	42%	<i>0.539</i>
Não	21	58%	
Exocitose	(n)	(%)	
Sim	33	92%	<i><0.001</i>
não	3	8%	
Microabscesso	(n)	(%)	
Sim	18	50%	-
Não	18	50%	
Displasia	(n)	(%)	
Sim	17	47%	<i>0.945</i>
Não	19	53%	

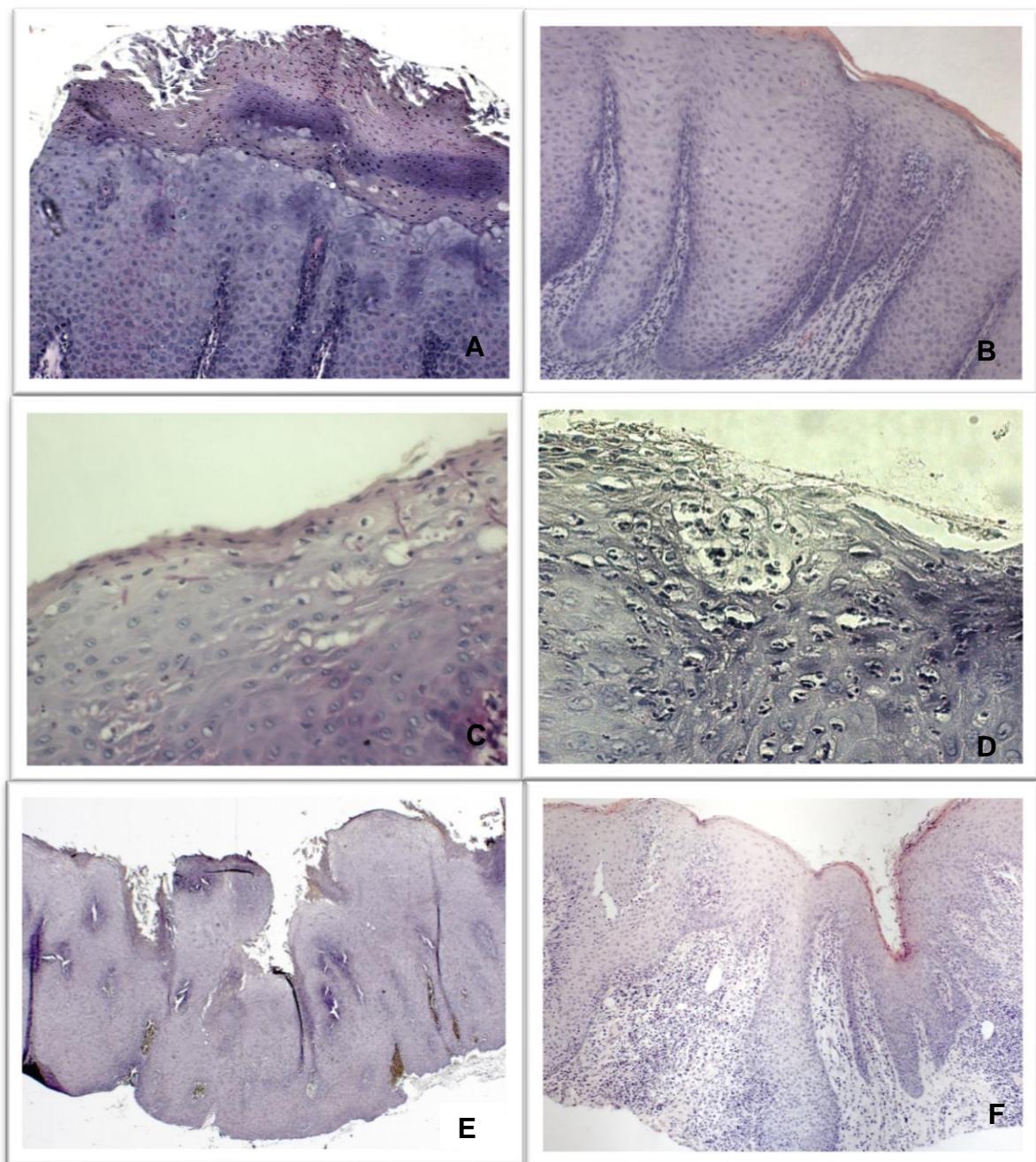


Figura 5.1- Características anatomopatológicas do tecido epitelial nas lesões de candidíase crônica hiperplásica. Presença de hiperparaqueratina (A) e paraqueratina (B) em aumento de 100x. Evidenciação de exocitose (C) e consequente formação de microabscessos (D) em 400x. A presença de papilomatose é vista nas imagens (E) e (F) no aumento de 100x

Ao avaliar as alterações celulares que indicassem a presença de displasia, apenas 47% dos espécimes (17 casos) mostraram ter tais sinais ($p=0.945$). Desses, 11 amostras apresentavam displasia discreta, 5 apresentavam um grau moderado e em apenas 1 caso a displasia era intensa (*Tabela 5.3*) (*Figura 5.2*) (*Anexo D*)

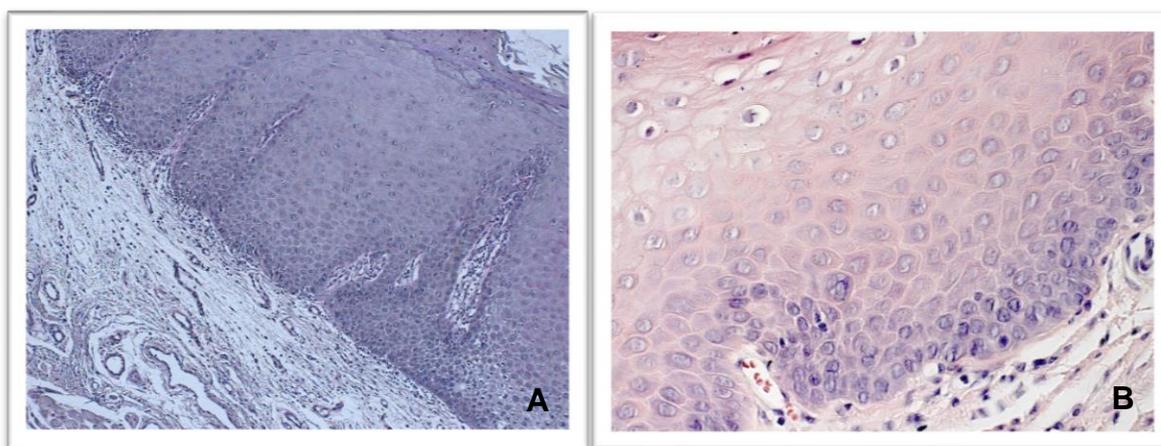


Figura 5.2- Displasia epitelial nos espécimes de candidíase crônica hiperplásica. Lâminas coradas com hematoxilina-eosina para visualização de displasia moderada (A) e displasia intensa (B) em aumento 100x e 400x, respectivamente

A análise do perfil inflamatório da lâmina própria mostrou que o infiltrado estava predominantemente localizado logo abaixo do epitélio, correspondendo a 61% dos casos estudados ($p=0.375$). A constituição de tal infiltrado exibiu alta predominância de células mononucleares, perfazendo um total de 94% das amostras ($p<0.001$). Além disso, 92% dos espécimes revelou uma moderada ou intensa inflamação no tecido conjuntivo ($p<0.001$) (Tabela 5.4) (Figuras 5.3 e 5.4) (Anexo E).

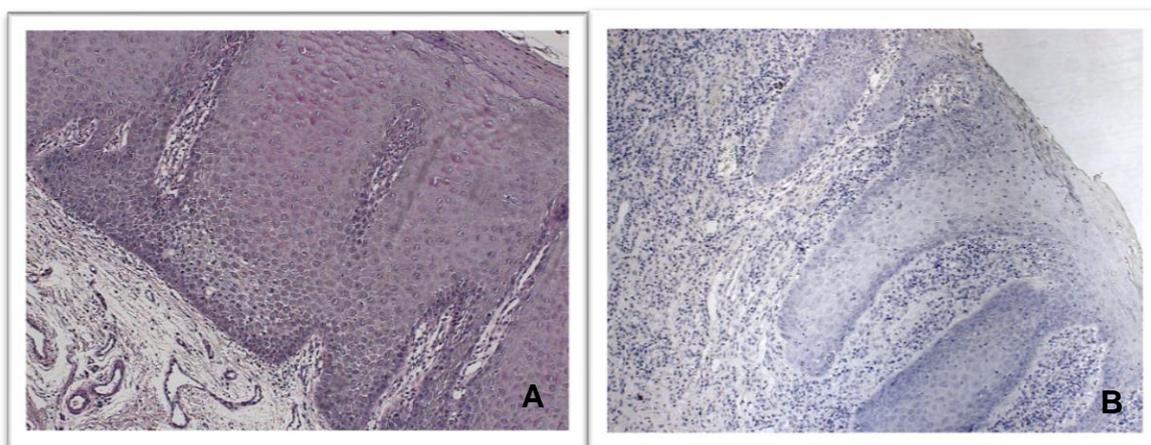


Figura 5.3- Perfil inflamatório da lâmina própria dos espécimes de candidíase crônica hiperplásica. Nota-se no aumento de 100x, a presença de um infiltrado discreto bem como de uma alteração displásica moderada (A). A imagen B evidencia uma inflamação intensa no tecido conjuntivo

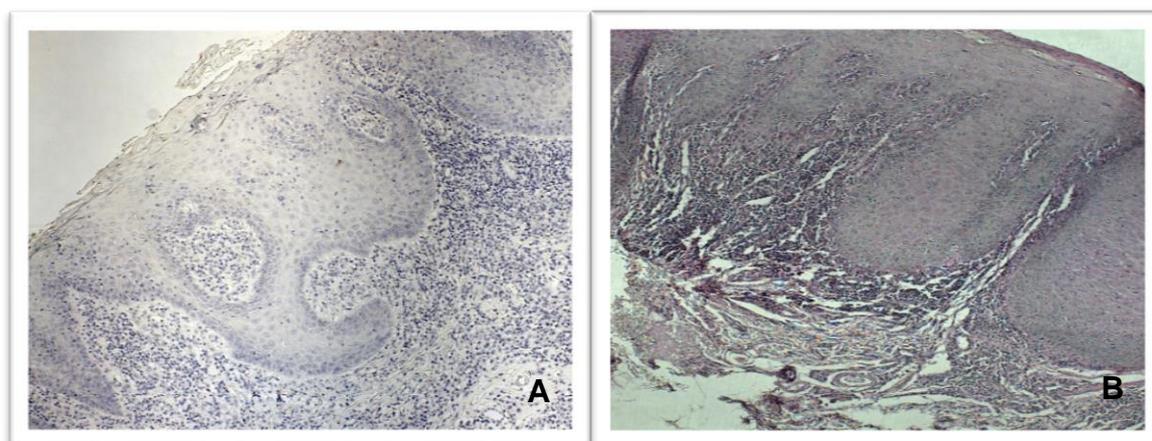


Figura 5.4- Perfil inflamatório da lâmina própria dos espécimes de candidíase crônica hiperplásica. As imagens A e B evidenciam uma inflamação intensa no tecido conjuntivo em um aumento de 100x.

Tabela 5.4- Análise do perfil inflamatório dos casos de CCH, levando em consideração a localização e intensidade do infiltrado bem como o tipo celular predominante

Inflamação	Candidíase crônica hiperplásica		Valor de p
	(n)	(%)	
Localização			
Justaepitelial	22	61%	0.375
Difusa	14	39%	
Perfil celular			
Mononuclear	34	94%	<0.001
Misto	2	6%	
Intensidade			
Discreto	3	8%	<0.001
Moderado/Intenso	33	92%	

A coloração de PAS revelou hifas de *Candida*, localizadas perpendicularmente à superfície epitelial, em todas as amostras analisadas. A quantificação dos microrganismos foi feita no sistema semi-quantitativo e em 89% dos casos notou-se a presença significativa (++) de hifas ($p=0.001$) (Figura 5.5) (Tabela 5.5) (Anexo F). Além disso, em 2 espécimes via-se também o fungo na forma de levedura e em 3 casos, a presença de bactérias.

Tabela 5.5- Distribuição dos casos estudados de candidíase crônica hiperplásica, levando em consideração a quantidade, localização e forma do fungo presente

	Candidíase crônica hiperplásica		Valor de p
	(n)	(%)	
Quantidade			
+	4	11%	<0.001
++	32	89%	
Localização			
Superfície epitelial	36	100%	-
Forma			
Hifa	36	100%	-
Levedura	3	8%	

Quando comparada a quantidade de *Candida* com as alterações histológicas presentes, viu-se que, apesar da presença de hiperparaqueratina e das projeções epiteliais serem maiores quando há uma grande quantidade do fungo, tal relação não era estatisticamente significativa ($p=0.798$ e $p=0.394$, respectivamente). Nos casos com pouca quantidade do microrganismo, não foi notada alteração celular no epitélio que indicasse displasia, diferentemente das amostras com quantidade significativa de hifas, sendo tal associação relevante estatisticamente ($p<0.05$). Em apenas um espécime, daqueles classificados como (+), viu-se papilomatose. Porém, tal valor não mostrou significância estatística ($p=0.473$). A presença de exocitose, aparentemente superior nas amostras com quantidade significativa do fungo, não foi relevante quando relacionada com os casos onde se via pouca quantidade do microrganismo ($p=0.694$). O número de casos com formação de microabscessos foi exatamente igual à quantidade em que os mesmos estavam ausentes.

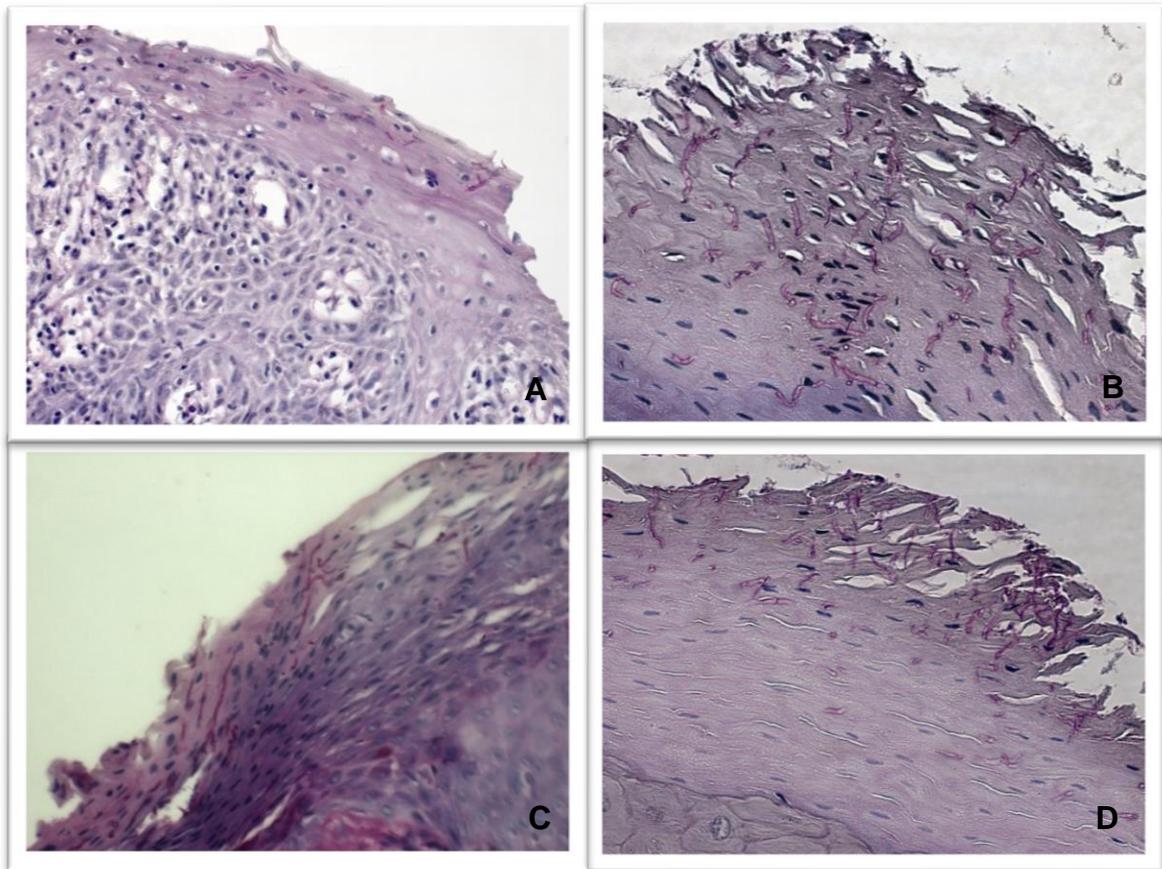


Figura 5.5- Coloração de PAS revelando hifas de *Candida* localizadas perpendicularmente à superfície epitelial. As imagens foram registradas em um aumento de 400x e mostram tanto uma colonização discreta pelo fungo (A) como uma intensa presença do microrganismo (B), (C) e (D)

Quando o perfil inflamatório foi comparado entre as amostras com pouca quantidade de *Candida* com aquelas com um número considerado de hifas, não se viu nenhuma associação relevante quanto à localização, perfil celular e intensidade do infiltrado ($p=0.545$, $p=0.606$ e $p=0.522$, respectivamente) (Tabela 5.6).

Tabela 5.6- Distribuição dos casos de CCH, levando em consideração a quantidade de hifas presentes nas amostras e sua relação com as alterações anatomopatológicas estudadas.

	Candidíase Crônica Hiperplásica		Valor de p
	(+) (n=4)	(++) (n=32)	
Hiperparaqueratina			
Sim	3	22	<i>0.798</i>
Não	1	10	
Projeções epiteliais			
Sim	4	27	<i>0.394</i>
Não	0	5	
Displasia			
Sim	0	17	<i>0.044</i>
Não	4	15	
Papilomatose			
Sim	1	14	<i>0.473</i>
Não	3	18	
Exocitose			
Sim	4	29	<i>0.694</i>
Não	0	3	
Microabscesso			
Sim	2	16	-
Não	2	16	
Inflamação			
Localização			
Justaepitelial	3	19	<i>0.545</i>
Difusa	1	13	
Perfil celular			
Mononuclear	4	30	<i>0.606</i>
Misto	0	2	
Intensidade			
Discreto	0	3	<i>0.522</i>
Moderado/Intenso	4	29	

5.4 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Os cirurgiões foram contatados para que informações dos pacientes tratados fossem conseguidas (*Anexo G*). No entanto, dos 36 diagnósticos de CCH realizados no Serviço de Patologia Oral da FOUSP, apenas 11 *follow-ups* (36% dos casos) foram obtidos. Desses, 3 pacientes vieram a óbito e o profissional não possuía informações a respeito da “*causa-mortis*”. Cinco pacientes tiveram melhora quando tratados com antifúngico tópico e/ou sistêmico, 1 paciente teve resultado positivo sem uso de qualquer medicação e outro não teve melhoras mesmo após uso de antifúngico, não retornando para acompanhamento. Curiosamente, 1 paciente teve melhora apenas após o uso de corticóide, quando a primeira tentativa de terapia com nistatina não teve sucesso.

Infelizmente, segundo os cirurgiões, 10 pacientes não retornaram para acompanhamento e a evolução dos mesmos não estava registrada em prontuário. Por fim, não foi possível obter contato com os outros profissionais.

6 DISCUSSÃO

6.1 EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Candidíase crônica hiperplásica é uma variante da candidíase oral que exhibe um padrão bastante similar a leucoplasias idiopáticas, por exemplo, exibindo uma placa branca que não pode ser removida por raspagem (Arruda et al., 2016). Independentemente do tipo da Candidíase, a habilidade das espécies de *Candida* em persistir nas superfícies mucosas de indivíduos saudáveis é um importante fator que contribui para a sua virulência, especialmente na mucosa oral, onde o microrganismo resiste à ação da lavagem mecânica do constante fluxo salivar (Sitheeque; Samaranayake, 2003).

O fato de muitas leucoplasias orais serem associadas com infecções por *Candida* tem sido reportado desde de 1965 com os trabalhos realizados por Cernea et al. e por Jepsen e Winther (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Apesar da *Candida* ser mais frequentemente isolada de mulheres, a maior prevalência de CCH ocorre em homens, geralmente em uma proporção de 2:1, em uma faixa etária que varia dos 30 aos 80 anos de idade (Shah et al., 2017; Sitheeque; Samaranayake, 2003). Barret et al. (1998) ao fazerem um levantamento de todas as biópsias de lesões de mucosa oral em um serviço de patologia, encontraram 30 casos de CCH com uma frequência de 21 lesões em homens e 9 em mulheres, com uma média geral de idade de 47.9 anos (variando dos 30-76 anos). Curiosamente, no nosso estudo a maioria dos diagnósticos de CCH ocorreu em mulheres (58%), e em todos os casos em que foi possível obter a idade dos pacientes, esses estavam na idade adulta acima dos 30 anos (variando dos 30-81 anos). Contudo, a correlação da presença de *Candida* com o sexo do indivíduo ainda não está totalmente consolidada, mas estudos mostraram não haver influência do sexo em determinar se o fungo estará ou não presente na boca (Singh et al., 2014).

A literatura não declara se a CCH tem uma predileção por raça, porém no nosso estudo, um número expressivo dos casos ocorreu em pessoas brancas (88%). Tal expressividade pode ser devido à maior proporção de indivíduos caucasianos que o Serviço de Patologia da FOU SP atende, comparado às outras raças. Acredita-

se que várias doenças predisõem à infecção por *Candida* como resultado de imunossupressão sistêmica ou local, como por exemplo diabetes, irradiação, deficiência nutricional ou infecção por HIV (Barret et al., 1998). Interessantemente no nosso trabalho, apenas 2 pacientes, dos 36 diagnosticados com CCH, declararam possuir alguma comorbidade associada, sendo elas diabetes e lúpus eritematoso. É importante considerar que as informações colhidas podem estar incompletas uma vez que essas foram tiradas de formulários e fichas de pedidos de diagnóstico. O estudo de Barret et al. (1998), também mostrou uma baixa frequência de condições sistêmicas ou locais, tidas como favoráveis ao desenvolvimento da candidíase. Além disso, um trabalho realizado por Arendorf et al. (1980) mostrou que apenas uma minoria de pacientes com candidíase crônica hiperplásica tinha alguma condição médica associada.

Tem sido previamente reportado que a língua, particularmente a superfície dorsal, e a mucosa bucolabial, são os locais mais vulneráveis para infecção de *Candida* (Arendorf et al., 1980) e isso pode ser explicado pela proteção física concedida aos microrganismos pelo epitélio papilar. Outras localizações com vulnerabilidade são aquelas com epitélio escamoso paraqueratinizado ou não queratinizado, o qual pode formar uma barreira física mais fraca para colonização do que o epitélio ortoqueratinizado (Singh et al., 2014). Porém, classicamente, a CCH apresenta-se localizada nas regiões da comissura da mucosa oral como uma placa branca que não pode ser removida com raspagem (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Em ordem decrescente de frequência, CCH acomete os seguintes locais: comissura labial, mucosa oral, palato e língua (Williams, 1969). Contudo, curiosamente, no nosso estudo apenas 2 casos ocorreram na comissura labial e o principal sítio de localização foi a língua e a mucosa jugal, representados por 11 casos cada.

No que se refere à lesão fundamental, os nossos achados são compatíveis com aqueles encontrados na literatura. Dos 27 pedidos de exames, onde se pode obter a informação clínica da lesão, 11 delas foram identificadas com um aspecto de placa e 7 como nódulo. Além disso, a coloração branca da lesão foi indiscutivelmente soberana (24 casos de 32) quando comparada com as demais formas de apresentação (vermelha/branca 3 casos, vermelha 2 casos e cor mucosa normal, 3 casos).

As lesões de CCH que possuem uma superfície predominantemente homogênea de coloração branca são referidas como leucoplasias homogêneas. Porém, algumas lesões podem apresentar áreas eritematosas entremeadas por áreas brancas que frequentemente possuem uma característica nodular e, portanto, são referidas como lesões leucoplásicas nodulares. Apesar de muitas lesões homogêneas serem assintomáticas, as lesões nodulares podem causar dor ou desconforto (Shiteequ; Samaranayake, 2003). No nosso estudo, apenas 7 casos (dos 32 em que foi possível obter a informação clínica), o paciente declarou sentir dor ou desconforto. Dessas 7 lesões, 2 se apresentavam clinicamente com uma coloração branca-avermelhada e apenas 1 lesão era vermelha. No entanto, o estomatologista notificou que uma dessas lesões matizadas tinha o aspecto de úlcera, justificando, portanto, a sintomatologia dolorosa.

Em 50% dos casos, os profissionais relataram que as lesões eram maiores do que 10mm, sendo que em 2 dessas (um na mucosa jugal e outra no dorso de língua), o tamanho chegou a 60mm. Por outro lado, a menor lesão identificada também foi em mucosa jugal, essa apresentando um 1mm em seu maior diâmetro. Quanto à evolução da doença, 43% dos pacientes declararam estar convivendo com a enfermidade entre 6 a 12 meses. Ao estudar a literatura não foi encontrado nenhum trabalho que correlacionasse o tamanho e a evolução da lesão com outra variável, o que se sabe é que quando as lesões não são tratadas, as mesmas podem tornar-se displásicas havendo relatos de progressão para carcinomas (Scardina et al., 2009)

Interessantemente, dos 36 pedidos de exames enviados para o serviço e diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica, apenas em 3 casos (8%) foi levantada a hipótese diagnóstica de uma lesão causada por infecção fúngica (CCH). Esse resultado mostra a importância do exame de biópsia e particularmente da coloração de PAS para detectar o fungo mesmo quando não há suspeita da presença do microrganismo. Um resultado semelhante foi encontrado por Barret et al. (1998), sugerindo também que os exames de rotina de biópsias de mucosa oral, submetidos para exame histopatológico com PAS, frequentemente detectam infecção fúngica onde essa possa não estar evidente clinicamente.

6.2 ANÁLISE ANATOMOPATOLÓGICA

A histopatologia da candidíase crônica hiperplásica foi descrita primeiramente por Cawson em 1966 (Sitheeque; Samaranayake, 2003). O exame anatomopatológico de uma lesão suspeita é essencial para o diagnóstico de CCH, porém, devido ao fato das hifas de *Candida* serem pobremente coradas pela coloração de rotina de hematoxilina/eosina (HE), existe um risco de essas não serem visualizadas adequadamente. Técnicas especiais de coloração podem ser necessárias para demonstrar a presença do fungo, como por exemplo, o ácido periódico de Schiff (periodic acid-Schiff-PAS), o qual permite evidenciar os microrganismos dentro dos tecidos.

Nesse trabalho, as análises histopatológicas das alterações celulares e teciduais foram realizadas, primeiramente, com os espécimes corados em HE, e para confirmação da presença do fungo, lançou-se mão da coloração de PAS. Como salientado por Barret et al. (1998), a hiperplasia epitelial, hiperparaqueratose, formação de microabscessos superficiais e presença de infiltrado inflamatório crônico na lâmina própria são características histológicas sugestivas de infecção por *Candida*. No entanto, para a confirmação do diagnóstico, a hifa é facilmente visualizada com o uso de reagente específico. É importante dizer que, na coloração de PAS, o complexo polissacarídeo das células fúngicas são oxidados para aldeídos na presença do ácido periódico. Assim, os aldeídos reagem com o reagente de Schiff, e o fungo, então, aparece em vermelho rosado (Sitheeque; Samaranayake, 2003).

O nosso trabalho avaliou a frequência de apresentação das características histopatológicas, que sugerem infecção por *Candida*, em 36 casos diagnosticados como CCH no Serviço de Patologia Oral da FOU SP. Apesar de 69% dos espécimes terem apresentado hiperparaqueratose, tal valor não foi considerado estatisticamente relevante quando relacionado com a frequência de paraqueratose (31%) ($p=0.086$). Como esperado, nenhum espécime apresentou ortoqueratose, fato justificado pela forte barreira física que esse tipo de epitélio possui contra a colonização do microrganismo.

A hiperplasia epitelial é uma característica anatomopatológica clássica nos casos de CCH e o presente estudo corrobora tal afirmação ao observar que em 86%

das amostras, as projeções epiteliais bulbosas em direção ao tecido conjuntivo eram evidentes ($p < 0.001$). A habilidade da *Candida albicans* de induzir hiperplasia epitelial foi mostrada por Cawson (1973) e outros estudos subsequentes observaram que além de induzir reações hiperplásicas, o microrganismo poderia induzir atipia e displasia epitelial, levando, possivelmente, a um quadro de malignização (Darling et al., 2012). Ali et al. (2008) observaram que a coloração de espécimes de CCH com HE revelava um epitélio paraqueratinizado com cristas epiteliais claras e bulbosas, e que em algumas áreas a camada de queratina se encontrava erodida com o epitélio subjacente exposto. Jennings e MacDonald (1990) observaram um aumento de 66% na espessura epitelial média das lesões de 10 pacientes com CCH quando comparado com a população. Além disso, pressupõem-se que, a regressão de uma proporção significativa de CCH como resultado de tratamento antifúngico é indicativo de que a hiperplasia epitelial é uma resposta protetora da mucosa do hospedeiro contra a infecção disseminada pela *Candida* (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Por outro lado, alguns trabalhos, como o de Jepsen e Winther (1965), sugerem que, quando as hifas de *Candida* são vistas em associação com hiperplasia epitelial, ocorre provavelmente a invasão do fungo em uma lesão hiperplásica pré-existente e não o microrganismo causando diretamente a alteração.

Pouco se tem falado de alterações epiteliais papilomatosas nas lesões de CCH. Ao analisar os espécimes do nosso estudo, notou-se que em 42% dos casos (15 dos 36 casos analisados) via-se papilomatose, apesar de tal achado não ser relevante estatisticamente ($p = 0.539$). O que muito se tem especulado, é a relação da *Candida* com as lesões causadas por HPV. Sabe-se que o receptor de revestimento epitelial (TLR-4) além de ser um importante receptor para reconhecimento de patógenos, também protege diretamente a mucosa bucal da infecção fúngica devido ao recrutamento e ação antifúngica dos leucócitos polimorfonucleares (PMN). Porém, este receptor parece está sub-regulado pelo vírus HPV, possibilitando de tal forma a penetração das hifas (Daud et al., 2011).

Outra característica histológica da CCH é a coleção de leucócitos polimorfonucleares presentes no epitélio, processo denominado de exocitose. Sabe-se que os fatores quimiotáticos produzidos pela *Candida* geram um gradiente de concentração que, por conseguinte causa a migração de PMNs de dentro da lâmina própria para o epitélio (Williams et al. 1997; Cutler, 1977). Muitas vezes, a presença de tais células forma microabscessos que geralmente estão associados com as hifas

de *Candida*. De fato, essa característica é considerada marcadora diagnóstica (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Corroborando tal consideração, relevantemente na análise das nossas amostras, 92% dos casos apresentavam células inflamatórias no epitélio ($p < 0.001$), porém a formação de microabscessos foi identificada em apenas 50% dos espécimes.

Além da presença de neutrófilos individuais no epitélio, o tecido conjuntivo nos cortes estudados mostrou vários graus de infiltrado inflamatório, o qual era composto principalmente por linfócitos e plasmócitos em 94% dos casos ($p < 0.001$). Williams et al. (1997) caracterizaram o perfil inflamatório das lesões de candidíase crônica hiperplásica, usando técnicas imuno-histoquímicas, e observaram que a maioria dos linfócitos eram constituídos por células T (53.9%), e que macrófagos e células B correspondiam a 14% e 8,2%, respectivamente, do infiltrado. Interessantemente, o trabalho de Williams et al. (1997) também verificou que os linfócitos B estavam localizados predominantemente nas regiões mais superiores da lâmina própria e os linfócitos T estavam distribuídos ao longo de todo o tecido conjuntivo. Além disso, apesar dos polimorfonucleares terem sido encontrados principalmente no interior do tecido epitelial, pouquíssimos PMNs também eram evidentes na lâmina própria. No nosso estudo, apenas 2 espécimes mostraram um infiltrado inflamatório misto e de um modo geral, o infiltrado estava localizado predominantemente na região justaepitelial, correspondendo a 61% dos casos estudados ($p = 0.375$). Quando analisada a intensidade do processo inflamatório, 92% das amostras revelaram uma moderada ou intensa inflamação no tecido conjuntivo ($p < 0.001$).

O perfil do infiltrado celular inflamatório também foi analisado e comparado entre as amostras com pouca quantidade de *Candida* e aquelas com um número considerado de hifas. Apesar da enumeração da quantidade de hifas, nos casos de candidíase crônica hiperplásica, ser propensa a erros, devido principalmente ao potencial de variação entre os cortes adjacentes (Roed-Petersen et al., 1970) e a perda de tecido epitelial durante a biópsia (Williams et al., 1997), o nosso trabalho relacionou a quantidade de microrganismo com o perfil do infiltrado inflamatório (levando em consideração a localização, o tipo celular predominante e a intensidade), porém não foi encontrada nenhuma associação relevante entre os espécimes. Tal achado é compatível com os resultados encontrados por Williams et al. (1997) onde foi visto que o número de hifas visualizadas com a coloração de PAS

variava entre as amostras analisadas e que a densidade do infiltrado celular inflamatório e a porcentagem relativa dos diferentes fenótipos celulares não estavam relacionados com o número de *Candida* presente nas secções.

Assim, ambos os trabalhos mostraram que apesar de haver uma grande variação no número de hifas presentes no tecido epitelial, o perfil da inflamação gerada na lâmina própria era relativamente consistente, podendo ser reflexo de uma resposta comum ao fungo e estar mais relacionado com o tempo de infecção do que com a quantidade de microrganismos presentes. É possível também que a variabilidade das cepas de *Candida* possam influenciar nas respostas inflamatórias e imunológicas das hifas invasoras (Williams et al., 1997).

O diagnóstico de qualquer forma de candidíase oral é clínico e é baseado no reconhecimento de lesões e confirmado pela identificação microscópica de *Candida* nas amostras orais, bem como por isolamento em cultura ou outros métodos diagnósticos. Contudo, como já salientado anteriormente, o diagnóstico definitivo de candidíase crônica hiperplásica requer a confirmação de invasão tecidual pelo fungo (Dahlén et al., 2006; Lal; Chussid, 2005).

Do ponto de vista morfológico da CCH, onde o microrganismo na forma de hifa tem sido visto invadindo a camada mais superficial do epitélio, é importante dizer que a habilidade de aderência da fase de hifa da *Candida* é maior do que a da fase de blastóporo (Samaranayake; Mcfarlane, 1982), sendo tal habilidade auxiliada em particular, por anexos hífalos (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Sabe-se também que a invasão do microrganismo cessa entre a camada paraqueratótica e o estrato espinhoso do tecido epitelial (Cawson; Lehner, 1968), e possivelmente, as células de defesa do hospedeiro superem a penetração do fungo nessa junção. No entanto, os mecanismos que levam à cessão abrupta da invasão de hifas ainda são pouco conhecidos (Sitheeque; Samaranayake, 2003).

No nosso trabalho, para confirmar a presença do microrganismo, os espécimes foram submetidos à coloração de PAS, o qual revelou as hifas de *Candida* localizadas perpendicularmente à superfície epitelial em todos os casos. Foi realizada, então, a quantificação do fungo e notou-se que em 89% dos espécimes (32 casos), a presença de hifas era significativa ($p < 0.001$). Além das hifas do microrganismo, visualizou-se também o fungo na forma de levedura (2 casos). Bactérias foram visualizadas em três casos, estando esses localizados em mucosa jugal, língua e lábio.

Esse estudo também teve o objetivo de relacionar a quantidade de hifas com as alterações histológicas presentes nas amostras. Curiosamente, apenas a associação entre displasia e a quantidade de fungo foi estatisticamente significativa ($p < 0.05$), fato esse já verificado por McCullough et al. (2002). No trabalho citado, os pesquisadores notaram significativa correlação entre displasia epitelial e a quantidade de microrganismo presente nos espécimes de biópsias de pacientes com lesões de mucosa oral. Em 44.6% ($n=223$) dos pacientes que tiveram o diagnóstico histológico de displasia epitelial ou mesmo de carcinoma espinocelular, a frequência da presença de *Candida* foi significativamente maior ($p < 0.001$) do que nos casos sem tal diagnóstico histológico.

Shah et al. (2017) relataram que até 15% das lesões de CCH tem potencial para progredir para displasia. Além disso, é importante salientar que tanto a presença de *Candida albicans* quanto a presença de displasia epitelial tem sido reportada como fatores de risco, estatisticamente significantes, para transformação maligna de lesões leucoplásicas (Van der Wall, 2009).

Barret et al. (1998) também verificaram que existia uma associação positiva significativa entre infecção fúngica com displasia epitelial moderada e severa. Eles notaram que 21.9% dos casos de displasia estavam infectados com fungo, e esses pioraram na severidade histológica quando comparada com alterações displásicas sem infecção. O estudo também mostrou que a frequência de infecção na língua, quando comparada com outros locais, era significativamente mais alta. Com tais achados, Barret et al. (1998) recomendaram a realização da coloração de PAS, principalmente em homens, nos casos onde a displasia epitelial oral era diagnosticada. Em um outro estudo, Renstrup (1970) notou que 40% de todas as lesões de CCH demonstraram atipia epitelial. Além disso, em alguns estudos de laboratório já foi observado que a *Candida* também pode induzir displasia epitelial quando inoculada em lesões hiperplásicas não displásicas.

6.3 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES, TRATAMENTO E POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO

O interesse do nosso trabalho em contatar os profissionais que realizaram as biópsias nos pacientes diagnosticados com CCH, era basicamente obter informações a respeito da evolução da doença (se houve regressão ou possível malignização da lesão, por exemplo) e do protocolo terapêutico utilizado. Todavia, apenas 11 acompanhamentos foram obtidos dos 36 diagnósticos efetuados. Três pacientes que já se encontravam em idade avançada vieram a óbito, e infelizmente, o profissional não possuía informações sobre a causa da morte. Na literatura não foi encontrado nenhum caso que atribuísse a morte de alguma pessoa à CCH, apesar de haver registros de possível malignização da lesão (Williamson, 1969; Eyre; Nally, 1971).

Apesar do papel da *Candida* na carcinogênese oral ainda não estar bem estabelecido, estudos in vitro tem mostrado que esses microrganismos são capazes de produzir nitrosamina, uma substância carcinogênica que sozinha ou juntamente com outros carcinógenos ativa proto-oncogenes específicos (Field et al., 1989; Krogh, 1990). Além disso, a *Candida* na presença de alterações epiteliais na cavidade oral pode predispor a um processo infeccioso, que conseqüentemente, com outros co-fatores podem induzir atipia e displasia epitelial, podendo levar ainda a uma transformação maligna (Samaranayake; MacFarlane., 1990; Sitheeque; Samaranayake, 2003).

Em nossa pesquisa, 1 dos 11 pacientes diagnosticados com CCH não obteve melhoras mesmo após tratamento com antifúngico. Esse paciente, depois de um certo tempo de acompanhamento, não retornou mais ao profissional e, portanto, não há informações posteriores do mesmo. Interessantemente, dois pacientes tiveram uma evolução inesperada frente ao diagnóstico de CCH, de tal forma que em um deles, a lesão não regrediu com o tratamento antifúngico empregado, havendo regressão, por outro lado, com o uso de corticoides, e o outro declarou que o nódulo branco reduziu consideravelmente de tamanho sem o uso de qualquer medicação. Esses dois casos levantam a hipótese de que essas lesões, possivelmente, não tinham como causa primária a infecção por *Candida*. De tal forma, é importante dizer que não existe um consenso na literatura que reconhece o subtipo hiperplásico

como uma variante da candidíase oral; alguns autores preferem referir a essas lesões como leucoplasias associadas com *Candida* (van der Waal, 2009).

Ao avaliar o anatomopatológico das 5 lesões que regrediram ao tratamento com antifúngico, notou-se que 4 delas apresentavam hiperparaqueratina. quantidade significativa de hifas de *Candida* e infiltrado inflamatório localizado logo abaixo do tecido epitelial. Todas as amostras exibiam exocitose e projeções epiteliais extensas e bulbosas. Três casos possuíam alterações epiteliais displásicas e formação de microabscessos. Apenas 1 caso apresentava papilomatose

Dez pacientes não retornaram para acompanhamento e não havia informações das lesões, registradas em prontuário. Infelizmente, devido a isso, o número de “follow-ups” obtidos na nossa pesquisa foi pequeno e mostra a importância do registro correto de toda a evolução do paciente e tratamento proposto, uma vez que uma proporção significativa de carcinomas epidermóides desenvolve-se a partir de lesões pré-malignas tais como leucoplasias e eritroplasias (Singh et al., 2014). Por fim, não foi possível obter contato com 15 profissionais.

Apesar da OMS (2017) incluir a candidíase crônica hiperplásica como uma das possíveis desordens com potencial de transformação maligna, o verdadeiro papel da *Candida* na carcinogênese oral ainda não é claro, e pode se supor que a associação entre o aumento da colonização do fungo com displasia seja apenas coincidência, refletindo as mudanças nas condições ambientais que contribuem para a proliferação do microrganismo (Shiteeque; Samaranayake, 2003). Os trabalhos de Cawson (1966), Williamson (1969) e Eyre e Nally (1971) afirmarem que a infecção por *Candida* foi a causa direta de transformação maligna de lesões leucoplásicas, porém tais trabalhos podem mostrar apenas uma associação entre CCH e carcinoma, não tendo, portanto, uma relação causal.

Sabe-se que as espécies de *C. albicans* e *C. glabrata* possuem um fenômeno chamado “switching” que pode contribuir para a patogenicidade, permitindo que o fungo sobreviva em ambientes desfavoráveis e altere sua antigenicidade superficial, e conseqüentemente, escapando de mecanismos do sistema imune do hospedeiro e até mesmo do tratamento antifúngico. No entanto, apesar de vários tipos de protocolos terem sido propostos para o tratamento da candidíase crônica hiperplásica, muitos clínicos preferem tratar as lesões com medicações antifúngicas tópicas e sistêmicas antes de lançar mão do manejo cirúrgico. (Sitheeque; Samaranayake, 2003).

No estudo realizado por Shah et al. (2017) foi observado que a terapia antifúngica fez regredir a lesão de CCH substancialmente, porém as manchas brancas, homogêneas e aderentes permaneceram no dorso da língua. Assim, optou-se pela excisão cirúrgica da lesão remanescente no intuito de reduzir o risco de transformação maligna associada com a doença. Após um período de 6 meses de acompanhamento, nenhuma evidência da lesão estava presente.

Por fim, vale salientar que o tabaco tem sido claramente relacionado como causa de muitas leucoplasias, e para CCH em particular, a eliminação desse hábito é um importante passo no manejo da lesão. Além disso, próteses dentárias agem como reservatórios de *Candida*, favorecendo o desenvolvimento de CCH. Assim, medidas preventivas tais como o não uso de próteses à noite e a correta higiene da mesma, previnem a colonização do microrganismo na superfície da dentadura (Sithequee; Samaranayake, 2003).

5. CONCLUSÕES

Nossos resultados mostram que os casos de candidíase crônica hiperplásica correspondem a uma minoria dos diagnósticos realizados no serviço de Patologia Cirúrgica da FOUSP e tais lesões apresentam características anatomopatológicas bem definidas que permitem sua diferenciação histológica de outras lesões brancas da mucosa oral.

As características microscópicas que as caracterizam são basicamente a presença de hiperparaqueratose, de projeções epiteliais rombas e bulbosas em direção ao tecido conjuntivo, presença de células inflamatórias no tecido epitelial, por vezes formando microabscessos, e a presença de hifas de *Candida* dispostas perpendicularmente na camada mais superficial do epitélio.

Embora nosso acompanhamento clínico não tenha sido extenso, os casos que cederam ao tratamento antifúngico exibiam, predominantemente, hiperparaqueratina, projeções epiteliais, displasia, exocitose, microabscessos, ausência de papilomatose e quantidade significativa de hifas do fungo. Assim, estudos com acompanhamentos mais amplos dos pacientes são necessários e podem corroborar os nossos achados.

REFERÊNCIAS¹

- Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002 Aug;78:455-59
- Ali A, Natah S, Konttinen Y. Differential expression of Toll-like receptors in chronic hyperplastic candidosis. *Oral Microbiol Immunol*. 2008;23:299-307.
- Arendorf TM, Walker DM, Kingdom RJ. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man. *Arch Oral Biol*. 1980;25:1-10.
- Arruda C, Artico G, Freitas R, Filho A, Migliari D. Prevalence of *Candida* spp. in healthy oral mucosa surfaces with higher incidence of chronic hyperplastic candidosis. *The Journ of Contemp Dent Pract*. 2016 Aug;17(8):618-22.
- Barret AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral diseases*. 1998;4:26-31.
- Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV, Epstein JB. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):737-44.
- Castro LA, Alvarez MI, Martinez E. Pseudomembranous Candidiasis in HIV/AIDS patients in Cali, Colombia. *Mycopathologia*. 2013;175(12):918.
- Cawson RA. Chronic oral candidiasis and leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1966;22(5):582-91
- Cawson RA. Leukoplakia and oral cancer. *Proc R Soc Med*. 1969 Jun;62:610-5.
- Cawson RA. Induction of epithelial hyperplasia by *Candida albicans*. *Br J Dermatol*. 1973;89:497-503.
- Cawson RA, Lehner T. Chronic hyperplastic candidosis-candidal leukoplakia. *Br J Dermatol*. 1968;80(1):9-16.
- Cernea P, Crepy C, Kuffer R, Mascaro JM, Badillet G, Marie JL. Aspects peu connus de candidosis buccales. Les candidiasis à foyers multiples de la cavité buccale. *Rev Stomatol*. 1965;66:103-38
- Coronado-Castellote L, Jimenez-Soriano Y. Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *J Clin Exp Dent*. 2013;5(5):279-86.
- Cutler JE. Chemotactic factor produced by *Candida albicans*. *Infect Immun*. 1977;18:568-73.
- Dahlén G. Microbiological diagnostics in oral diseases. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2006;64:164-68.

Darling MR, McCord C, Jackson–Boeters L, Copete M. Markers of potential malignancy in chronic hyperplastic candidiasis. *J Investig Clin Dent*. 2012;3(3):176-81.

Daud, II, Scott ME, Ma Y, Shiboski S, Farhat S, Moscicki AB. Association between toll-like receptor expression and human papilloma virus type 16 persistence. *Int J Cancer*. 2011 Feb;128(4):879-86.

Eyre J, Nally FF. Oral candidosis and carcinoma. *Br J Dermatol*. 1971;85:73-5.

Ferreira DC, Santos KRN, Herdy GVH. Oral chronic hyperplastic candidiasis associated with juvenile dermatomyositis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012;45(4):540.

Field EA, Field JK, Martin MV. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? *J Med Vet Mycol*. 1989;27:277-94.

Jennings KJ, MacDonald DG. Histological, microbiological and haematological investigations in denture induced stomatitis. *J Dentistry*. 1990;18:102-06.

Jepsen A, Winther JE. Mycotic infection in oral leukoplakia. *Acta Odontol Scand*. 1965;23:239-56.

Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1987;63:48-54.

Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontol Scandinavica*. 1990;48:85-8.

Lal S, Chussid S. Oral Candidiasis in pediatric HIV patients. *N Y State Dent J*. 2005;71:28-31.

Lehner T. Oral candidosis. *Dent Pract*. 1967;17:209-16

Malic S, Hill KE, Ralphs JR. Characterization of *Candida albicans* infection of an *in vitro* oral epithelial model using confocal laser scanning microscopy. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22:188-94.

McCullough M, Jaber M, Barret AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral oncol*. 2002;38(4):391-93.

Millsop JW, Fazel N. Oral candidiasis. *Clinics in Dermatology*. 2016;34:487-94.

Motaparathi K, Kapil JP, Plaza JA. Verrucous candidiasis of the orolabial mucosa: a clinicopathological series. *J Cut Pathol*. 2017;44:815-19.

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxillofacial*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. 2^a edition. Germany: Springer-Verlag; 1997.

Pontes HAR, Paiva HB, Silva BSF, Fonseca FP, Silva FBM, Pontes FSC, Pinto Jr DS. Oral candidiasis mimicking an oral squamous cell carcinoma: report of case. Gerodontol. 2012;29:70-4.

Regezi JJ, Sciubba J, Jordan R. Patologia Oral Correlações Clínico-patológicas. 6a. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.

Renstrup G. Occurrence of *Candida* in oral leukoplakia. Acta Pathol Microbiol Scand. 1970;78:421-24.

Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. *Candida* in oral leukoplakia. A histological and exfoliative cytologic study. Scand J Dent Res. 1970;78:323-28.

Samaranayake LP, MacFarlane TW. Factors affecting the in vitro adherence of the fungal oral pathogen *Candida albicans* to epithelial cells of human origin. Arch Oral Biol. 1982;27:869-73

Scardina AG, Ruggieri A, Messina P. Chronic hyperplastic candidosis: a pilot study of the efficacy of 0.18% isotretinoin. Journal of Oral Science. 2009;51(3):407-10.

Shah N, Ray JG, Kundu S, Sardana D. Surgical management of chronic hyperplastic candidiasis refractory to systemic antifungal treatment. Journal of Laboratory Physicians. 2017;9(2):136-39.

Shibata T, Yamashita D, Hasegawa S, Saito M, Otsuki N, Hashikawa K. Oral candidiasis mimicking tongue cancer. Auris Nasus Larynx. 2010;38(3):418-20.

Singh KS, Gupta A, Rajan SY, Padmavathi BN, Mamatha GP, Mathur H, Bhuvaneshwari S, Soundarya S. Correlation of presence of *Candida* and epithelial dysplasia in oral mucosa lesions. J of Clin and Diag Res. 2014; 8(10):31-5.

Sitheequ MAM, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). Crit Ver Oral Biol Med. 2003;14(4):253-67.

Sobel JD, Myers PG, Kaye D, Levison ME. Adherence of *Candida albicans* to human vaginal and buccal epithelial cells. J Infect Dis. 1981;143(1):76-82

Telles RD, Karki N, Marshall MW. Oral fungal infections diagnosis and management. Dent Clin N Am. 2017;61:319-49.

Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncology. 2009;45:317-23.

Villar CC, Kashleva H, Dongari-Bagtzoglou A. Role of *Candida albicans* polymorphism in interactions with oral epithelial cells. Oral Microbiol Immunol. 2004; 19:262-69.

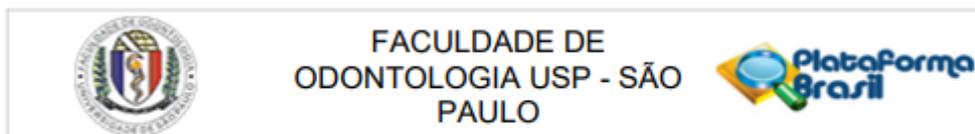
Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weakness and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:127-33.

Williams DM, Potts AJ, Wilson MJ, Matthews JB, Lewis MA. Characterisation of the inflammatory cell infiltrate in chronic hyperplastic candidosis of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1997;26:83-9.

Williamson DM. Chronic hyperplastic candidiasis and squamous carcinoma. *Br J Derm.* 1969;81:125-27.

World Health Organization. Classification of head and neck tumours. 4th ed. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slotweg PJ, editors. 2017

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Candidíase Crônica Hiperplásica: estudo epidemiológico e aspectos diagnósticos

Pesquisador: Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 72236817.4.0000.0075

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.291.629

Apresentação do Projeto:

O projeto se encontra bem estruturado apresentando justificativa e embasamento na literatura, ambos dentro da discussão. A metodologia e forma de avaliação são bem descritas e análise estatística é situada.

Objetivo da Pesquisa:

Estudar os casos diagnosticados como Candidíase Crônica Hiperplásica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O presente projeto não apresenta riscos, e trará como benefício o melhor entendimento da Candidíase Crônica Hiperplásica e suas características, de modo a facilitar o diagnóstico e conduta clínica frente a lesão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os documentos exigidos pela Resolução CNS 466/12 foram anexados corretamente (Projeto Detalhado, Folha de Rosto, Justificativa de dispensa de TCLE, Autorização de Uso de Acervo e/ ou biobanco).

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



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA USP - SÃO
PAULO



Continuação do Parecer: 2.291.629

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados: projeto detalhado, folha de rosto, autorização.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

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_BÁSICAS_DO_PROJETO_965615.pdf	06/09/2017 11:28:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP2.pdf	06/09/2017 11:28:19	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	31/07/2017 14:26:35	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao.pdf	31/07/2017 14:24:24	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	31/07/2017 13:50:43	Suzana Cantanhede Orsini Machado de Sousa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 22 de Setembro de 2017

Assinado por:
Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br

ANEXO B – Distribuição das características físicas e comorbidades associadas dos pacientes diagnosticados com candidíase crônica hiperplásica

AP	Sexo	Idade	Raça	Comorbidade Associada
17.091.256	M	48	Branca	X
17.091.154	F	83	X	X
17.090.737	M	63	Branca	X
17.090.395	M	62	Parda	X
17.090.367	M	59	Branca	X
16.088.825	M	65	Branca	X
15.085.075	F	X	Branca	X
15.084.963	F	83	Branca	X
14.082.790	M	62	Branca	X
14.079.979	F	68	Branca	X
13.079.183	M	50	Branca	X
12.076.543	F	58	Branca	X
12.074.421	F	58	Branca	X
12.073.579	M	54	Branca	X
12.073.294	M	43	Negra	X
11.073.161	F	53	Branca	X
11.072.182	F	58	Branca	X
11.072.152	F	90	X	X
11.070.235	F	72	Branca	X
10.069.450	M	82	Branca	X
10.067.318	F	31	Negra	X
10.066.773	M	50	Branca	X
09.064.942	F	41	Branca	X
09.064.618	F	44	Branca	X
09.063.972	F	36	Negra	X
09.063.302	F	48	Branca	X
08.060.667	F	66	X	X
08.060.525	F	49	Branca	Lupus sistêmico
08.060.481	M	74	Branca	X
07.056.570	M	X	Branca	X
06.054.999	F	41	Branca	X
06.054.497	F	66	Branca	Diabetes/Hipertensão
06.054.089	M	48	Branca	X
05.051.675	F	55	Branca	X
04.047.065	F	47	Branca	X
03.042.134	M	57	Branca	X

ANEXO C – Distribuição das características clínicas da lesão, sintomatologia e hipóteses diagnósticas dos casos diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica

Exame AP	Lesão Fundamental	Coloração	Tamanho	Evolução	Sintomatologia	Hipótese Diagnóstica
17.091.256	X	Branca	2mm	12 meses	Assintomática	Papiloma
17.091.154	Placa	Branca	40mm	X	Sintomática	Leucoplasia x CEC x LP
17.090.737	Placa	Vermelha	40mm	X	Assintomática	Leucoplasia x CEC
17.090.395	Placa	Branca	50mm	X	Assintomática	Leucoplasia x CEC x LP
17.090.367	Nódulo	Mucosa normal	40mm	X	Assintomática	Papiloma x Leucoplasia
16.088.825	Placa	Branca	7mm	6 meses	Assintomática	LP x Leucoplasia x HFI
15.085.075	Mancha	Branca	X	X	Assintomática	LP
15.084.963	Placa	Branca	10 mm	24 meses	Assintomática	Leucoplasia
14.082.790	X	Vermelha	10mm	6 meses	Sintomática	Glossite
14.079.979	Placa	Branca	15mm	4 meses	X	Leucoplasia
13.079.183	Nódulo	Branca	60mm	3 meses	Sintomática	Amiloidose x Granuloma x CEC
12.076.543	Mancha	Branca	40mm	4 meses	X	Reação liquenóide
12.074.421	Nódulo	Vermelha	6mm	X	Assintomática	Hiperplasia fibrosa
12.073.579	Placa	Branca	15mm	24 meses	Assintomática	Hiperqueratose
12.073.294	Nódulo	Branca	X	48 meses	Sintomática	Fibroma
11.073.161	Pápula	Vermelha	4mm	X	Assintomática	Papiloma x Condiloma
11.072.182	Úlcera	Vermelha	10mm	24 meses	Assintomática	Leucoplasia x CEC
11.072.152	Nódulo	X	X	X	X	Blastomicose
11.070.235	Nódulo	Branca	30mm	4 meses	Assintomática	CCH x Leucoplasia
11.069.450	Úlcera	Branca	6mm	X	Assintomática	CEC x Leucoplasia
10.067.318	Úlcera	Branca	2mm	6 meses	Assintomática	Queilite por lúpus
10.066.773	Placa	Branca	50mm	12 meses	Assintomática	Leucoplasia x Hiperqueratose
09.064.942	Pápula	Mucosa normal	3mm	X	Assintomática	Linfangioma
09.064.618	Placa	Branca	X	X	Assintomática	Hiperqueratose
09.063.972	Placa	Branca	15mm	12 meses	Sintomática	Reação liquenóide x Queratose
09.063.302	Placa	Branca	20mm	12 meses	Assintomática	Leucoplasia x LP
08.060.667	Nódulo	Mucosa normal	10mm	3 meses	Assintomática	Papiloma
08.060.525	Úlcera	Branca	14mm	12 meses	Sintomática	Leucoplasia x Morsicato bucc.
08.060.481	X	X	10mm	X	X	Leucoplasia x Candidíase
07.056.570	X	Branca	10mm	X	Assintomática	Hiperplasia fibrosa
06.054.999	X	Branca	60mm	24 meses	Assintomática	Papiloma x Hiperplasia fibrosa
06.054.497	X	Branca	1mm	X	Assintomática	Papiloma x Fibroma
06.054.089	X	Branca	15mm	2 meses	Sintomática	Leucoplasia x Candidíase
05.051.675	Úlcera	X	7mm	X	Assintomática	CEC
04.047.065	X	X	4mm	4 meses	Assintomática	Papiloma
03.042.134	X	Branca	15mm	12 meses	Assintomática	Leucoplasia

ANEXO D – Distribuição das características histológicas dos casos diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica

Exame AP	Queratina	Projeções epiteliais	Displasia	Papilomatose	Inflamação	Cândida (forma)	Cândida (localização)	Microabscesso	Exocitose
17.091.256	Para	X	Não	X	justaepitelial	++	paraqueratina	Não	Não
17.091.154	Hiperpara	X	X	Não	Difuso	++ - Lev	Paraqueratina	Não	X
17.090.737	Hiperpara	X	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
17.090.395	Hiperpara	X	X	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
17.090.367	Hiperpara	X	Não	Não	Difuso	++	Paraqueratina	Não	X
16.088.825	Para	X	X	X	Difuso	++	Paraqueratina	Não	X
15.085.075	Hiperpara	X	Não	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
15.084.963	Hiperpara	X	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
14.082.790	Hiperpara	X	X	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
14.079.979	Hiperpara	Não	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	Não
13.079.183	Hiperpara	X	Não	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
12.076.543	Para	X	X	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
12.074.421	Hiperpara	X	X	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
12.073.579	Hiperpara	X	Não	X	Justaepitelial	+	Paraqueratina	Não	X
12.073.294	Hiperpara	X	Não	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
11.073.161	Hiperpara	X	Não	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
11.072.182	Hiperpara	X	Não	Não	Difuso	+	Paraqueratina	X	X
11.072.152	Para	X	X	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
11.070.235	Hiperpara	X	X	X	Justaepitelial	++ - Lev	Paraqueratina	Não	X
11.069.450	Hiperpara	X	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
10.067.318	Hiperpara	X	Não	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	X	X
10.066.773	Hiperpara	Não	Não	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
09.064.942	Para	X	Não	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
09.064.618	Para	X	Não	Não	Justaepitelial	+	Paraqueratina	X	X
09.063.972	Hiperpara	Não	Não	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
09.063.302	Hiperpara	X	Não	X	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
08.060.667	Hiperpara	Não	Não	X	Difuso	++	Paraqueratina	X	Não
08.060.525	Para	Não	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
08.060.481	Para	X	X	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X
07.056.570	Para	X	Não	X	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
06.054.999	Hiperpara	X	X	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
06.054.497	Para	X	X	X	Difuso	++	Paraqueratina	Não	X
06.054.089	Hiperpara	X	X	Não	Difuso	++	Paraqueratina	Não	X
05.051.675	Para	X	Não	Não	Difuso	++	Paraqueratina	X	X
04.047.065	Hiperpara	X	Não	Não	Justaepitelial	+	Paraqueratina	Não	X
03.042.134	Hiperpara	X	Não	Não	Justaepitelial	++	Paraqueratina	Não	X

ANEXO E – Distribuição dos casos diagnosticados como candidíase crônica hiperplásica, levando em consideração o perfil inflamatório

AP	Tipo celular predominante	Localização	Intensidade
17.091.256	Mono	Justaepitelial	Moderado
17.091.154	Mono	Difuso	Intenso
17.090.737	Mono	Justaepitelial	Intenso
17.090.395	Mono	Difuso	Moderado
17.090.367	Mono	Difuso	Intenso
16.088.825	Mono	Difuso	Intenso
15.085.075	Mono	Justaepitelial	Moderado
15.084.963	Mono	Justaepitelial	Discreto
14.082.790	Mono	Justaepitelial	Discreto
14.079.979	Mono	Justaepitelial	Moderado
13.079.183	Mono/Poli	Justaepitelial	Intenso
12.076.543	Mono	Justaepitelial	Intenso
12.074.421	Mono	Justaepitelial	Intenso
12.073.579	Mono	Justaepitelial	Moderado
12.073.294	Mono	Justaepitelial	Intenso
11.073.161	Mono	Justaepitelial	Intenso
11.072.182	Mono	Difuso	Intenso
11.072.152	Mono	Justaepitelial	Moderado
11.070.235	Mono	Justaepitelial	Intenso
10.069.450	Mono	Justaepitelial	Moderado
10.067.318	Mono	Justaepitelial	Moderado
10.066.773	Mono	Difuso	Intenso
09.064.942	Mono	Justaepitelial	Intenso
09.064.618	Mono	Justaepitelial	Moderado
09.063.972	Mono	Difuso	Intenso
09.063.302	Mono	Justaepitelial	Intenso
08.060.667	Mono	Difuso	Moderado
08.060.525	Mono	Justaepitelial	Moderado
08.060.481	Mono	Difuso	Intenso
07.056.570	Mono	Difuso	Intenso
06.054.999	Mono/Poli	Difuso	Moderado
06.054.497	Mono	Difuso	Moderado
06.054.089	Mono	Difuso	Intenso
05.051.675	Mono	Difuso	Discreto
04.047.065	Mono	Justaepitelial	Moderado
03.042.134	Mono	Justaepitelial	Intenso

ANEXO F – Distribuição dos casos de candidíase crônica hiperplásica, levando em consideração as amostras identificadas com muita (++) e pouca (+) quantidade de hifas

(++)

Ap	Queratina	Projeções epiteliais	Displasia	Papilomatose	Infiltrado	Microabscesso	Exocitose
17.091.256	Para	X	Não	X	Moderado	Não	Não
17.091.154	Hiperpar	X	X	Não	Intenso	X	X
17.090.737	Hiperpara	X	X	Não	Intenso	X	X
17.090.395	Hiperpara	X	X	Não	Moderado	X	X
17.090.367	Hiperpara	X	Não	Não	Intenso	Não	X
16.088.825	Para	X	X	X	Intenso	Não	X
15.085.075	Hiperpara	X	Não	X	Moderado	X	X
15.084.963	Hiperpara	X	X	Não	Discreto	Não	X
14.082.790	Hiperpara	X	X	X	Discreto	Não	X
14.079.979	Hiperpara	Não	X	Não	Moderado	Não	Não
13.079.183	Hiperpara	X	Não	Não	Intenso	X	X
12.076.543	Para	X	X	X	Intenso	Não	X
12.074.421	Hiperpara	X	X	X	Intenso	X	X
12.073.294	Hiperpara	X	Não	X	Intenso	Não	X
11.073.161	Hiperpara	X	Não	Não	Intenso	X	X
11.072.152	Para	X	X	X	Moderado	X	X
11.070.235	Hiperpara	X	X	X	Intenso	Não	X
11.069.450	Hiperpara	X	X	Não	Moderado	X	X
10.067.318	Hiperpara	X	Não	Não	Moderado	X	X
10.066.773	Hiperpara	Não	Não	Não	Intenso	X	X
09.064.942	Para	X	Não	X	Intenso	Não	X
09.063.972	Hiperpara	Não	Não	Não	Intenso	X	X
09.063.302	Hiperpara	X	Não	X	Intenso	Não	X
08.060.667	Hiperpara	Não	Não	X	Moderado	X	Não
08.060.525	Para	Não	X	Não	Moderado	Não	X
08.060.481	Para	X	X	Não	Intenso	Não	X
07.056.570	Para	X	Não	X	Intenso	X	X
06.054.999	Hiperpara	X	X	Não	Moderado	X	X
06.054.497	Para	X	X	X	Moderado	Não	X
06.054.089	Hiperpara	X	X	Não	Intenso	Não	X
05.051.675	Para	X	Não	Não	Discreto	X	X
03.042.134	Hiperpara	X	Não	Não	Intenso	Não	X

(+)

Ap	Queratina	Projeções epiteliais	Displasia	Papilomatose	Infiltrado	Microabscesso	Exocitose
12.073.579	Hiperpara	X	-	X	Moderado	Não	X
11.072.182	Hiperpara	X	-	-	Intenso	X	X
09.064.618	Para	X	-	-	Moderado	X	X
04.047.065	Hiperpara	X	-	-	Moderado	-	X

ANEXO G – Acompanhamento dos pacientes diagnosticados com candidíase crônica hiperplásica

Exame AP	Evolução do paciente
17.091.256	Paciente não retornou para acompanhamento
17.091.154	Discreta melhora clínica com permanência das lesões – tratamento com nistatina por 20 dias
17.090.737	Tratamento com nistatina, lesão regrediu, as lesões remanescentes foram realizadas biópsias e o resultado foi apenas de displasia leve
17.090.395	Paciente não retornou para acompanhamento
17.090.367	Paciente não retornou para acompanhamento
16.088.825	Não foi possível contato com o profissional
15.085.075	Não foi possível contato com o profissional
15.084.963	Paciente não retornou para acompanhamento
14.082.790	Não foi possível contato com o profissional
14.079.979	Lesão regrediu sem medicação
13.079.183	Melhora clínica discreta com antifúngico tópico, paciente abandonou tratamento
12.076.543	Tratamento com nistatina sem melhoras, resolução com corticóide
12.074.421	Não foi possível contato com o profissional
12.073.579	Não foi possível contato com o profissional
12.073.294	Não foi possível contato com o profissional
11.073.161	Paciente não retornou para acompanhamento
11.072.182	Melhora com fluconazol 150mg VO
11.072.152	Não foi possível contato com o profissional
11.070.235	Paciente faleceu
11.069.450	Paciente faleceu
10.067.318	Não foi possível contato com o profissional
10.066.773	Não foi possível contato com o profissional
09.064.942	Não foi possível contato com o profissional
09.064.618	Paciente não retornou para acompanhamento
09.063.972	Paciente não retornou para acompanhamento
09.063.302	Paciente não melhorou e depois não retornou mais
08.060.667	Paciente faleceu
08.060.525	Paciente não retornou para acompanhamento
08.060.481	Paciente não retornou para acompanhamento
07.056.570	Não foi possível contato com o profissional
06.054.999	Não foi possível contato com o profissional
06.054.497	Lesão regrediu totalmente – nistatina tópica + deglutição por 10 dias
06.054.089	Não foi possível contato com o profissional
05.051.675	Não foi possível contato com o profissional
04.047.065	Não foi possível contato com o profissional
03.042.134	Paciente não retornou para acompanhamento