

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Patologia

Thaylla Núñez Amin Dick

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O GRAU DE EXTENSÃO E SEVERIDADE
CLÍNICA E AS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA LÍNGUA
GEOGRÁFICA**

Niterói
2023

THAYLLA NÚÑEZ AMIN DICK

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O GRAU DE EXTENSÃO E SEVERIDADE
CLÍNICA E AS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA LÍNGUA
GEOGRÁFICA**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Patologia da Universidade Federal Fluminense,
como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor**

Área de Concentração: Patologia Humana

Orientador: Arley Silva Junior

Coorientadora: Bruna Lavinias Sayed Picciani

**Niterói
2023**

Ficha catalográfica automática - SDC/BFM
Gerada com informações fornecidas pelo autor

D547e Dick, Thaylla Núñez Amin
Estudo da correlação entre o grau de extensão e
severidade clínica e as características histopatológicas da
língua geográfica / Thaylla Núñez Amin Dick. - 2023.
78 f.: il.

Orientador: Arley Silva Junior.
Coorientador: Bruna Lavinias Sayed Picciani.
Tese (doutorado)-Universidade Federal Fluminense, Faculdade
de Medicina, Niterói, 2023.

1. Glossite migratória benigna. 2. Patologia Bucal. 3.
Índice de gravidade da doença. 4. Estomatologia. 5.
Produção intelectual. I. Silva Junior, Arley, orientador.
II. Lavinias Sayed Picciani, Bruna, coorientador. III.
Universidade Federal Fluminense. Faculdade de Medicina. IV.
Título.

CDD - XXX

THAYLLA NÚÑEZ AMIN DICK

**ESTUDO DA CORRELAÇÃO ENTRE O GRAU DE EXTENSÃO E SEVERIDADE
CLÍNICA E AS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA LÍNGUA
GEOGRÁFICA**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Patologia da Universidade Federal Fluminense,
como requisito parcial para obtenção do grau de
Doutor**

Área de Concentração: Patologia Humana

Aprovado em 15 de fevereiro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

**Prof.^a Karin Soares Gonçalves Cunha
(Avaliador prévio)**
Universidade Federal Fluminense

Prof.^a Danielle Castex Conde
Universidade Federal Fluminense

Prof.^a Rafaela Elvira Rozza-de Menezes
Universidade Federal Fluminense

Prof.^a Maria Elisa Rangel Janini
Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Prof.^a Geraldo de Oliveira Silva
(Avaliador prévio)**
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Com muito carinho, dedico este trabalho ao meu pai, ao meu sobrinho e afilhado Gabriel e meu marido Gustavo que são os grandes amores da minha vida e meus maiores incentivadores.

AGRADECIMENTOS

Ao final desta tão sonhada etapa gostaria de agradecer aos que participaram desta jornada, com a certeza de que sem o amor e a ajuda de vocês eu certamente não chegaria aqui.

Primeiramente, agradeço a minha família por todo amor e incentivo. Vocês são meu bem mais precioso e a força que eu preciso para enfrentar qualquer desafio. Agradeço meus pais, **Ricardo e Elisabete**, por me motivarem a estudar, trabalhar duro, por darem colo e amor quando preciso e, principalmente, por sempre acreditarem que eu realizarei qualquer sonho, por mais difícil que seja; meus irmãos: **Tatiana, Leonardo, Ricardo e Maria Luisa** por serem os melhores amigos que eu poderia ter; meus sobrinhos, **Gabriel, Luísa e Clara**, por encherem minha vida de luz, alegria e esperança; minhas avós, **Nylza** (em memória) e **Lydia**, por serem exemplos de força, por zelarem por mim e por serem fontes inesgotáveis de amor; aos meus **tios, primos e pela família que ganhei após o casamento** pelo carinho e pela torcida. Amo muito vocês! Em especial agradeço ao meu marido **Gustavo**, que divide a vida e os sonhos comigo e me oferece diariamente todo amor, compreensão, estímulo, paciência e confiança que preciso. Você é bem mais do que eu poderia sonhar e sem você nada disso seria possível. Te amo demais!

Em seguida, agradeço aos meus amigos de anos de caminhada e os que fiz durante a trajetória profissional. Obrigada por entenderem minhas eventuais ausências, pelos momentos de risadas e descontração tão necessários e por terem o ombro e ouvidos disponíveis sempre que necessito. Vocês são muito importantes e essenciais para mim. Amo todos!

Aos meus professores, pela dedicação e ensinamentos, sou uma pessoa e profissional melhor graças a vocês. Particularmente agradeço as minhas admiradas mestres: **Elisa Janini, Karin Cunha, Danielle Castex, Rafaela Rozza e Marília Cantisano** e ao professor **Geraldo de Oliveira** pela generosidade em compartilharem seus conhecimentos comigo e serem inspiração na minha vida acadêmica. Agradeço também as queridas professoras: **Maria Carolina, Adrianna Milagres e Ruth Tramontani** pelo incentivo e aprendizado ao longo desses anos. Tenho muita sorte em ter

encontrado tantos professores incríveis ao longo desse caminho. Obrigada por além de tudo, gentilmente, aceitaram avaliar meu trabalho. Por último, mas não menos importante, minha orientadora **Bruna Picciani** e meu coorientador **Arley Silva**, pela amizade e oportunidade, por acreditarem em mim desde o início, estimularem meu melhor, por partilharem a sabedoria e o escasso tempo para que eu concluísse o estudo. Vocês foram peças chaves para este trabalho!

Agradeço ao **Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense**, coordenado atualmente pela querida professora **Andrea Alice** e ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico** (CNPq) pela concessão da bolsa de estudos. Agradeço também aos técnicos **Bernardo Acácio** e **Isabelle Santos** pelo empenho em auxiliar no trabalho. Meu carinho e amizade as minhas companheiras da Patologia Oral, **Lílian Rocha**, **Letícia Marques**, **Danielle Nobre**, **Monique Candreva** e **Pâmella Montovani** pelos momentos de estudo intenso e por tornarem meus dias mais divertidos e leves. Obrigada aos **pacientes** que são a real motivação não só da profissão, mas para a elaboração dos trabalhos.

Como o espaço é restrito, deixo meu muito obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“A curiosidade é um impulso para aprender.” Maria Montessori

RESUMO

Introdução: A língua geográfica é uma lesão oral de etiologia desconhecida, imunologicamente mediada e de caráter inflamatório crônico. Em 2020 foi proposto um índice de avaliação da área e severidade da língua geográfica para mensuração da gravidade clínica da lesão. Apesar do diagnóstico da língua geográfica na maioria das vezes ser clínico, alguns casos atípicos exigem biópsia, com as características histopatológicas variando de acordo estágio clínico da lesão e da área da biópsia. Até o momento, nenhum estudo comparativo entre os achados histopatológicos e o índice de avaliação clínico da língua geográfica foi realizado. Assim, nossa hipótese científica é que o grau de severidade clínico da língua geográfica está relacionado com as características histopatológicas da lesão. **Objetivo geral:** Avaliar a correlação entre o grau de extensão e severidade clínico da língua geográfica e as características histopatológicas da lesão. **Material e Métodos:** estudo observacional transversal, com amostra retrospectiva, constituída por 40 participantes com diagnóstico clínico e histopatológico de língua geográfica, atendidos e submetidos à biópsia da lesão entre agosto de 2010 e agosto de 2015, no Ambulatório de Diagnóstico Oral do Hospital Universitário Antônio Pedro. Todos os participantes realizaram os exames estomatológico, histopatológico e tiveram a área de acometimento e o grau de severidade clínico da língua geográfica calculados por meio do *Geographic Tongue Area and Severity Index* (GTASI). **Resultados:** 60% dos casos foram classificados como leve, 22% moderado e 18% como severo. O sexo feminino foi prevalente no grau leve e severo e o masculino no moderado. A cor de pele branca foi predominante no grau moderado e severo e a parda no leve. A idade dos participantes variou de 18 a 85 anos, com média de 56 anos para o grau leve e severo e 47 anos no moderado. A psoríase e hipertensão arterial sistêmica foram as doenças mais prevalentes, com 41,5% dos participantes apresentando psoríase no grau leve, 22,5% no moderado e 43% no severo e 37,5% apresentando hipertensão arterial sistêmica no leve, 33,5% no moderado e 28,5% no severo. O etilismo foi relatado em 17% dos participantes no grau leve, 11% no moderado e 14,5% no severo; o tabagismo em 17% no grau leve e 22,5% no moderado e a associação entre os hábitos viciosos em 4,5% no grau leve e 14,5% no severo. Além da língua geográfica, a língua fissurada foi observada em 75% dos participantes no grau leve, 78% no moderado e 86% no severo. Os aspectos histopatológicos mais frequentes da língua geográfica foram: paraceratose, acantose, espongiose, hiperplasia da camada basal e exocitose mono e polimorfonuclear, hipotrofia suprapapilar, cristas epiteliais claviformes, fusão das cristas epiteliais, edema das papilas conjuntivas e infiltrado subepitelial crônico, sem diferença estatística significativa entre os graus de severidade clínico. A ectasia vascular papilar ($p= 0,066$), microabscesso de Munro ($p= 0,072$), pústula de Kogoj ($p=0,013$) e tecido conjuntivo denso ($p= 0,087$) estão relacionados ao aumento do grau de severidade clínico da língua geográfica. A intensidade do infiltrado inflamatório leve foi predominante no grau leve e a moderada no grau moderado. **Conclusão:** o grau de severidade clínico da língua geográfica está relacionado com as características histopatológicas da lesão.

Palavras-chave: Glossite Migratória Benigna, Histologia, Patologia Bucal, Índice de Gravidade da Doença, Estomatologia

ABSTRACT

Introduction: Geographic tongue is an immune mediated, chronic inflammatory disorder of unknown etiology. In 2020, was proposed an evaluation index of the area and severity of the geographic tongue to measure the clinical severity of the lesion. However, although the diagnosis of geographic tongue is most often clinical, some atypical cases require biopsy, with histopathological findings varying to the clinical stage of the lesion and the biopsy area. So far, no comparative study between the histopathological findings and the clinical evaluation of area and severity of the geographic tongue has been carried out. Therefore, we formulate the scientific hypothesis that the degree of clinical severity of geographic tongue is related to the histopathological findings. **Purpose:** To evaluate the correlation between the degree of extension and clinical severity of geographic tongue and the histopathological characteristics of the lesion. **Material and Methods:** Observational cross-sectional study, with a retrospective convenience sample, consisting of 40 participants with a clinical and histopathological diagnosis of geographic tongue, seen and submitted to a biopsy of the lesion, between August 2010 and August 2015, at the Oral Diagnosis Clinic of the Hospital Universitário Antônio Pedro. All participants had stomatological and histopathological examinations and had the geographic tongue evaluated using the Geographic Tongue Area and Severity Index. **Results:** Regarding Geographic Tongue Area and Severity Index, 60% of the cases were classified as mild, 22% as moderate and 18% as severe. Females were prevalent in mild and severe degrees and males in moderate. The white skin color was predominant in the moderate and severe degree, while the brown in the mild. The age of the participants ranged from 18 to 85 years, with an average of 56 years for mild and severe degrees and 47 years for moderate. Psoriasis and systemic arterial hypertension were the most prevalent diseases, with 41.5% of the participants presenting mild psoriasis, 22.5% moderate and 43% severe and 37.5% presenting mild systemic arterial hypertension, 33.5% moderate and 28.5% severe. Alcoholism was reported by 17% of the participants in the mild degree, 11% in the moderate degree and 14.5% in the severe degree, in addition to smoking in 17% in the mild degree and 22.5% in the moderate degree. The association between addictive habits was reported in 4.5% in the mild degree and 14.5% in the severe one. In addition to geographic tongue, fissured tongue was observed in 75% of participants in mild, 78% in moderate and 86% in severe. The most frequent histopathological aspects of geographic tongue were: parakeratosis, acanthosis, spongiosis, hyperplasia of the basal layer and mono and polymorphonuclear exocytosis, suprapapillary hypotrophy, claviform rete ridges, fusion of rete ridges, connective edema and chronic subepithelial infiltrate, without statistical difference significantly between degrees of clinical severity. Papillary vascular ectasia ($p= 0.066$), Munro's microabscess ($p= 0.072$), Kogoj's pustule ($p=0.013$) and dense connective tissue ($p= 0.087$) are related to the increase in the degree of clinical severity of geographic tongue. The intensity of the mild inflammatory infiltrate was predominant in the mild degree and moderate in the moderate degree. **Conclusion:** the degree of Geographic Tongue Area and Severity Index is related to the histopathological aspects.

Keywords: Benign migratory glossitis, Histology, Oral Pathology, Severity of Illness Index, Oral Medicine

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição da amostra de acordo com o perfil sociodemográfico e clínico	53
Tabela 2	Distribuição da amostra de acordo com as características histopatológicas	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição da amostra de acordo com as doenças sistêmicas	52
Gráfico 2	Distribuição da amostra de acordo com os hábitos viciosos	53
Gráfico 3	Distribuição da amostra de acordo com as alterações orais	54
Gráfico 4	Correlação entre a presença de lesão oral e o valor do GTASI	54
Gráfico 5	Correlação entre a intensidade inflamatória e o valor do GTASI	56
Gráfico 6	Correlação entre a média das células inflamatórias e a severidade do GTASI	58
Gráfico 7	Correlação entre a média das células inflamatórias e a severidade do GTASI	58
Gráfico 8	Associação entre a média das células inflamatórias e o valor do GTASI	59

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Fase de exacerbação da língua geográfica: centro eritematoso delimitado por halo branco	19
Figura 2	Ficha de avaliação da área e severidade da língua geográfica	21
Figura 3	Características histopatológicas da língua geográfica	22
Figura 4	Esquema representativo da divisão da língua	34
Figura 5	Características clínicas frequentes da língua geográfica	36
Figura 6	Área de seleção da biópsia incisional de língua geográfica	37
Figura 7	Fotomicrografia ilustrando a paraceratose e acantose	38
Figura 8	Fotomicrografia ilustrando a hipotrofia suprapapilar	39
Figura 9	Fotomicrografia ilustrando área de ectasia vascular	39
Figura 10	Fotomicrografias ilustrando ausência e presença de edema de papilas	40
Figura 11	Fotomicrografia ilustrando espongiose	41
Figura 12	Fotomicrografia ilustrando crista epitelial claviforme	41
Figura 13	Fotomicrografia ilustrando hiperplasia da camada basal	42
Figura 14	Fotomicrografia ilustrando fusão de cristas epiteliais	43
Figura 15	Fotomicrografia ilustrando exocitose de células polimorfonucleares	43
Figura 16	Fotomicrografia ilustrando exocitose de células mononucleares	44
Figura 17	Fotomicrografias ilustrando microabscesso de Munro e pústula de Kogoj	45

Figura 18	Fotomicrografias ilustrando infiltrado inflamatório constituído principalmente por polimorfonucleares e mononucleares	46
Figura 19	Fotomicrografia ilustrando seleção de oito áreas para análise da intensidade do infiltrado inflamatório (aumento de 2x)	47
Figura 20	Fotomicrografia ilustrando uma área selecionada para análise da intensidade do infiltrado inflamatório em aumento de 40x	48
Figura 21	Sequência do tratamento da imagem através do software NIH ImageJ para a contagem das células inflamatórias	49
Figura 22	Fotomicrografias ilustrando tecido conjuntivo frouxo e denso	50
Figura 23	Alterações orais observadas na amostra	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

COVID-19	<i>Coronavirus disease-19</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
GTASI	<i>Geographic Tongue Area and Severity Index</i>
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
LG	Língua geográfica
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
SISPATO	Sistema Informatizado de Dados e Imagens
UFF	Universidade Federal Fluminense
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGFR	<i>Receptors for vascular endothelial growth factor</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LÍNGUA GEOGRÁFICA	24
2.2	CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA LÍNGUA GEOGRÁFICA	24
2.3	FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA GEOGRÁFICA	25
2.4	MICROBIOTA LINGUAL EM PACIENTES COM LÍNGUA GEOGRÁFICA	28
2.5	AVALIAÇÃO DA ÁREA E SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA	30
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1	AMOSTRA	33
4.2	AVALIAÇÃO DA ÁREA E GRAVIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA (GTASI)	34
4.3	COLETA DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS ..	35
4.4	AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	36
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
5	RESULTADOS	51
5.1	ÁREA DE ACOMETIMENTO E GRAU DE SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA	51
5.2	PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO	52
5.3	ALTERAÇÕES ORAIS	54
5.4	ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS	56
6	DISCUSSÃO	59
6.1	ÁREA DE ACOMETIMENTO E GRAU DE SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA, PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO	59
6.2	ALTERAÇÕES ORAIS	62
6.3	ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS	62
7	CONCLUSÃO	66
8	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICES	

1 INTRODUÇÃO

A língua geográfica ou glossite migratória benigna é uma lesão oral de etiologia desconhecida, imunologicamente mediada e de caráter inflamatório crônico.¹ Foi descrita pela primeira vez por Reiter, em 1831 e recebe este nome pois, geralmente, existe migração das lesões, criando um padrão semelhante a um mapa.¹⁻⁶ A lesão afeta entre 0,6% e 4,8% da população mundial, apresenta ligeira predileção pelo sexo feminino e redução do acometimento com o avançar da idade.²

Clinicamente, é mais frequente no dorso, margem lateral e no ápice da língua, com fases de exacerbação e remissão.^{2,7,8} Na fase de exacerbação, frequentemente, são visualizadas áreas eritematosas delimitadas por uma margem branca ligeiramente elevada.² A região eritematosa central representa a atrofia das papilas filiformes e a borda branca é composta de papilas filiformes regeneradas e uma mistura de ceratina e neutrófilos (FIG.1).^{2,3,6,9}

Figura 1 – Fase de exacerbação da língua geográfica: centro eritematoso delimitado por halo branco



Fonte: O próprio autor

A língua geográfica pode modificar consideravelmente as características do dorso da língua, e assim, poderia ser capaz de provocar alteração na percepção do paladar.¹⁰ Baseado nisto, Iran Vieira em sua dissertação (2010) estudou as alterações das funções gustatórias em uma população de 40 indivíduos de ambos os sexos, que apresentavam língua geográfica e média de idade 12,1 anos (idade mínima oito e a

máxima 18 anos).¹⁰ O autor concluiu que a língua geográfica não é capaz de alterar a percepção do paladar aos sabores salgado, doce, azedo e amargo em indivíduos jovens.¹⁰ Provavelmente isso acontece porque as papilas filiformes, alteradas na língua geográfica, não participam da sensação do paladar, são as papilas fungiformes que apresentam os botões gustativos.¹⁶ Já em 2017, Amal Dafar *et al.* investigaram se essas alterações na estrutura da língua poderiam levar a disbiose lingual (mudanças na composição da microbiota comensal), que por sua vez poderia desencadear a inflamação.¹ A análise foi realizada através de 91 amostras coletadas de pacientes com língua geográfica e controles.¹ Os autores concluíram que a microbiota associada à língua geográfica é complexa e está transformada em um estado disbiótico. Contudo, permanece desconhecido se a alteração na composição da microbiota da língua é uma consequência direta da língua geográfica ou está ligada a fatores que estão associados com o início e progressão desta condição.¹

Apesar da aparência, na maioria dos casos, a lesão é assintomática. No entanto, alguns pacientes podem relatar dor ou queimação, especialmente na ingestão de alimentos/líquidos ácidos, condimentados ou picantes.^{1-3,5} Nos casos sintomáticos pode ser indicado o uso de corticosteroides e agentes anestésicos locais tópicos, anti-inflamatórios, enxaguatórios bucais, anti-histamínicos, pomadas com vitamina A e zinco e ansiolíticos sistêmicos.^{2,11}

Com o objetivo de estabelecer critérios diagnósticos baseados na aparência clínica e na localização das lesões, classificar e caracterizar a língua geográfica, em 1968, Kuffer propôs a seguinte classificação: Tipo 1 (lesões que acometem somente a língua, podendo migrar e sofrer períodos de exacerbação e remissão); Tipo 2 (clínica usual da língua geográfica tipo 1 acompanhada de lesões em outras regiões da mucosa oral); Tipo 3 (lesões atípicas, podendo ser ou não acompanhadas por lesões em outras regiões da mucosa oral) e Tipo 4 (ausência de lesão em língua e presença de lesões em outras regiões da mucosa oral, podendo existir ou não migração dentro destas áreas).¹² As lesões atípicas podem ainda ser subclassificadas em: fixa - onde uma ou duas áreas da língua são afetadas e não há migração e a forma abortiva - onde as lesões começam como manchas de branco-amareladas e envolvem antes de adquirir o aspecto típico de uma lesão de língua geográfica.¹² Já em 2015, Amal Dafar *et al.* propuseram uma nova classificação para língua geográfica onde as lesões foram

divididas em ativa e passiva.¹³ As formas ativas correspondem às lesões que apresentam a área eritematosa circundada por halo branco e as passivas consistem em áreas despapiladas com ausência de halo branco.¹³ A gravidade da língua geográfica, de acordo com esta classificação, leva em consideração o número de lesões, sendo descrito como leve quando há apenas uma lesão, moderada de duas a cinco lesões e grave a partir de seis lesões.¹³

Diante da não uniformidade das classificações, em 2020, Picciani *et al.*⁸ avaliando 100 imagens de língua geográfica, propuseram um índice inédito de avaliação da área e severidade da língua geográfica (do inglês, *Geographic Tongue Area and Severity Index - GTASI*).⁸ Este índice objetivou a elaboração de um novo critério de mensuração da gravidade, através das características clínicas e área de envolvimento da lesão.⁸ Sendo assim, através dele língua geográfica pode ser avaliada de maneira mais padronizada e confiável, nas consultas de rotina, auxiliando a comunicação entre profissionais e a determinação de terapia apropriada, quando necessário (FIG.2).⁸

Figura 2 – Ficha de avaliação da área e severidade da língua geográfica

Paciente:							
CÁLCULO DO GTASI (0 a 54)							
Áreas	Escore de Rigor (0-4)*		Escore (0-1)	SOMA	Escore de Extensão (0-6)**	Índice	TOTAIS PARCIAIS
	Eritema	Halo Branco	Língua Fissurada				
Ápice				0		0,1	
Bordas				0		0,3	
Ventre				0		0,2	
Dorso				0		0,4	
	Escore de Rigor (0-4)*		Escore de Extensão (0-6)**		Resultado		
	ERITEMA	HALO B.	0 = 0%	4 = 50 - 69%	<7 = LEVE		
0	Ausente	Ausente	1 = até 10%	5 = 70-89%	7-12 = MODERADA		
1	Leve	Fino	2 = 10 - 29%	6 = 90-100%	> ou = 12 = SEVERA		
2	Moderado	Moderadamente espesso	3 = 30 - 49%	--			
3	Marcante	Espesso					
4	Severo	Muito Espesso					
Resultado							
Pontuação final:				Escore de gravidade:			

Fonte: Adaptado e traduzido de Picciani *et al.* (2020)⁸

Apesar do diagnóstico da língua geográfica muitas vezes ser clínico, alguns casos exigem biópsia.⁸ Microscopicamente a lesão é caracterizada por paraceratose,

que é o aumento e persistência de células nucleadas no extrato córneo; ausência da camada granular; atrofia do epitélio, particularmente das papilas filiformes do dorso da língua; acantose, em função do aumento regular da camada espinhosa e hipotrofia suprapapilar, identificada pela redução da espessura epitelial na extremidade das papilas conjuntivas.^{2,14,23} Algumas vezes, há marcada exocitose de neutrófilos que se agregam na porção superior da camada espinhosa formando pequenos agregados denominados pústulas espongiformes de Kogoj e na camada córnea microabscessos de Munro. O infiltrado inflamatório, localizado na região subepitelial, é composto principalmente por linfócitos T, macrófagos e neutrófilos (FIG.3).^{2,14,23,51}

Figura 3 - Características histopatológicas da língua geográfica



Fonte: Adaptado de Picciani *et al.*(2016)²

A utilização da histopatologia em pesquisas clínicas e de base permitiu o desenvolvimento de técnicas para aquisição de informações quantitativas das células

estudadas.¹⁵ Métodos de análise de imagens que reduzem a dependência do observador podem diminuir o tempo de análise e as variações dos resultados.¹⁵ Neste contexto, o software NIH ImageJ, desenvolvido por Wayne Rasband do setor de serviços de pesquisas do Instituto Nacional de Saúde, Bethesda (Maryland, EUA), permite a exibição, edição, análise, processamento, armazenamento e impressão das imagens em diversos formatos, incluindo TIFF, GIF, JPEG, BMP, DICOM e FITS, tornando-se uma importante ferramenta para novos estudos.¹⁵ O emprego de protocolos técnicos estandardizados para análise de imagens garante a reprodutibilidade das condições de medida e certifica o que está sendo realizado.¹⁵ Considerando que as medições obtidas pelo método de contagem manual são muito suscetíveis a erros e à falta de precisão, pois se baseiam em critérios subjetivos para as interpretações, a utilização destes softwares pode contribuir para detalhada avaliação e caracterização da resposta inflamatória relacionada à língua geográfica e dessa forma poderá auxiliar no esclarecimento dos aspectos controversos relacionados à etiopatogênese e na melhor compreensão da resposta inflamatória da lesão.

Contudo, até o momento nenhum estudo encontrado na literatura objetivou a avaliação e classificação das características histopatológicas da língua geográfica e a comparação destas características com a gravidade clínica das lesões. Estas análises poderiam melhorar a compreensão da etiopatogenia da língua geográfica e sua relação com a gravidade dos sintomas e esclarecer se existe correlação entre a severidade clínica e as características histopatológicas da lesão.

Diante do exposto, formulamos a hipótese científica que o grau de severidade clínico da língua geográfica está relacionado com as características histopatológicas da lesão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

A língua geográfica ou glossite migratória benigna é uma condição caracterizada clinicamente pelo surgimento e posterior remissão de uma ou mais regiões eritematosas na língua, relacionadas a atrofia das papilas filiformes.^{2,7,8,16,18,31,45} Geralmente, as áreas eritematosas são delimitadas por uma margem branca ligeiramente elevada.^{22,7,8,16,18,31} A lesão é dinâmica e sua morfologia pode se alterar em horas.¹⁶ Normalmente, é autolimitada, regredindo em dias ou semanas e recorrente, em um tempo variável.¹⁶ O dorso, bordas laterais e ápice da língua são os locais preferencialmente acometidos.^{2,7,8,16}

A definição de dados epidemiológicos exatos da lesão é um desafio, pois os mesmos sofrem variações em função do tamanho e seleção da amostra, estágio clínico da lesão ou até mesmo de acordo com o ano do estudo.¹⁶ Entretanto, os trabalhos encontrados citam que a lesão afeta entre 0,6% e 4,8% da população mundial, contudo, esta prevalência estimada pode ser maior, sendo mencionada como até 8,45% da população mundial.^{2,16} Quanto ao sexo, apresenta ligeira predileção pelo sexo feminino, mas alguns estudos, como a revisão de González-Álvarez *et al.*¹⁶, demonstraram que não existe diferença significativa entre homens e mulheres, estimando o acometimento de 50,13% (2.069 indivíduos) dos homens e 49,87% (2.058 indivíduos) das mulheres. Já a faixa etária dos pacientes variou de 0 a 85 anos, com média de idade de 42,6 anos.^{2,16}

O diagnóstico da língua geográfica é realizado, quase que invariavelmente, pelas características clínicas.¹⁷ No entanto, em alguns casos raros, em que as lesões surgem em outras áreas da mucosa oral, como uma manifestação ectópica, podem representar um desafio para correto diagnóstico.¹⁷ Estes casos atípicos podem, inclusive, necessitar de biópsia para o diagnóstico definitivo.^{8,17}

2.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

Embora a língua geográfica não seja considerada uma alteração de desenvolvimento, mas sim uma lesão oral, seu diagnóstico é realizado principalmente pelo aspecto clínico e não pelas características histopatológicas, o que impacta negativamente no entendimento da sua patogênese.^{2,34} Além disso, as características

histopatológicas podem variar de acordo com o estágio clínico da lesão e a área selecionada para a realização da biópsia, o que dificulta a padronização das avaliações.² Nos poucos estudos encontrados, os achados histopatológicos foram muito característicos: paraceratose, com ausência de camada granular; hipotrofia suprapapilar, com presença ocasional de pequena pústula espongiiforme; presença de microabscesso de Munro; espessamento e edema das papilas conjuntivas; aumento regular da camada espinhosa com alargamento da porção inferior; fusão das cristas epiteliais; e infiltrado de células inflamatórias subepiteliais, particularmente de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos.^{2,16,34}

Quando avaliada por regiões, observa-se na área branca infiltrado com predominância de neutrófilos e abundante exocitose dessas células, formando microabscessos e, em alguns casos, pústulas.^{2,16} A área eritematosa apresenta infiltrado inflamatório mononuclear subepitelial e ectasia vascular.^{2,16} Na microscopia eletrônica, observa-se que a área eritematosa apresenta ausência das papilas filiformes e a branca células necróticas em descamação.^{2,34}

Picciani *et al.*², observaram ainda que microscopicamente a área periférica das lesões de língua geográfica é diferente em pacientes com e sem psoríase.² Na periferia das lesões orais de pacientes psoriásicos havia hiperplasia, alterações inflamatórias e vasculares.² Além disso, o microabscesso de Munro, que são coleções de neutrófilos na camada córnea estavam presentes em mais de 75% dos casos de associação entre língua geográfica e psoríase e que a pústula de Kogoj, que também é uma coleção de neutrófilos, mas na região de camada espinhosa foi mais encontrada nos casos de psoríase pustulosa.² A justificativa para isso é que os neutrófilos que são recrutados pela interleucina 8, sintetizada pelas células T CD4+, posteriormente migram pelo epitélio, formando coleções.² Sendo assim, a alta prevalência de pústula de Kogoj em lesões língua geográfica de certa forma reforça a teoria de que a língua geográfica representa uma manifestação oral da psoríase pustulosa.²

2.3 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

A causa da língua geográfica permanece desconhecida, entretanto, diversos fatores foram identificados como estando associados à língua geográfica, incluindo doenças sistêmicas (Ex: diabetes mellitus, síndrome de Reiter e Down), estresse,

história familiar, consumo de alguns medicamentos (Ex: pílulas anticoncepcionais orais e carbonato de lítio), fatores microbianos e fúngicos, como a *Candida sp.*, encontrada frequentemente nas lesões.¹⁻³ E, a partir da observação de uma glossite generalizada com atrofia papilar relacionada a deficiências de ferro e vitaminas do complexo B foi levantada também a hipótese de possível associação entre língua geográfica e deficiências nutricionais.¹⁻³ Alguns estudos mostraram ainda a relação entre as línguas fissurada e geográfica.^{1-3,18}

A língua fissurada é uma condição clínica caracterizada pela presença de numerosas ranhuras ou rachaduras na superfície da língua, geralmente, associadas a um sulco central.¹⁸ Embora possa apresentar padrões variados, as fissuras, comumente, aparecem nos dois terços anteriores da língua, podendo ser superficiais ou profundas.¹⁸ Assim como a língua geográfica, a patogênese e etiologia da língua fissurada permanecem obscuras, mas também estão correlacionadas a fatores como, deficiência nutricional, doenças sistêmicas, genética e psoríase.¹⁸ A psoríase é a doença de maior associação com língua geográfica.^{1,2,6,19} Existe a sugestão, inclusive, da existência de uma base genética comum entre essas condições, justificada pela presença do antígeno leucocitário humano (HLA) HLA-C*06 em ambas e da prevalência de células TCD3, TCD4 e TCD8 em lesões orais de língua geográfica e cutâneas de pacientes psoriásicos.^{2,6,19}

Escassos estudos investigaram a prevalência de alterações da mucosa oral em doenças do espectro atópico (asma e rinite alérgicas e dermatite atópica), alguns destes encontraram uma possível correlação entre língua geográfica, papilite lingual transitória e doenças atópicas, levando os autores a concluir que a língua geográfica é uma manifestação de atopia.²⁰ Uma possível justificativa para tal associação é que tanto a língua geográfica quanto as doenças atópicas são condições recorrentes e inflamatórias, que podem ser iniciadas por contato com irritantes ambientais.²⁰ Contudo, Amin Dick *et al.* (2021)²⁰, investigando a prevalência de lesões orais em 66 pacientes com doenças atópicas e alérgicas, observaram que a língua geográfica esteve presente em apenas dois casos (2%) no grupo teste e dois (2%) no grupo controle.²⁰ Concluindo assim que devido à baixa frequência de lesões de língua geográfica encontradas no estudo, não seria possível afirmar que a língua geográfica é uma manifestação oral de atopia ou alergia.²⁰ No entanto, sugeriram que para a consolidação desse resultado seria necessário um tamanho amostral maior.²⁰

Em relação a fatores microbianos, dentre eles a doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), ainda existem dúvidas se a língua geográfica pode ser considerada um padrão típico de manifestação oral, resultante da infecção direta ou se é decorrente do dano sistêmico, relacionado a infecções oportunistas e reações adversas de tratamentos.²¹ Neste contexto, em 2020, dos Santos *et al.*²¹ escreveram um relato de caso de um paciente, diagnosticado com COVID-19, internado e intubado em função da doença, que apresentava, dentre outras alterações orais, língua geográfica assintomática associada com língua fissurada, classificada como severa, de acordo com o índice de avaliação da área e severidade da língua geográfica (GTASI).²¹ Dez dias após a alta, a língua geográfica persistia, mas com a classificação moderada, segundo mesmo índice.²¹ Apesar deste achado clínico, como a infecção aguda por COVID-19, juntamente com medidas terapêuticas associadas, podem interferir na saúde bucal, os autores concluíram que as lesões orais encontradas no paciente seriam sugestivas de manifestações secundárias decorrentes do dano sistêmico ou devido a tratamentos para COVID-19 e não uma manifestação oral da infecção.²¹

O relato de língua geográfica secundária ao uso de medicamentos não é inédito, contudo, permanece controverso.²² Em 2021, Gerber *et al.*²², relataram um caso de paciente do sexo masculino, que apresentava lesões clinicamente compatíveis com língua geográfica, áreas eritematosas despapiladas demarcadas por um halo branco localizadas em língua.²² Como o paciente estava em uso sistêmico recente de Pazopanib, inibidor multi-quinase que atua no receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e tirosina-quinase, aprovado para o tratamento de carcinoma de células renais metastático e sarcoma avançado de tecidos moles, foi estabelecida uma possível associação entre o uso da medicação e as lesões orais.²² Entretanto, mesmo com a interrupção do uso da medicação as lesões orais permaneceram inalteradas.²² Mas, em função desta medicação estar relacionada a alterações muco cutâneas, os autores sugerem que a língua geográfica sintomática possa ser parte dos efeitos adversos da medicação, que afetaram significativamente a qualidade de vida do paciente.²²

No que se refere aos hábitos viciosos, González-Álvarez *et al.*¹⁶, em um trabalho de revisão de literatura, relataram que o tabagismo esteve presente em 17,45% (217/1243) e o consumo de álcool (187/443) em 42,2% da amostra.¹⁶ Esses dados demonstram que a língua é menos frequente em tabagistas, provavelmente,

devido as mudanças que ocorrem no epitélio oral do fumante, como o aumento da ceratinização e a diminuição da produção de TNF- α , IL-1 e IL-6 pelos macrófagos (ativação dos receptores nicotínicos nestas células).^{5,16}

2.4 MICROBIOTA LINGUAL EM PACIENTES COM LÍNGUA GEOGRÁFICA

A análise da microbiota oral, na saúde e na doença, atualmente é utilizada para melhor compreensão das doenças microbianas orais.¹ Tal análise é relevante em pacientes com língua geográfica pois neles a anatomia da língua está alterada devido à atrofia papilar e essa alteração pode resultar na disbiose, que é definida como a modificação da microbiota comensal e envolve três mecanismos: perda de microrganismos comensais, expansão das populações de microrganismos patogênicos e mudanças na diversidade da microbiota, que podem desencadear a inflamação.¹ A presença de fungos, vem sendo associada à língua geográfica, com destaque para as espécies de *Candida*, no entanto, nenhum microrganismo específico foi consistentemente encontrado em associação com a doença.^{1,2,16}

A candidíase eritematosa, possui diversas apresentações clínicas e quando localizada na língua pode ocasionar perda difusa das papilas filiformes, de forma semelhante à língua geográfica.³³ Dessa forma, é importante realizar o diagnóstico diferencial entre estas condições.⁸ Por esse motivo, Pereira CL³³, diante de um quadro de área despapilada em dorso de língua, em um paciente do sexo masculino, de 17 anos de idade, que relatava uso de antibióticos por duas semanas para tratamento de infecção de garganta realizou a coleta de células através da esfoliação para análise citopatológica.³³ Por meio de coloração de Ácido Periódico de Schiff (PAS) foram identificadas hifas fúngicas de *Candida* spp, concluindo o diagnóstico de candidíase atrófica aguda e não de língua geográfica.³³

Além dos fungos, as bactérias também são estudadas. Neste contexto, Amal Dafar *et al.*¹ coletaram swabs linguais em áreas de lesão e locais saudáveis de 35 pacientes com língua geográfica (19 homens e 16 mulheres; média de idade = 54,3 anos) e 22 controles (12 homens e 10 mulheres; média de idade = 56,3 anos).¹ As amostras foram divididas em quatro grupos: (1) sítios da lesão de língua geográfica (n = 34), coletados da área eritematosa da lesão; (2) sítios saudáveis de participantes com língua geográfica (n = 35), coletados na região sadia da língua; (3) amostras pareadas, ou seja, lesão e sítios saudáveis de um mesmo indivíduo (n = 33); e (4)

controles (n = 22).¹ Após a coleta o ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano foi extraído e sequenciado através de sequenciamento de última geração.¹ Como resultado da análise, o filo *Firmicutes*, que naturalmente constitui a maioria das bactérias orais residentes, incluindo estreptococos, apresentou praticamente a mesma distribuição entre pacientes com língua geográfica e controles.¹ Em contraste, as Fusobactérias, que desempenham um papel na indução de β -defensina-2 humana, que possui atividade antimicrobiana para a manutenção da saúde da mucosa, foram encontradas em menor número nos pacientes com língua geográfica.¹ Assim, é plausível deduzir que a redução no número de Fusobactérias na língua geográfica esteja associada à inflamação.¹ Além disso, coletivamente, as amostras mostraram diferentes composições da microbiota nos locais da lesão e sítios saudáveis de indivíduos com língua geográfica, em comparação com controles saudáveis pareados por idade e sexo.¹ A *Acinetobacter*, também relacionada a úlceras aftosas recorrentes e a *Delftia* foram associadas aos indivíduos com língua geográfica.¹ Já a *Micobacterium*, *Leptospira*, *Methylothera* e *Lactococcus*, que apresenta ação indireta na prevenção da cárie, foram relacionadas apenas aos sítios de lesão.¹ Uma justificativa para isso é que a saliva humana e a mucosa oral fornecem uma defesa natural contra infecções orais por *Leptospira*, por exemplo.¹ Sendo assim, a quebra da barreira mucosa, devido à perda da estrutura normal da língua poderia explicar o maior número de algumas bactérias específicas nas lesões.¹ Em relação aos sítios saudáveis, *Mogibacterium* e *Simonsiella* foram as bactérias mais encontradas.¹ Apesar dos achados, uma das limitações do estudo foi a falta de informações sobre cárie e estado periodontal.¹ Ao final do trabalho os autores concluíram que diversas bactérias estavam presentes tanto no grupo com lesão de língua geográfica quanto no grupo saudável.¹ Entretanto, a microbiota associada à língua geográfica é complexa e que é fundamental o entendimento dos processos subjacentes ao desenvolvimento e estabilidade das populações microbianas na boca saudável, a fim de descobrir como essas populações são transformadas em um estado disbiótico na língua geográfica.¹ Permanece desconhecido se a alteração na composição da microbiota da língua é consequência direta da língua geográfica ou está relacionada a fatores associados ao início e progressão desta condição.¹ Apesar disso, mudanças na comunidade bacteriana, devido a um aumento ou diminuição na composição ou mesmo na diversidade bacteriana, é desfavorável e pode ter importância clínica.

2.5 AVALIAÇÃO DA ÁREA E SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

Diante da inexistência de um protocolo padronizado para avaliação clínica e tratamento da língua geográfica, em 2020, Picciani *et al.*⁸ avaliando 100 imagens de língua geográfica, propuseram um índice inédito de avaliação da área e severidade da língua geográfica (do inglês, *Geographic Tongue Area and Severity Index - GTASI*).⁸ Os autores consideraram estudos que indicam que a língua geográfica é uma possível manifestação oral da psoríase e assim, propuseram e desenvolveram o índice, através da adaptação de um índice clínico existente e consolidado para psoríase, denominado Índice de Área e Gravidade da Psoríase (do inglês *Psoriasis Tongue Area and Severity Index - PASI*)³¹, com o objetivo de elaborar uma maneira consistente e precisa para avaliações de rotina, estudos clínicos e determinação da terapia apropriada para língua geográfica.⁸

No trabalho, as fotos foram primeiramente avaliadas através das três características principais da lesão: eritema, halo branco e presença de língua fissurada. Quando existiam múltiplas lesões na mesma região anatômica da língua, a mais grave era considerada para avaliação.⁸ Em uma segunda etapa, foi avaliada a localização das lesões e a extensão do acometimento.⁸ Por fim, para o cálculo do GTASI, a língua foi dividida em quatro áreas principais: dorso, bordas, ventre e ápice, que corresponderam a 40%, 30%, 20% e 10% da área total da língua, respectivamente.⁸ O acometimento dessas quatro principais áreas recebeu um valor numérico, onde 0 = sem acometimento; 1 = < 30%; 3 = 30% < 50%; 4 = 50% < 70%; 5 = 70% < 90%; e 6 = 90% 100%, para pontuar a distribuição da lesão de língua geográfica nas áreas da língua (dorso, ventre, bordas e ápice).⁸ Eritema e halo branco foram classificados de zero a quatro, onde zero significava ausência de eritema/halo branco e quatro representava a maior intensidade ou espessura possível.⁸ A classificação da língua fissurada levou em consideração a associação ou não entre língua geográfica e fissurada.⁸ A língua fissurada recebeu valores iguais a zero na ausência de sulcos e fissuras no interior das lesões de língua geográfica e um na presença de fissuras nas áreas de lesão.⁸ A ausência da candidíase foi confirmada pelo exame citopatológico e fotografias sem nitidez foram excluídas do estudo.⁸

O estudo resultou em uma amostra com 53% representada por mulheres, com cor da pele branca.⁸ A idade variou de 18 a 87 anos, com média de 53 anos (desvio padrão = 17 anos).⁸ Dos participantes, 34% apresentavam psoríase e 24% relataram sensação de queimação.⁸ Os valores do novo índice proposto obtidos no tempo um e

no tempo dois apresentaram baixa variabilidade, e as correlações intra e inter examinadores produziram valores satisfatórios.⁸ Com isso, os autores concluíram que o GTASI é um índice que desempenha a função de melhor caracterizar a língua geográfica por avaliar a gravidade das lesões de forma simples, padronizada e confiável, sendo indicado como a primeira opção para interpretar esta lesão na rotina clínica, para definição terapêutica, acompanhamento e pesquisa científica.⁸

Apesar disso, a validação de índices clínicos utilizados para fins diagnósticos requer um processo complexo e multinível para confirmar a confiabilidade das novas classificações propostas.³¹ Este estágio crucial requer vários especialistas de diversas áreas para testar a aplicabilidade dos índices clínicos em ambientes distintos.³¹ Embora a língua geográfica pareça ser uma manifestação oral de condições sistêmicas subjacentes, a classificação da gravidade da lesão parece bem justificada para apoiar o diagnóstico e conduzir o manejo clínico.³¹ Assim, em 2021, com o objetivo validar a confiabilidade do índice clínico recém-desenvolvido (GTASI), na avaliação e classificação das lesões de língua geográfica, levando em consideração a opinião de especialistas de três diferentes áreas da saúde (dentistas, estomatologistas e dermatologistas), Picciani *et al.*³¹ desenvolveram um novo estudo, objetivando também a identificação de variações/discrepâncias no reconhecimento de lesões de língua pelas diferentes especialidades.³¹

O resultado da avaliação quantitativa e qualitativa demonstrou um nível semelhante no diagnóstico clínico de língua geográfica entre as diferentes especialidades, com coerência entre os vários grupos de profissionais.³¹ Contudo, uma aparente divergência foi observada em relação a gravidade das lesões na categoria moderada, bem como no grupo de avaliadores menos experientes, demonstrando que a experiência profissional pode ser um fator limitante, pois o GTASI constitui um índice subjetivo que é diretamente influenciado pela experiência clínica.³¹ Apesar disto, o índice apresentou bons critérios de confiabilidade na avaliação da língua geográfica, um alto nível de concordância entre os cirurgiões-dentistas, estomatologistas e dermatologistas, principalmente entre os profissionais mais experientes, sugerindo que o GTASI pode ser considerado um instrumento de primeira escolha para determinação da gravidade e acompanhamento das lesões de língua geográfica.³¹

Desde o seu desenvolvimento, o GTASI vem sendo utilizado em vários ambientes de saúde e sendo facilmente reprodutível, como no artigo de dos Santos

*et al.*²¹ que investigou a associação entre língua geográfica e a doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) e utilizou o índice para acompanhamento da lesão oral.²¹

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a correlação entre o grau de extensão e severidade clínico da língua geográfica e as características histopatológicas da lesão.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar a área de acometimento e o grau de severidade da língua geográfica através do *Geographic Tongue Area and Severity Index* (GTASI) a fim de distribuir os participantes de acordo com o escore clínico de severidade e extensão

3.2.2 Descrever e analisar o perfil demográfico e clínico da amostra de acordo com o escore clínico de severidade e extensão calculado no GTASI

3.2.3 Avaliar e descrever os aspectos histopatológicos da língua geográfica

3.2.4 Comparar os aspectos histopatológicos encontrados nas lesões de língua geográfica com o escore clínico de severidade e extensão calculado no GTASI

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 AMOSTRA

Estudo observacional transversal, com amostra retrospectiva de conveniência, constituída por 40 pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico e histopatológico de língua geográfica, atendidos e com biópsia realizada, no período entre agosto de 2010 e agosto de 2015, no Ambulatório de Diagnóstico Oral do Hospital Universitário Antônio Pedro – Universidade Federal Fluminense (HUAP-UFF). Todos os pacientes foram recrutados durante a tese da orientadora desta pesquisa.

Critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de língua geográfica, com ausência de candidíase atestada pelo exame citopatológico.

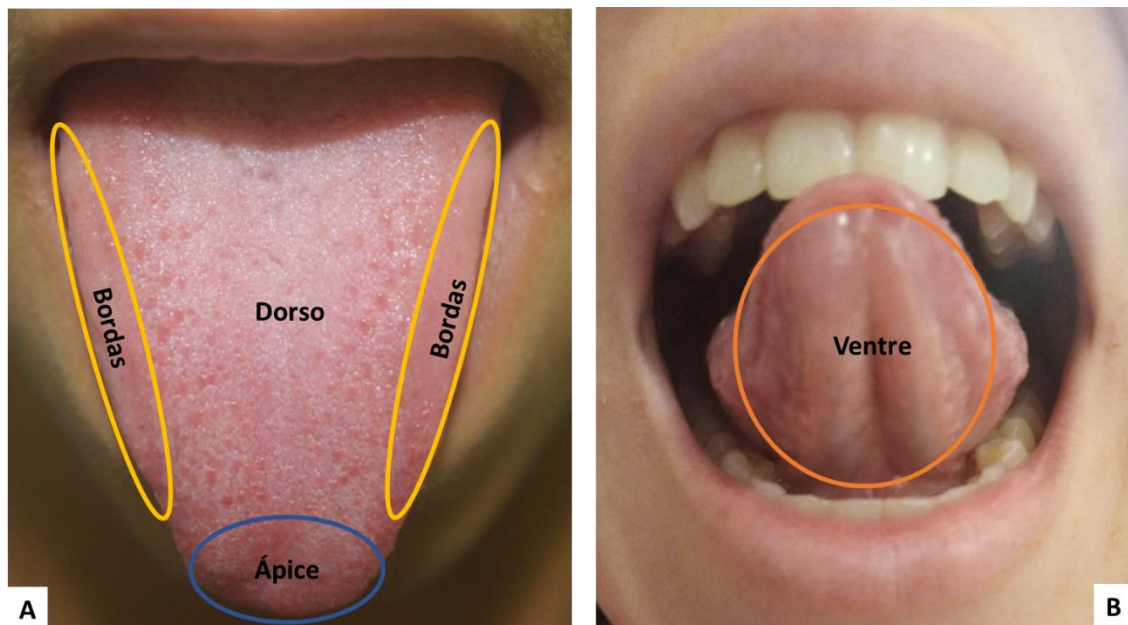
Critérios de exclusão: pacientes que NÃO apresentaram anamnese completa e fotografias da lesão do dia da realização da biópsia.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUAP-UFF, CAAE: 79887617.9.0000.5243.

4.2 AVALIAÇÃO DA ÁREA E GRAVIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA (GTASI)

Para o cálculo do Índice de Extensão e Gravidade da Língua Geográfica (GTASI), a autora da pesquisa e sua orientadora, avaliaram fotografias de lesões de língua geográfica, realizadas na data da biópsia e armazenadas online através do Sistema Informatizado de Dados e Imagens (SISPATO), do HUAP-UFF. Neste índice, a língua é dividida em quatro áreas principais: dorso (d), bordas (b), ventre (v) e ápice (a), que correspondem a 40%, 30%, 20% e 10% da área total da língua, respectivamente (FIG.4).

Figura 4 – Esquema representativo da divisão da língua



Fonte: O próprio autor. A: dorso equivale a 40% da superfície da língua; bordas (amarelo) equivalem a 30%; Ápice (azul) equivale a 10%. B: ventre (laranja) equivale a 20%.

A partir destas quatro principais áreas de acometimento da língua geográfica, estima-se um valor numérico para a extensão, onde 0 = nenhum envolvimento; 1 = <10%; 2 = 10% < 30%; 3 = 30% < 50%; 4 = 50% < 70%; 5 = 70% < 90%; e 6 = 90% e 100%. Em relação ao eritema (E) são aplicados os seguintes valores: 0 = ausência de eritema, 1 = eritema leve, 2 = eritema moderado, 3 = eritema marcante, 4 = eritema severo. Para o halo branco (HB), 0 = ausência de halo, 1 = halo branco fino, 2 = halo branco moderado, 3 = halo branco espesso e 4 = halo branco muito espesso. Já para a língua fissurada (LF), é levada em consideração a ausência ou presença de fissuras

no interior da lesão da língua geográfica, ou seja, 0 = ausência de fissuras e 1 = presença de fissuras.

Para obtenção da classificação, as pontuações provenientes dos quesitos clínicos são somadas e, em seguida, multiplicadas pelas porcentagens respectivas das áreas envolvidas (dorso, ápice, bordas e ventre) e posteriormente pelo escore de extensão (A_d , A_b , A_a , A_v). Por fim, os resultados provenientes das quatro áreas da língua, são somados para obtenção da pontuação final. As fórmulas podem ser escritas da seguinte forma:

$$\begin{array}{c} \boxed{\text{Dorso}} \\ \text{Gravidade} = 0.4 (LF_d + E_d + HB_d). A_d + \end{array} \quad \begin{array}{c} \boxed{\text{Bordas}} \\ \text{Gravidade} = 0.3 (LF_b + E_b + HB_b). A_b \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \boxed{\text{Ápice}} \\ \text{Gravidade} = 0.1 (LF_a + E_a + HB_a). A_a + \end{array} \quad \begin{array}{c} \boxed{\text{Ventre}} \\ \text{Gravidade} = 0.2 (LF_v + E_v + HB_v). A_v \end{array}$$

A soma dos valores resulta no escore de gravidade da língua geográfica: leve (<7); moderado (7-12) e severo (≥ 12).

4.3 COLETA DOS DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Método de investigação através do levantamento de informações das fichas de atendimento dos participantes com diagnóstico clínico e histopatológico de língua geográfica, que compareceram ao Ambulatório de Diagnóstico Oral do HUAP-UFF, no período entre agosto de 2010 e agosto de 2015. Os dados demográficos e clínicos extraídos corresponderam a: sexo, cor, idade, existência de doenças sistêmicas, presença de hábitos viciosos e ocorrência prévia de lesão oral.

Na época do atendimento, a classificação da cor de pele foi branca, parda e preta. Em relação aos hábitos viciosos, foram considerados tabagistas, etilistas e tabagistas/etilistas os pacientes que apresentavam um desses hábitos, ainda que de forma social, durante a primeira avaliação.

Em relação ao exame estomatológico foram compilados os dados descritos na data do exame físico intraoral, previamente realizado por um estomatologista, utilizando luz artificial. Toda boca foi examinada na seguinte sequência: vermelhão de lábio superior e inferior, mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal direita e

esquerda, soalho, ventre, dorso e bordas laterais de língua, gengiva, rebordo alveolar, palato duro e palato mole.

A língua geográfica foi diagnosticada clinicamente a partir da presença de atrofia das papilas filiformes, formando áreas eritematosas, frequentemente, circundadas por borda esbranquiçada e discretamente elevada (FIG.5). Todas as lesões de língua geográfica foram documentadas por captura digital, através de uma máquina fotográfica (D 60 Nikon®), assim como foram detalhadamente descritas, em relação a quantidade, localização, espessura do halo branco, presença de migração e sintomas.

Figura 5 - Características clínicas frequentes da língua geográfica



Fonte: O próprio autor

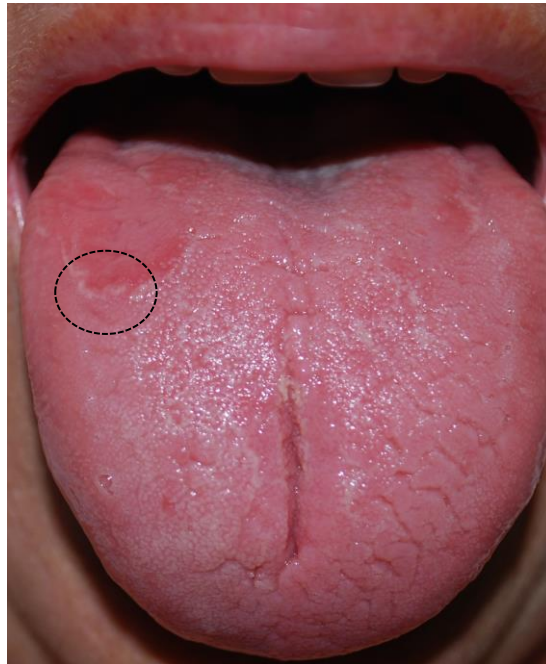
Todos os dados e informações foram incluídos no banco de dados e imagens criado especialmente para este estudo.

4.4 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

O material avaliado foi proveniente do arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do HUAP-UFF, onde, todo o tecido oriundo das biópsias de língua geográfica, no período entre agosto de 2010 e agosto de 2015, foi processado e analisado.

Os participantes com língua geográfica foram submetidos à biópsia incisional da lesão com punch de 5 mm. A biópsia foi realizada abrangendo as três áreas presentes nesta lesão: periférica, branca e central (FIG.6).

Figura 6 – Área de seleção da biópsia incisional de língua geográfica.



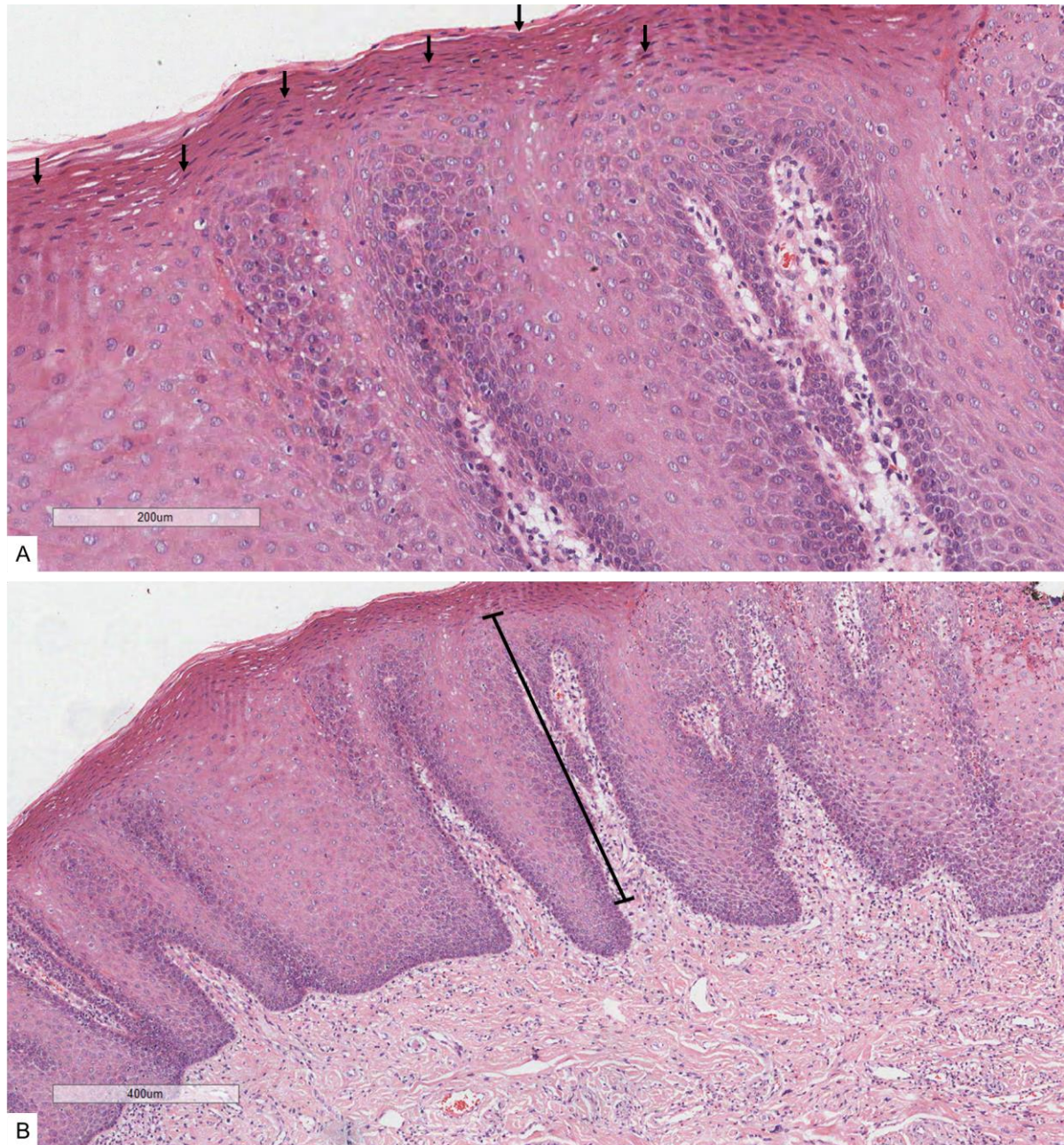
Fonte: O próprio autor

O material obtido foi fixado em formol a 10% tamponado e submetido à coloração pela Hematoxilina-Eosina. Todas as lâminas histopatológicas foram digitalizadas em 40x através scanner de ultra resolução *ScanScope™* (*Aperio Technologies*, Califórnia, EUA) e reavaliadas, pela autora da pesquisa, por meio do programa *ImageScope* (*Aperio Technologies*, Califórnia, EUA).

A análise histopatológica teve como finalidade a descrição minuciosa e qualitativa (presença ou ausência) das principais características histopatológicas da língua geográfica.

- Paraceratose, processo de ceratinização, caracterizado pela persistência de células nucleadas na camada córnea (FIG.7 - A).²³
- Acantose, definida como um aumento da espessura epitelial, devido ao espessamento da camada espinhosa (FIG.7 - B).²³

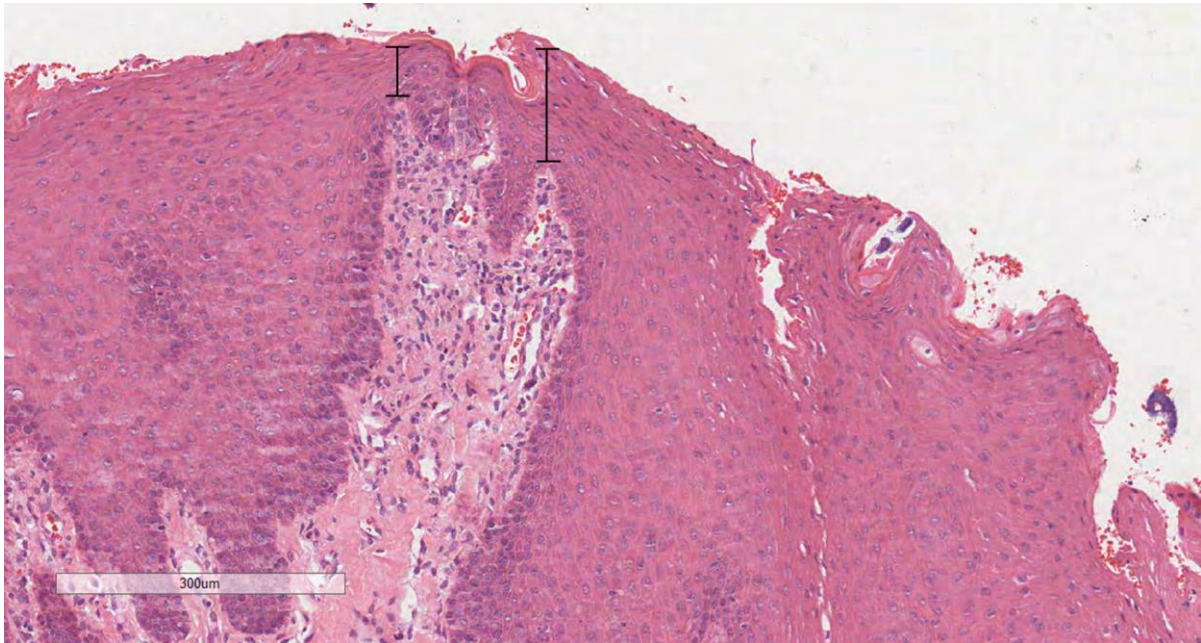
Figura 7 – Fotomicrografia ilustrando a paraceratose e acantose



Fonte: O próprio autor. A (setas pretas): presença de células nucleadas na camada córnea. B (linha preta): aumento da espessura epitelial

- Hipotrofia suprapapilar, caracterizada pela diminuição da espessura epitelial que recobre a extremidade das papilas conjuntivas, pela redução do número de células (FIG.8).²³

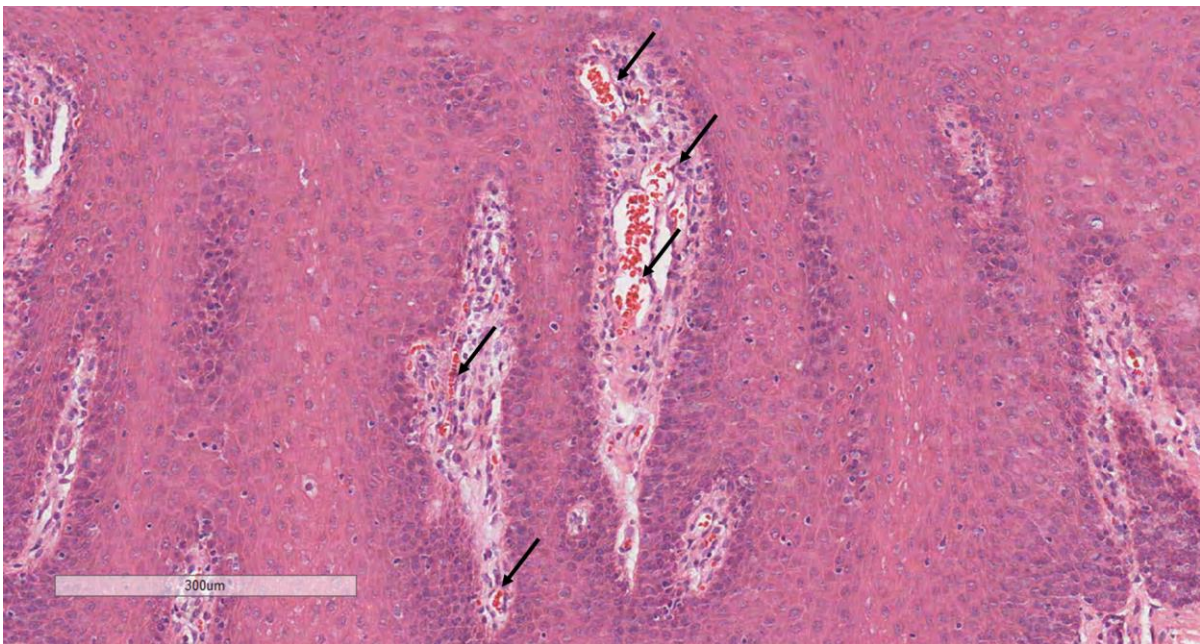
Figura 8 – Fotomicrografia ilustrando a hipotrofia suprapapilar



Fonte: O próprio autor

- Ectasia vascular papilar, caracterizada pela dilatação dos vasos sanguíneos na papila conjuntiva (FIG.9).²³

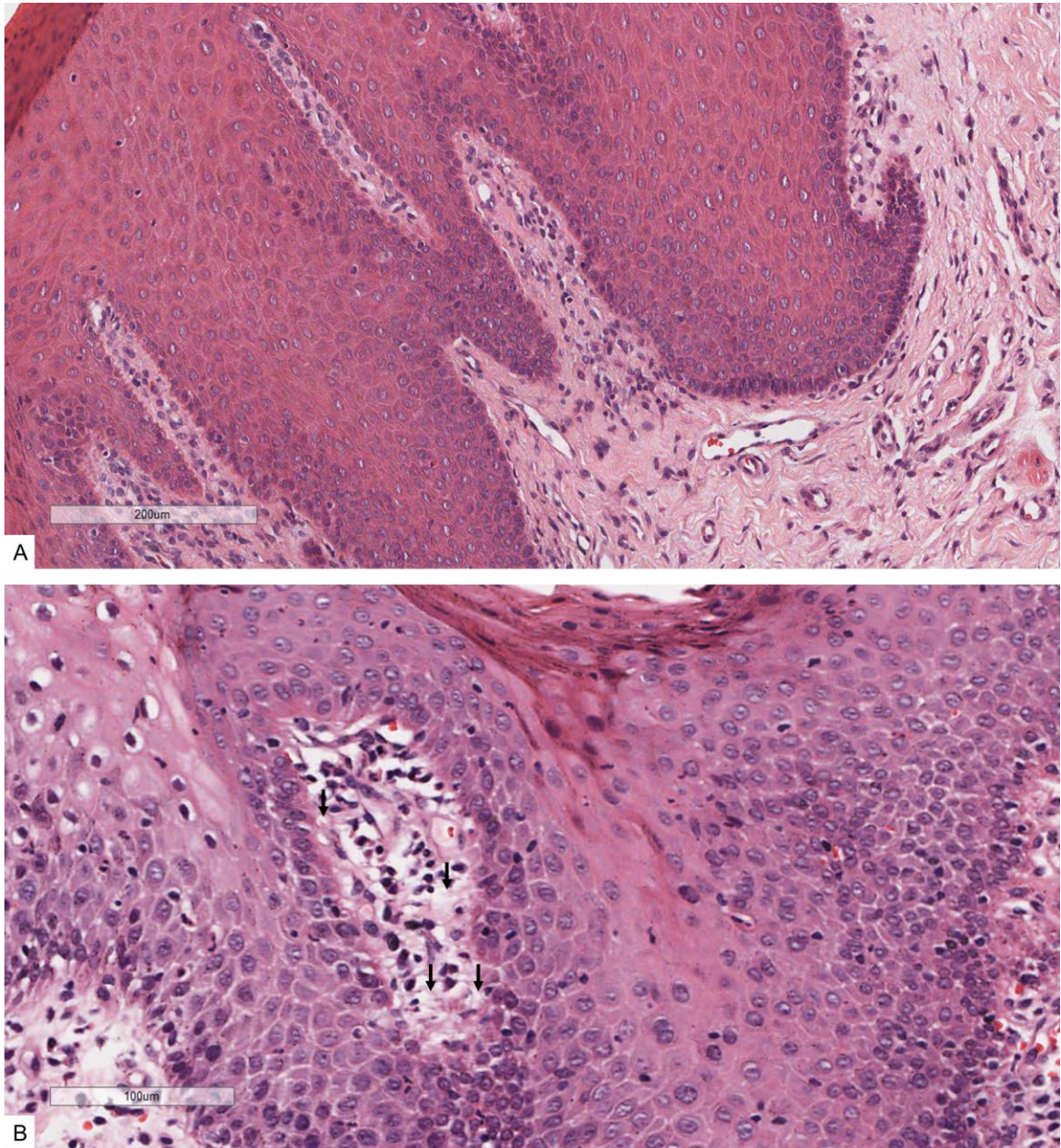
Figura 9 – Fotomicrografia ilustrando área de ectasia vascular



Fonte: O próprio autor

- Edema das papilas, definido com acúmulo de líquido intersticial nas papilas conjuntivas (FIG.10).¹⁹

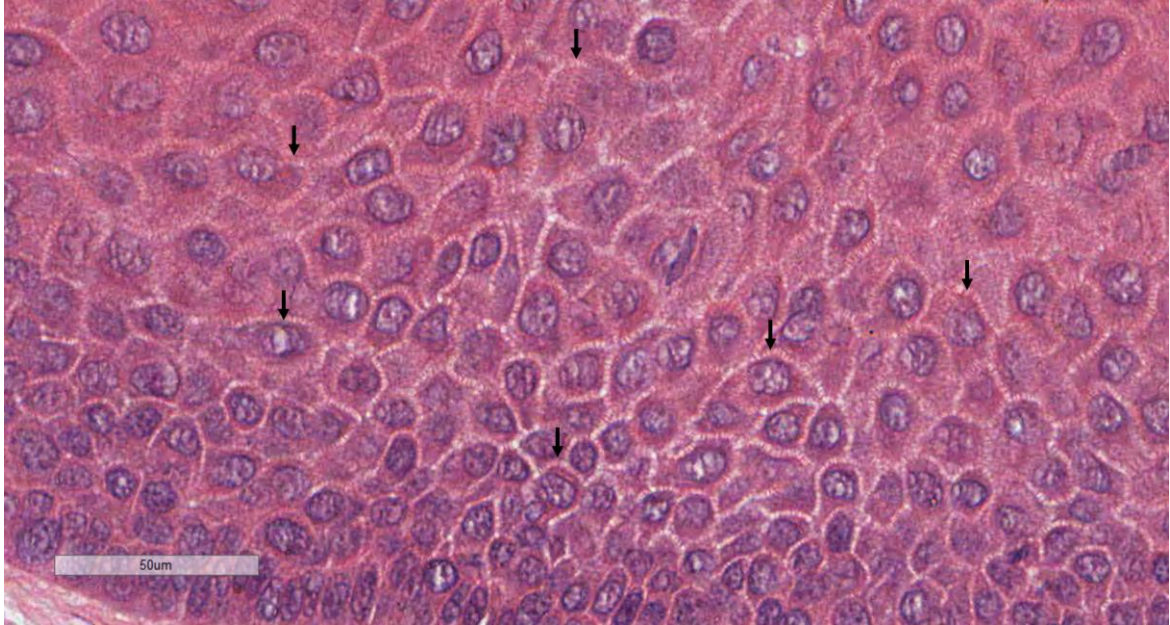
Figura 10 – Fotomicrografias ilustrando ausência e presença de edema de papilas



Fonte: O próprio autor. A: ausência de edema das papilas conjuntivas. B (setas pretas): presença de edema das papilas conjuntivas (setas pretas)

- Espongiose, caracterizada por edema intercelular entre os ceratinócitos da camada espinhosa, podendo evoluir para formação de vesículas (FIG.11).²⁴

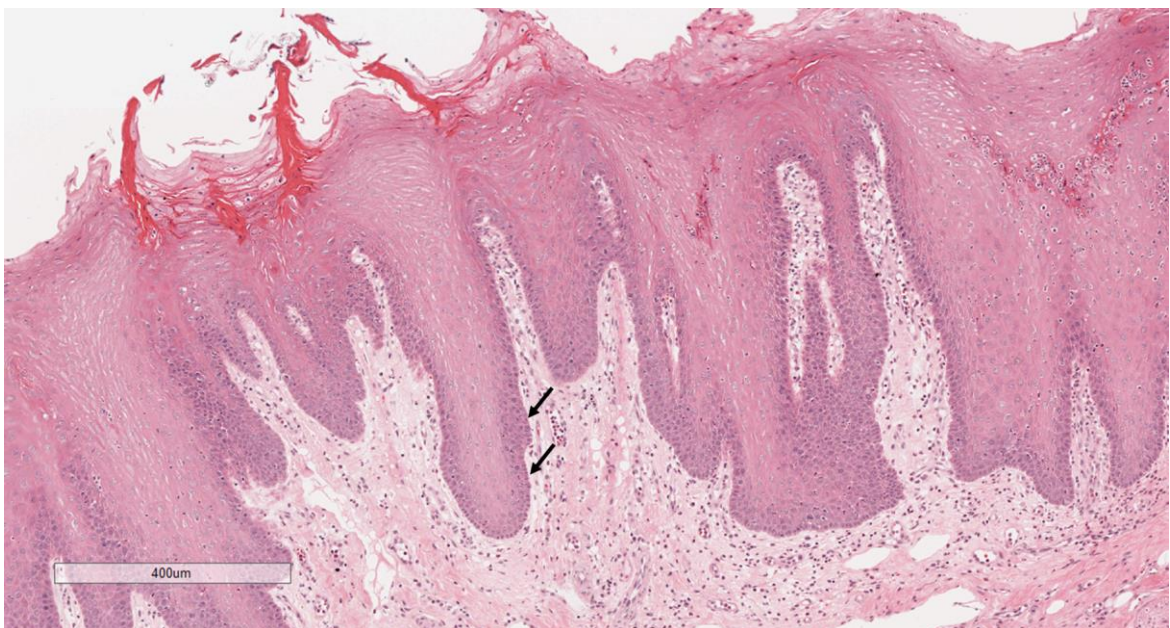
Figura 11 – Fotomicrografia ilustrando espongiose



Fonte: O próprio autor

- Cristas Epiteliais Claviformes, descritas como o alargamento dos cones epiteliais, gerando um aspecto em clava (FIG.12).²⁵

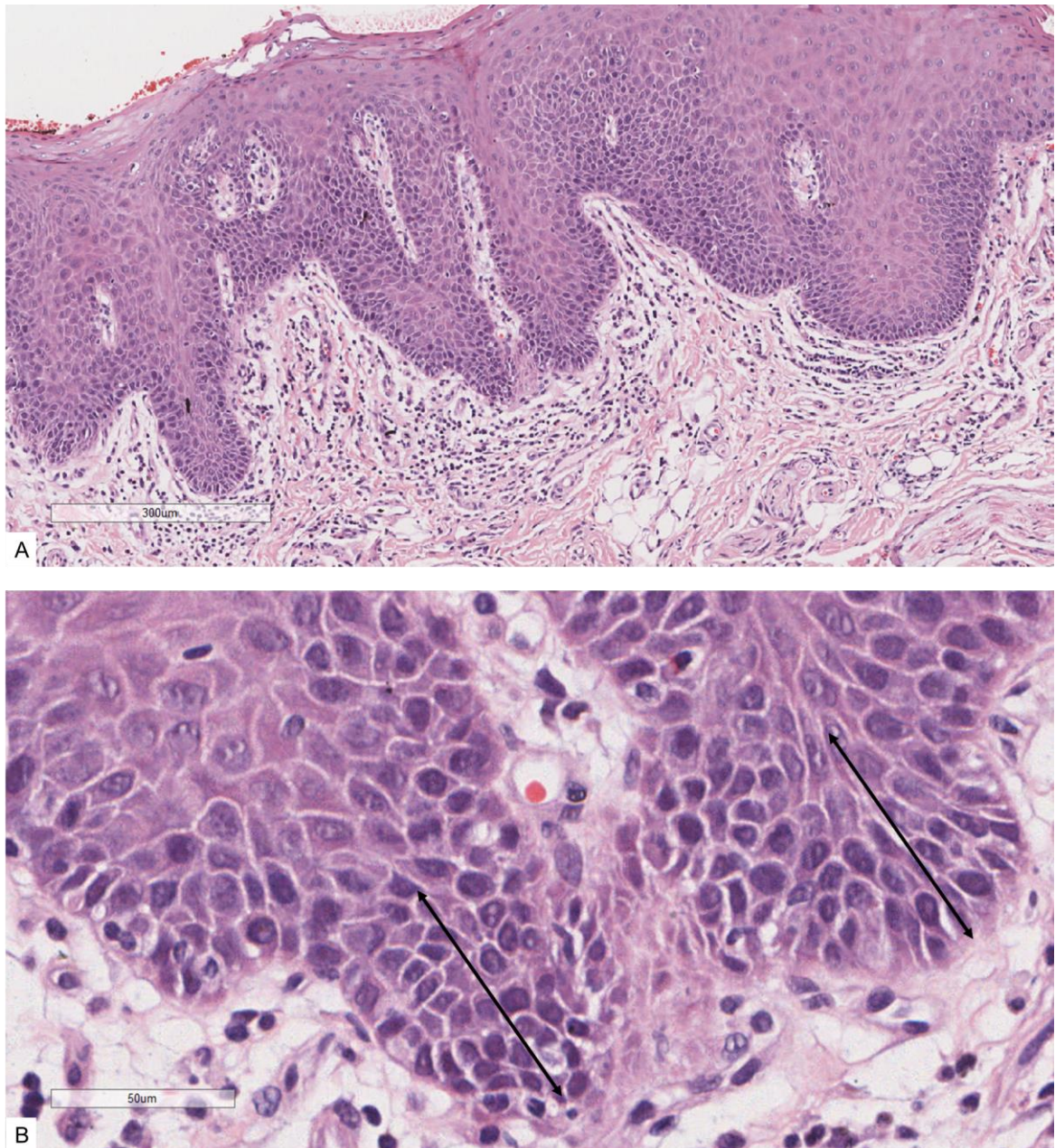
Figura 12 – Fotomicrografia ilustrando crista epitelial claviforme



Fonte: O próprio autor

- Hiperplasia da camada basal, caracterizada pelo aumento do número de células desta camada, sendo considerada a partir da formação de três camadas celulares (FIG.13).²⁷

Figura 13 – Fotomicrografia ilustrando hiperplasia da camada basal



Fonte: O próprio autor. A: hiperplasia da camada basal em aumento de 8x. B (linha com seta preta): hiperplasia da camada basal em aumento de 40x

- Fusão das cristas epiteliais, caracterizada pela união destas cristas (FIG.14).²⁶

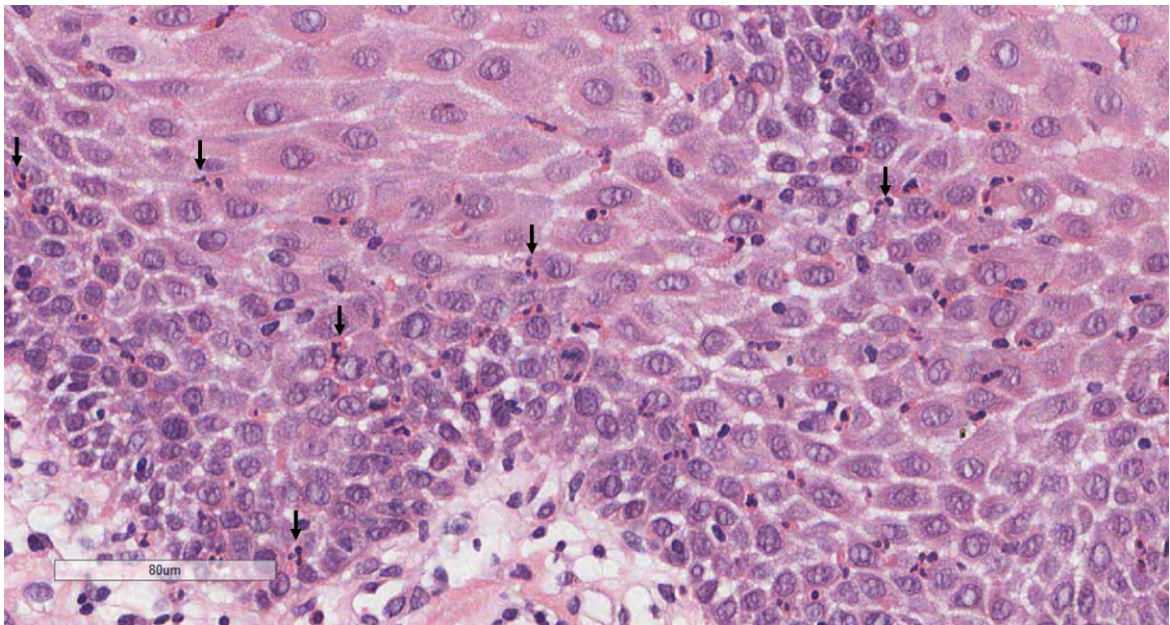
Figura 14 – Fotomicrografia ilustrando fusão de cristas epiteliais



Fonte: O próprio autor

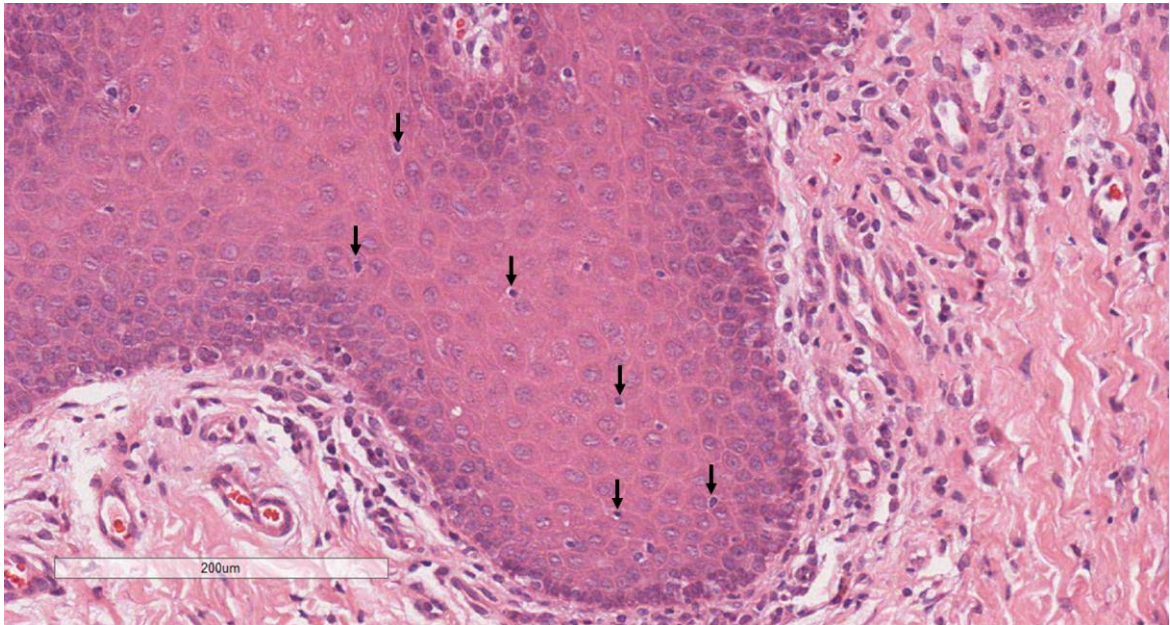
- Exocitose, que se refere à presença de células inflamatórias, polimorfonucleares (FIG.15) e/ou mononucleares (FIG.16), no epitélio.²⁶

Figura 15 – Fotomicrografia ilustrando exocitose de células polimorfonucleares



Fonte: O próprio autor

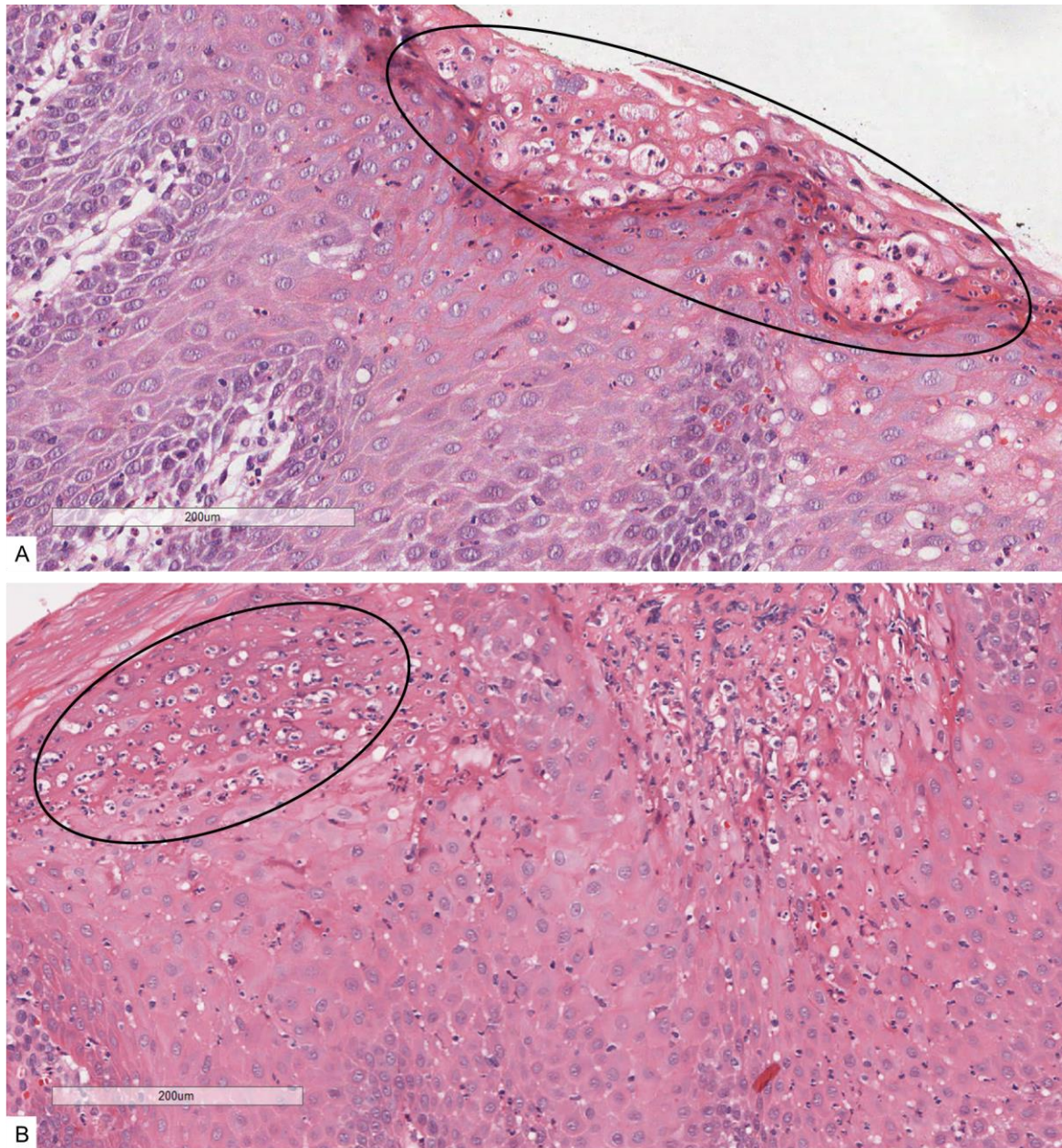
Figura 16 – Fotomicrografias ilustrando exocitose de células mononucleares



Fonte: O próprio autor

- Microabscesso de Munro e Pústula de Kogoj, caracterizados pela coleção de neutrófilos, que formam espaços claros e bem delimitados entre os ceratinócitos, com pelo menos três neutrófilos em seu interior. Quando a coleção está localizada na camada córnea, é denominada microabscesso de Munro e na camada espinhosa, pústula de Kogoj (FIG.17).^{19,38}

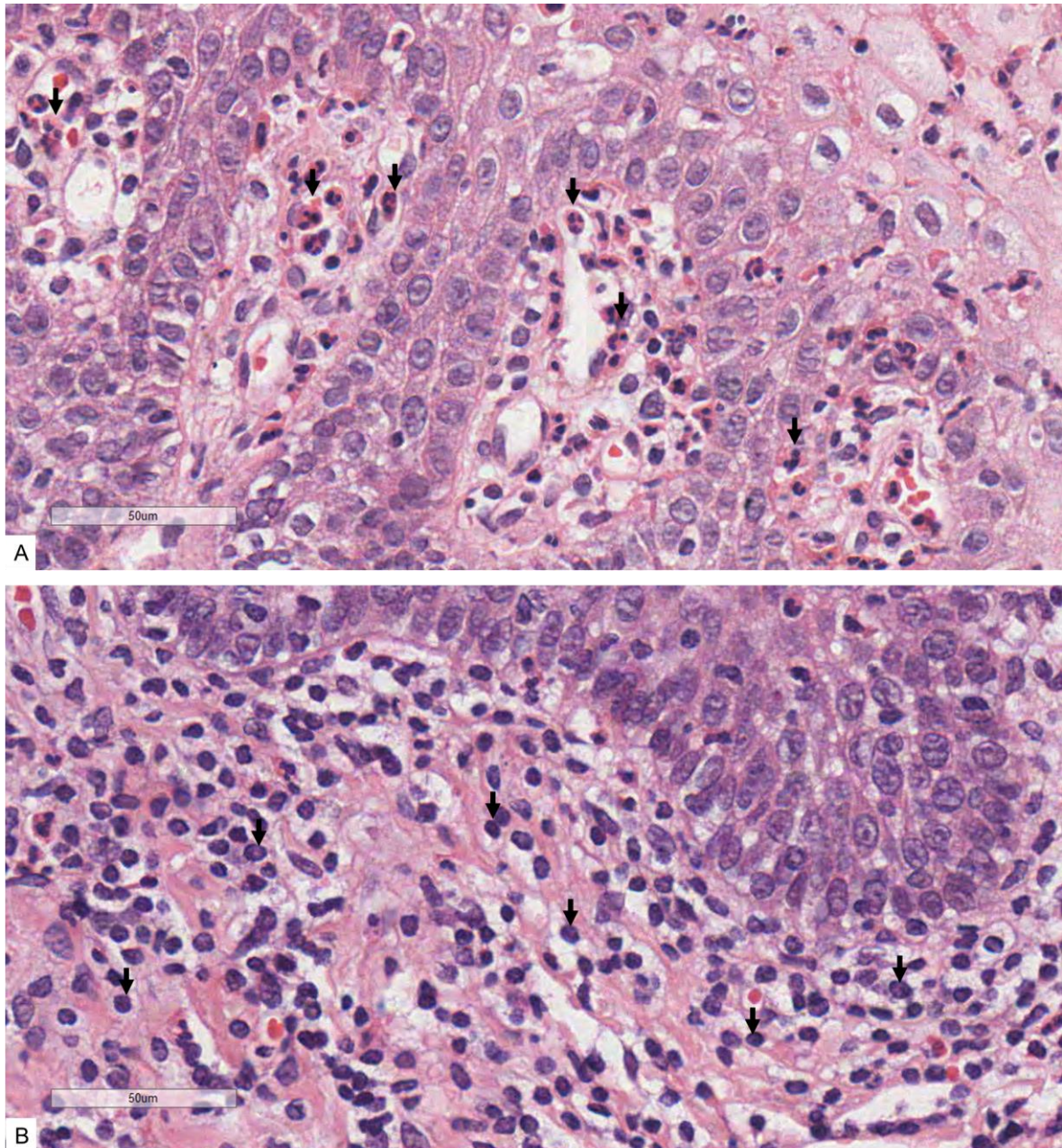
Figura 17 – Fotomicrografias ilustrando microabscesso de Munro e pústula de Kogoj



Fonte: O próprio autor. A: Microabscesso de Munro. B: Pústula de Kogoj.

- Infiltrado inflamatório, caracterizado por um conjunto de células inflamatórias no tecido conjuntivo, que pode ser constituído por células polimorfonucleares (inflamação aguda), mononucleares (inflamação crônica) ou ambas (inflamação mista) (FIG.18).^{19,23}

Figura 18 – Fotomicrografias ilustrando infiltrado inflamatório constituído principalmente por polimorfonucleares e mononucleares

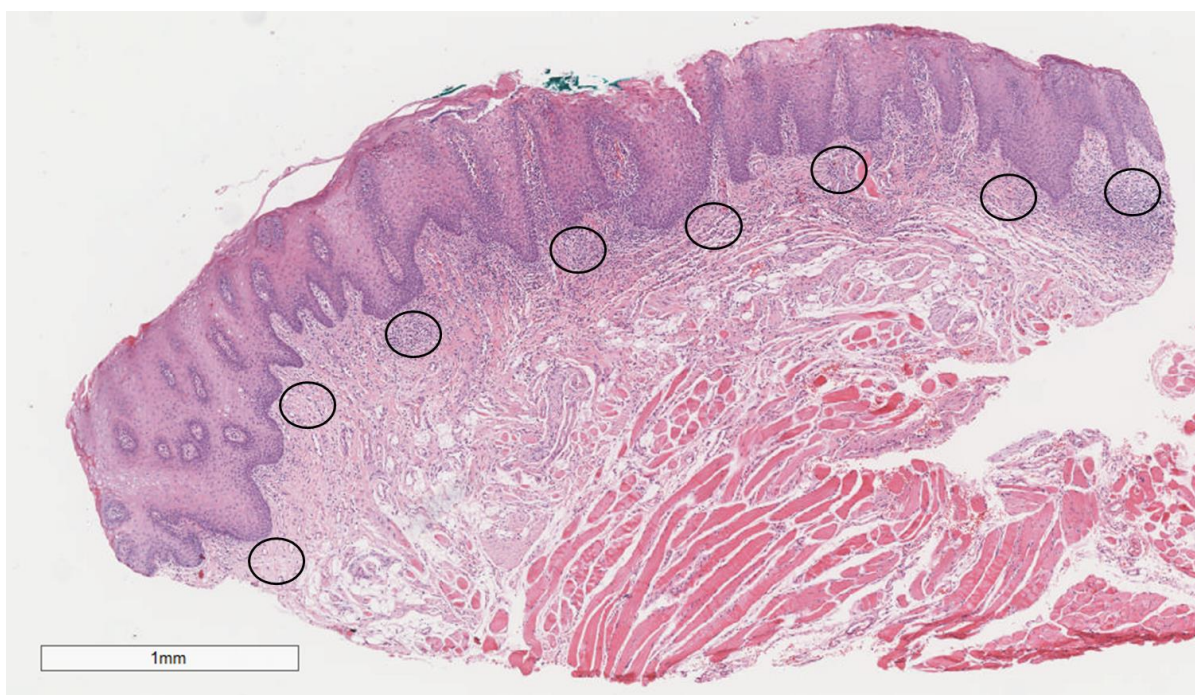


Fonte: O próprio autor. A (setas pretas): células polimorfonucleares. B (setas pretas): células mononucleares (setas pretas). Fonte: O próprio autor

Para classificação da intensidade inflamatória foi utilizado um protocolo adaptado dos métodos descritos nas teses de Andrade (2012)³⁰ e Picciani (2015)¹⁹. Primeiramente, baseado no protocolo de Andrade (2012)³⁰, foram selecionadas através do programa *ImageScope* (*Aperio Technologies*, Califórnia, EUA), no aumento de 2x, utilizando um círculo de um centímetro de diâmetro, oito áreas imediatamente subepiteliais, não equidistantes e aleatórias, consideradas com quantidade celular

adequada para análise. Como a língua geográfica apresenta caráter inflamatório crônico, além da inflamação ativa, a destruição tissular e tentativa de reparação dos danos também estão presentes na área de lesão e assim, diversas células como fibroblastos, células endoteliais e hemácias podem ser encontradas no local. Apesar disso, a seleção objetivou incluir diferentes regiões do fragmento, que apresentassem predominantemente células inflamatórias mono e polimorfonucleares, para que outras células não interferissem de forma significativa no resultado da análise (FIG. 19).

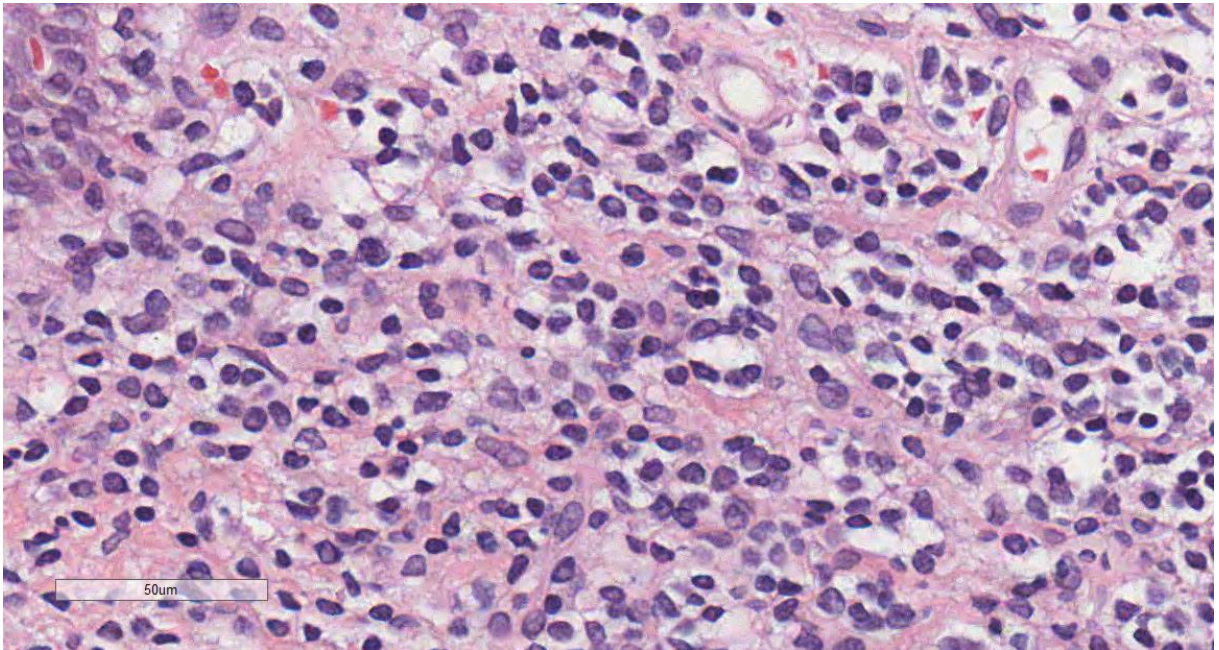
Figura 19 – Fotomicrografia ilustrando seleção de oito áreas para análise da intensidade do infiltrado inflamatório (aumento de 2x)



Fonte: O próprio autor

Posteriormente, cada área selecionada foi individualmente ampliada para o aumento de 40x e então, realizada a captura da imagem na região central do círculo, com o auxílio da ferramenta “Snapshot” (FIG. 20). A imagem capturada foi salva no formato TIFF e armazenada no banco de dados e imagens elaborado para este estudo.

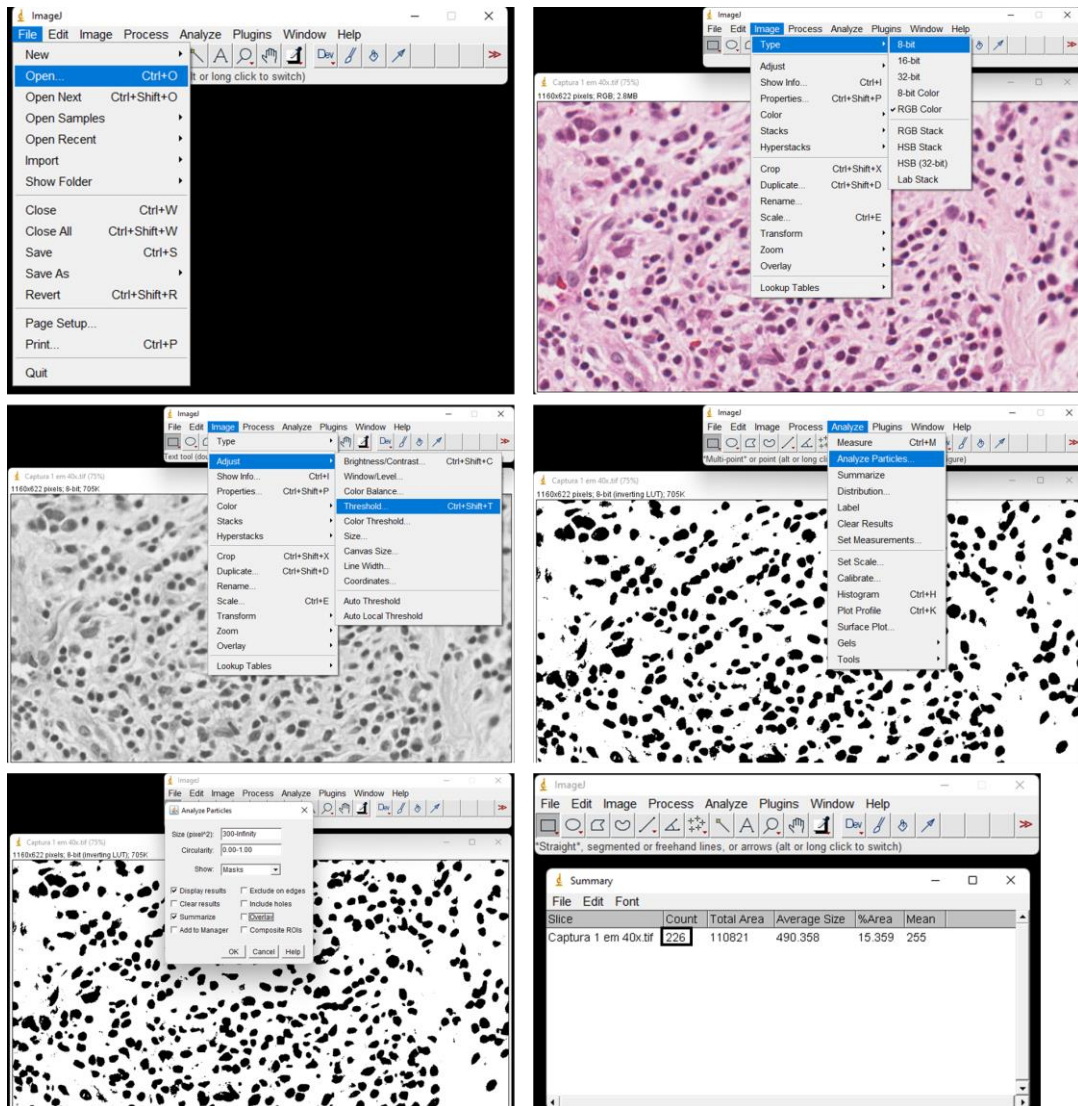
Figura 20 – Fotomicrografia ilustrando uma área selecionada para análise da intensidade do infiltrado inflamatório em aumento de 40x



Fonte: O próprio autor

Em seguida, para realizar a contagem das células de cada área, a imagem capturada e salva foi aberta através do software NIH ImageJ e convertida para 8-bit e tons de preto e branco, para posterior análise e contagem (Fig. 21).

Figura 21 – Sequência do tratamento da imagem através do software NIH ImageJ para a contagem das células inflamatórias



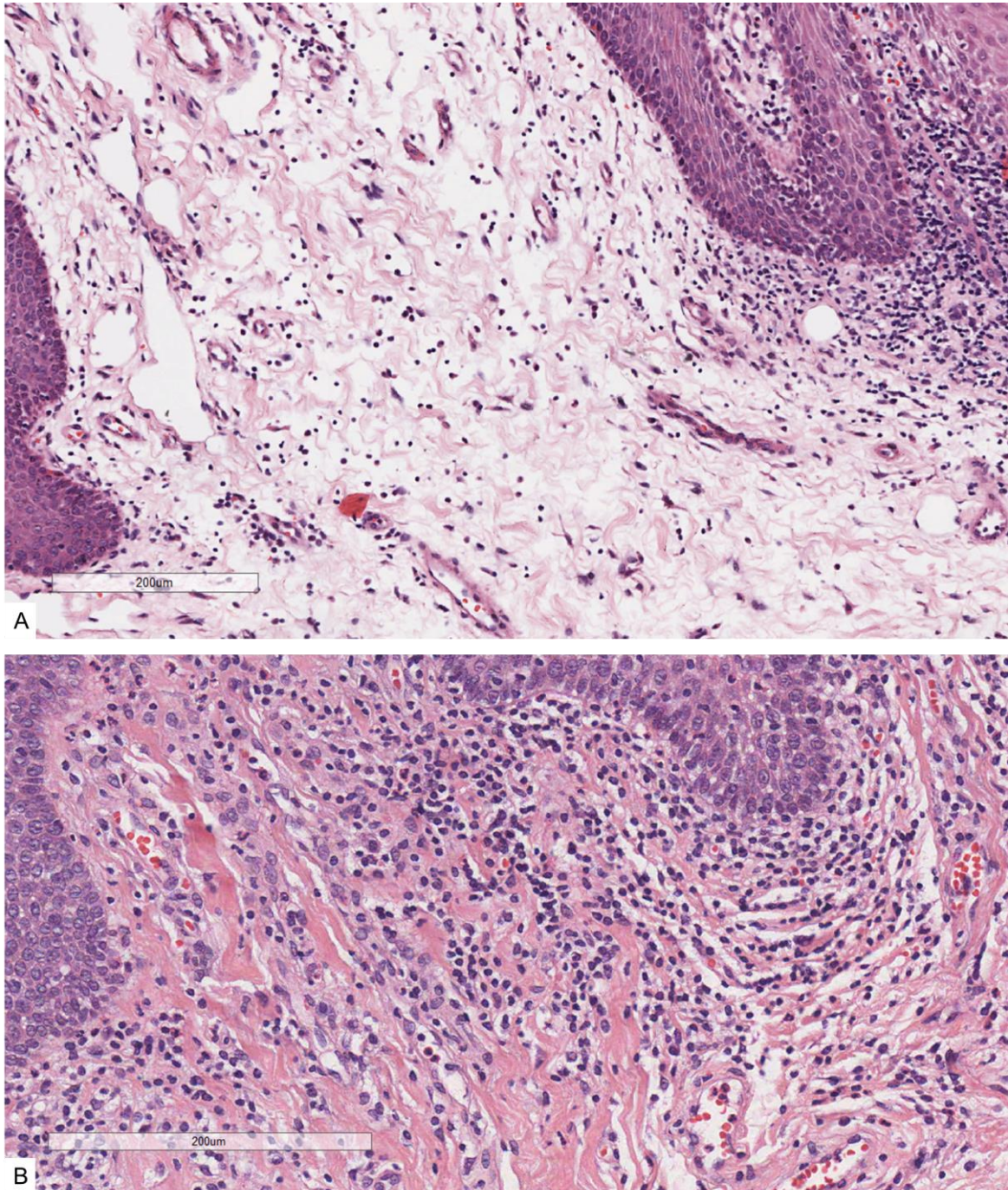
Fonte: O próprio autor

O resultado foi representado pela média aritmética do número de células encontradas em cada participante. A classificação da intensidade inflamatória segue a proposta por Picciani (2015)¹⁹, sendo considerado como infiltrado leve quando a média da contagem for de até 120 células; de 121 células a 240 células, infiltrado moderado e acima de 240 células, infiltrado intenso.

- Classificação do tecido conjuntivo propriamente em frouxo ou denso. O tecido conjuntivo frouxo apresenta-se com grande quantidade de fibroblastos e menor quantidade de fibras colágenas, gerando um aspecto

rosa pálido.²⁷ Já o tecido conjuntivo denso apresenta maior número de fibras colágenas, conferindo um aspecto rosa intenso (FIG.22).²⁷

Figura 22 – Fotomicrografias ilustrando tecido conjuntivo frouxo e denso



Fonte: O próprio autor. A: Tecido conjuntivo frouxo. B: Tecido conjuntivo denso.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

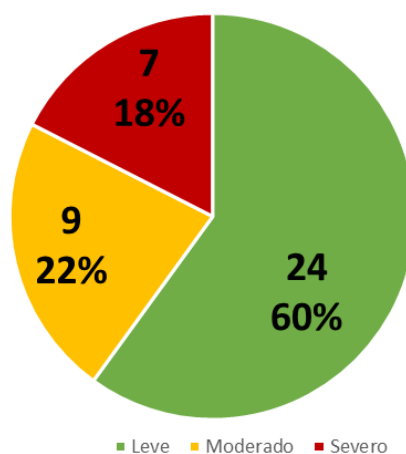
Todos os testes estatísticos empregados no presente estudo foram realizados utilizando o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 22.0 e tiveram como objetivo a descrição, cruzamento e comparação dos dados encontrados nos exames histopatológicos e clínicos. A descrição estatística das variáveis estudadas será realizada por meio de proporções (quando as variáveis forem categóricas) e de médias, desvios padrões, valores mínimo-máximo, moda e medianas (quando as variáveis foram numéricas). Para avaliação da diferença entre duas ou mais variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. As diferenças entre as médias da idade foram avaliadas entre os grupos através do teste t de Student. Para dados que não se comportarem, segundo uma distribuição normal, os grupos foram coletivamente comparados pelo teste de Mann-Whitney. Para avaliação da intensidade da relação entre variáveis, sem distribuição normal, foi realizada a correlação de Spearman. O coeficiente ρ de Spearman varia entre -1 e 1, quanto mais próximo estiver destes extremos, maior será a associação entre as variáveis. Sendo que o nível de significância estatística estabelecido para todas as análises foi de 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 ÁREA DE ACOMETIMENTO E GRAU DE SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA

A amostra foi constituída por 40 participantes com língua geográfica, que foram distribuídos em função do grau de extensão e severidade clínica da língua geográfica, calculado através do GTASI. Destes, 60% (24 participantes) foram classificados como leve, 22% (nove participantes) moderado e 18% (sete participantes) como severo (GRAF.1).

Gráfico 1 – Distribuição da amostra de acordo com o grau de extensão e severidade clínica da língua geográfica



5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

O sexo feminino foi prevalente no grau leve com 15 participantes (62,5%) e severo com cinco participantes (71,5%) e o masculino no moderado com seis participantes (66,5%) (TAB.1). A cor de pele branca foi predominante no grau moderado com sete participantes (78%) e severo com quatro participantes (57%), enquanto a parda no leve com 14 participantes (58,5%) (TAB.1). A idade dos participantes variou de 18 a 85 anos, com média de 56 anos para o grau leve, 47 anos no moderado e 56 no severo (TAB.1). Não houve diferença estatística significativa entre os grupos (TAB.1).

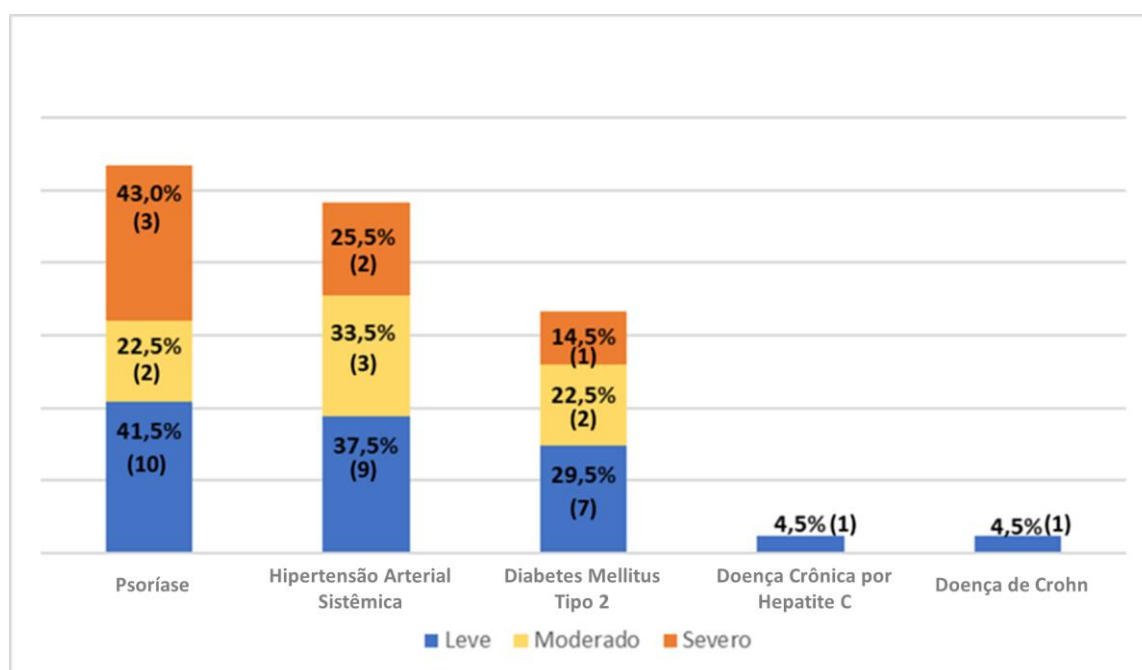
Dos 40 participantes avaliados, 25 participantes (62,5%) apresentou alguma doença sistêmica, sendo que cada participante poderia apresentar mais de uma doença, constituindo 41 diagnósticos (TAB.1). A psoríase e hipertensão arterial sistêmica foram as doenças mais prevalentes em todos os grupos (GRAF.2).

Os hábitos viciosos estavam presentes em 14 casos (35%), sendo quatro (17%) de etilismo no grau leve, um (11%) no moderado e um (14,5%) no severo, além de quatro casos (17%) de tabagismo no grau leve e dois (22,5%) no moderado. A associação entre os hábitos viciosos esteve presente em um (4,5%) caso no grau leve e um (14,5%) no severo (TAB.1) (GRAF.3).

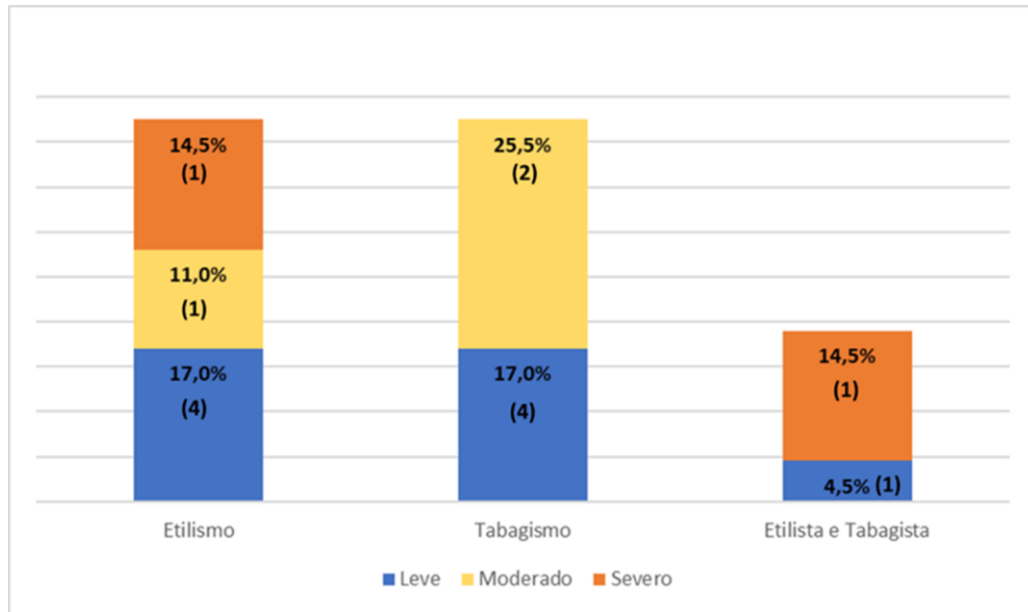
Tabela 1 – Distribuição da amostra de acordo com o perfil sociodemográfico e clínico

Variável		Grau de extensão e severidade clínica da língua geográfica						Total		p
		Leve		Moderado		Severo				
		n = 24	% = 100	n = 9	% = 100	n = 7	% = 100	n = 40	% = 100	
Sexo*	Masculino	9	37,5	6	67	2	28,5	17	42,5	0,228
	Feminino	15	62,5	3	33	5	71,5	23	57,5	
Cor de Pele*	Branca	10	41,5	7	78	4	57	21	52,5	0,174
	Parda	14	58,5	2	22	3	43	19	47,5	
Idade**	Mínima-Máxima	23 - 85		18 - 74		32 - 80		-		0,405
	Média	56 (dp = 18)		47 (dp = 17)		56 (dp = 16)		-		
	Mediana	58,5		42		56		-		
Doença Sistêmica*	Presente	17	71	4	44,5	4	57	25	62,5	0,359
	Ausente	7	29	5	55,5	3	43	15	37,5	
Hábitos Viciosos*	Presente	9	37,5	3	33	2	28,5	14	35	0,903
	Ausente	15	62,5	6	67	5	71,5	26	65	
Alterações Oraís*	Presente	18	75	9	100	7	100	34	85	0,095
	Ausente	6	25	0	-	0	-	6	15	

*Teste Exato de Fisher. **Teste t de Student

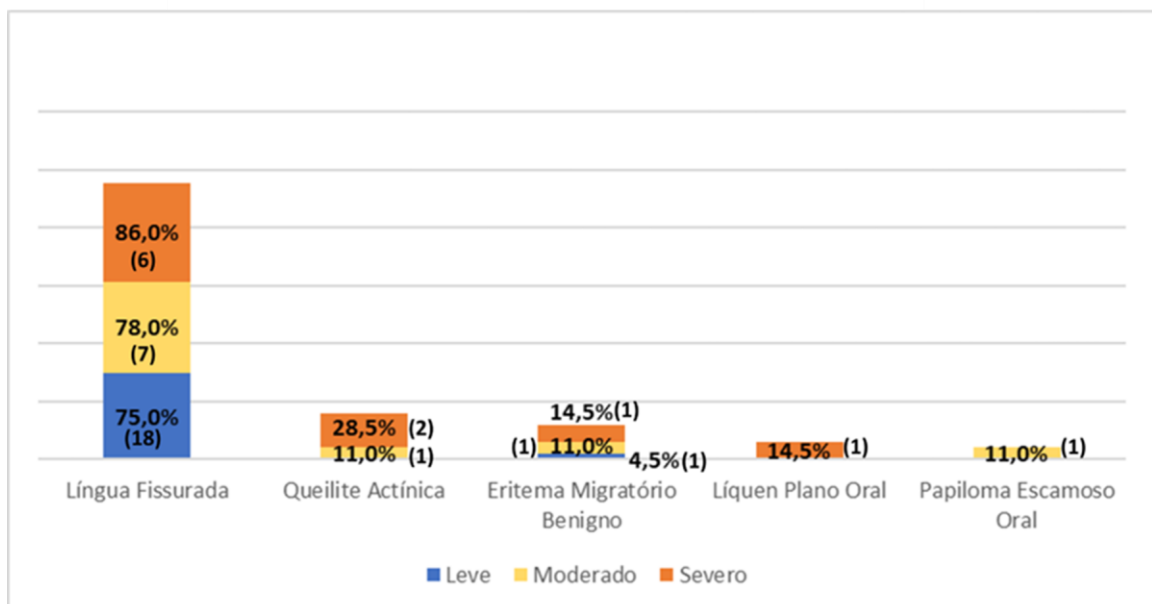
Gráfico 2 – Distribuição da amostra de acordo com as doenças sistêmicas*

*Cada participante poderia apresentar mais de uma doença sistêmica

Gráfico 3 – Distribuição da amostra de acordo com os hábitos viciosos

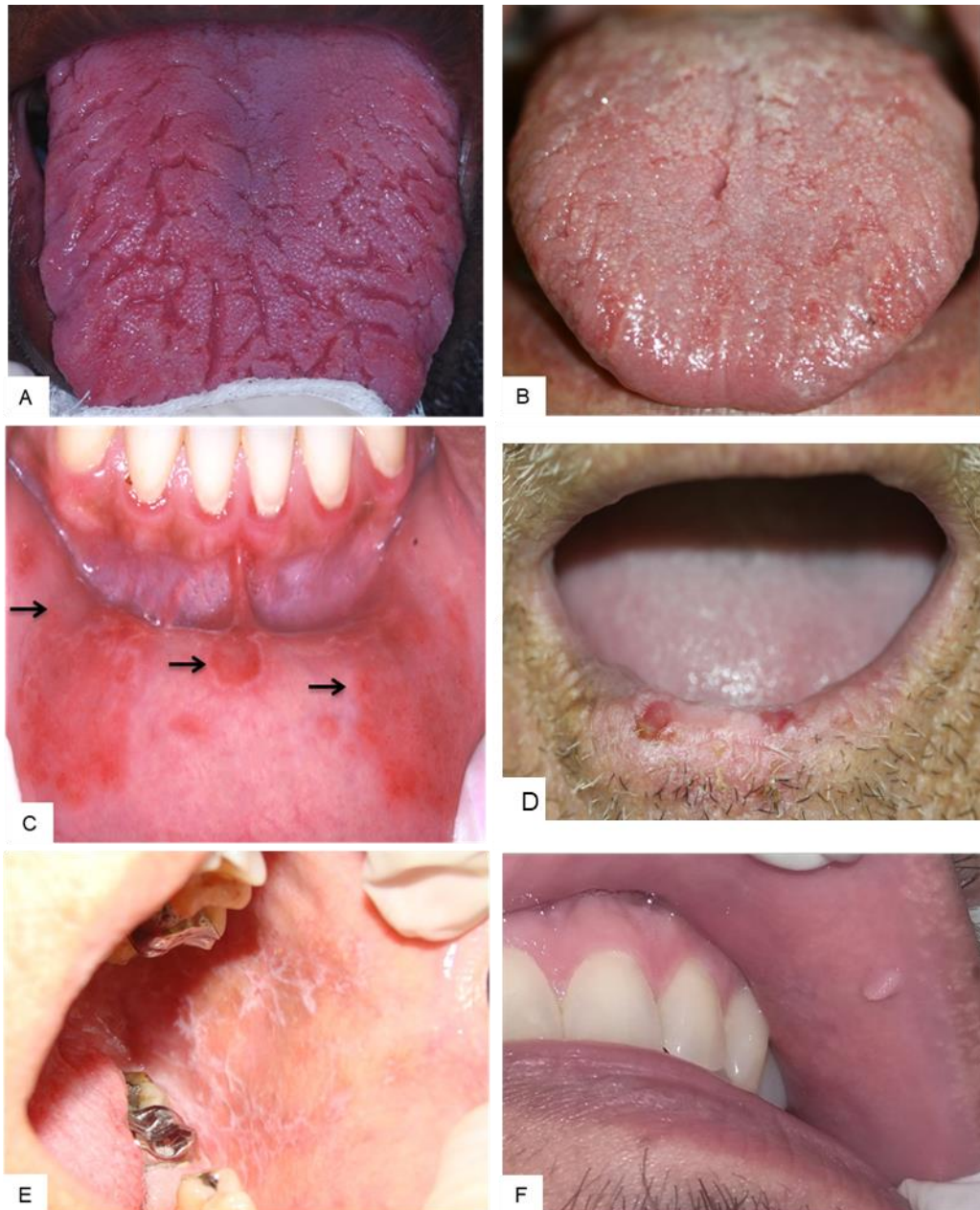
5.3 ALTERAÇÕES ORAIS

Através do exame físico intraoral, foram diagnosticadas outras lesões orais, além da língua geográfica, sendo a língua fissurada a mais frequente, observada em 18 casos (75%) no grau leve, sete (78%) no moderado e seis (86%) no severo (GRAF.4) (FIG.23).

Gráfico 4 – Distribuição da amostra de acordo com as alterações orais*

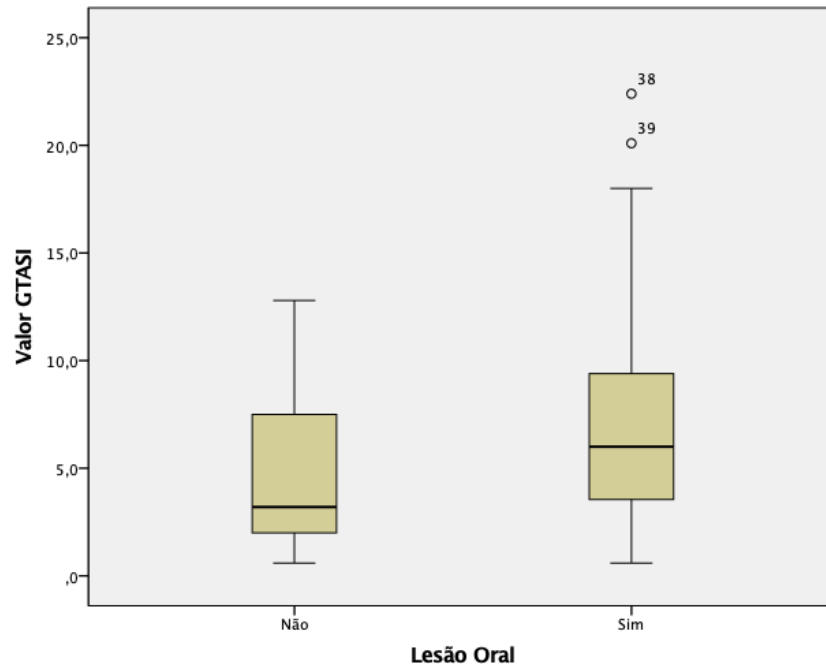
*Cada participante poderia apresentar mais de uma alteração oral

Figura 23 – Alterações orais observadas na amostra



A e B. Língua fissurada. C. Eritema migratório benigno. D. Queilite actínica. E. Líquen plano oral. F. Papiloma escamoso oral. Fonte: Ambulatório de Diagnóstico Oral HUAP-UFF

Ao analisar o GTASI como uma variável numérica e considerando que acima de sete pontos o grau de extensão e severidade clínica da língua geográfica é superior a leve, observam-se algumas particularidades, como a correlação entre a presença de lesão oral e o aumento do valor do grau de extensão e severidade clínica GTASI ($p=0,157$) (GRAF. 5).

Gráfico 5 – Correlação entre a presença de lesão oral e o valor do GTASI

5.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

O exame histopatológico foi realizado previamente nos 40 participantes e as lâminas histopatológicas foram reavaliadas pela autora da pesquisa. Na distribuição dos principais aspectos histopatológicos foi verificada presença de: paraceratose, acantose, espongirose, hiperplasia da camada basal e exocitose mononuclear em todos os casos. A exocitose polimorfonuclear foi observada em todos os casos de grau moderado e severo, a hipotrofia suprapapilar foi predominante no grau leve e a fusão das cristas epiteliais observada em todos os casos de grau moderado e severo; microabscesso de Munro em todos os casos de grau severo ($p=0,072$); cristas epiteliais claviformes em 17 (71%) do grau leve e pústula de Kogoj ($p= 0,013$) em todos os casos de grau severo. O edema das papilas conjuntivas foi observado em todos os casos de grau moderado e severo e a ectasia vascular papilar ($p=0,066$) em todos os casos de grau moderado. O infiltrado inflamatório crônico foi predominante, estando presente em todos os casos de grau moderado e severo e o misto em apenas três (12%) de grau leve. O tecido conjuntivo denso foi prevalente, sendo encontrado em 13 (54%) casos com grau leve, oito (89%) no moderado e seis (86%) no severo (TAB.2). Em relação a intensidade do infiltrado inflamatório, a categoria leve foi

predominante estando presente em 20 (83%) casos de grau leve e quatro (57%) do moderado, enquanto a categoria moderada foi prevalente no grau moderado, sendo encontrada em seis (67%) casos. Nenhum caso foi classificado como intenso (TAB.2).

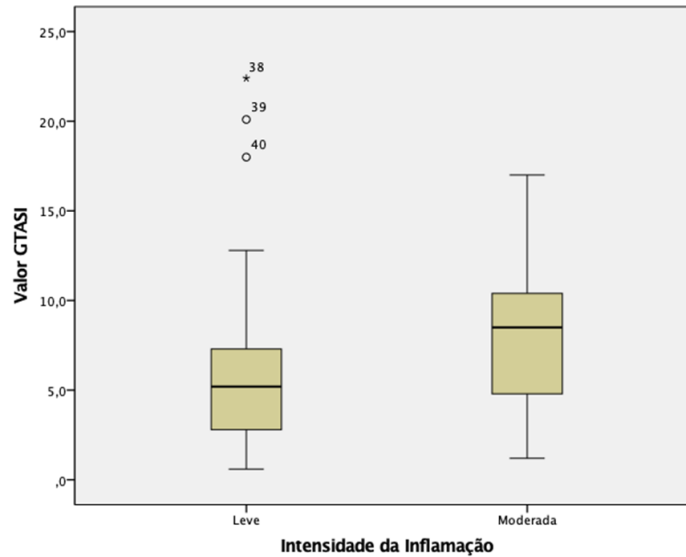
Tabela 2 – Distribuição da amostra de acordo com as características histopatológicas

Características Histopatológicas	Grau de extensão e severidade clínica da língua geográfica						Total Geral		p*
	Leve		Moderado		Severo		n = 40	% = 100	
	n = 24	% = 100	n = 9	% = 100	n = 7	% = 100			
Paraceratose	24	100	9	100	7	100	40	100	-
Acantose	24	100	9	100	7	100	40	100	-
Espangiose	24	100	9	100	7	100	40	100	-
Hiperplasia da camada basal	24	100	9	100	7	100	40	100	-
Exocitose mononuclear	24	100	9	100	7	100	40	100	-
Exocitose polimorfonuclear	21	87,5	9	100	7	100	37	92,5	0,339
Hipotrofia supra papilar	22	92	7	77,8	6	85,7	35	87,5	0,554
Fusão das cristas epiteliais	22	92	9	100	7	100	38	95	0,339
Microabscesso de Munro	15	62	8	89	7	100	30	75	0,072
Cristas epiteliais claviformes	17	71	5	56	3	43	25	62	0,359
Pústula de Kogoj	12	50	8	89	7	100	27	68	0,013
Edema das Papilas Conjuntivas	21	88	9	100	7	100	37	92,5	0,339
Ectasia Vascular Papilar	15	62	9	100	6	86	30	75	0,066
Infiltrado Inflamatório Crônico	21	88	9	100	7	100	37	92,5	0,339
Infiltrado Inflamatório Misto	3	12	0	0	0	0	3	7	0,339
Intensidade Inflamatória Leve	20	83	3	33	4	57	27	67	0,019
Intensidade Inflamatória Moderada	4	17	6	67	3	43	13	32	0,019
Tecido Conjuntivo Frouxo	11	46	1	11	1	14	13	32	0,087
Tecido Conjuntivo Denso	13	54	8	89	6	86	27	68	0,087

*Teste Exato de Fisher. Em negrito estão as características histopatológicas com diferença estatística significativa entre grupos

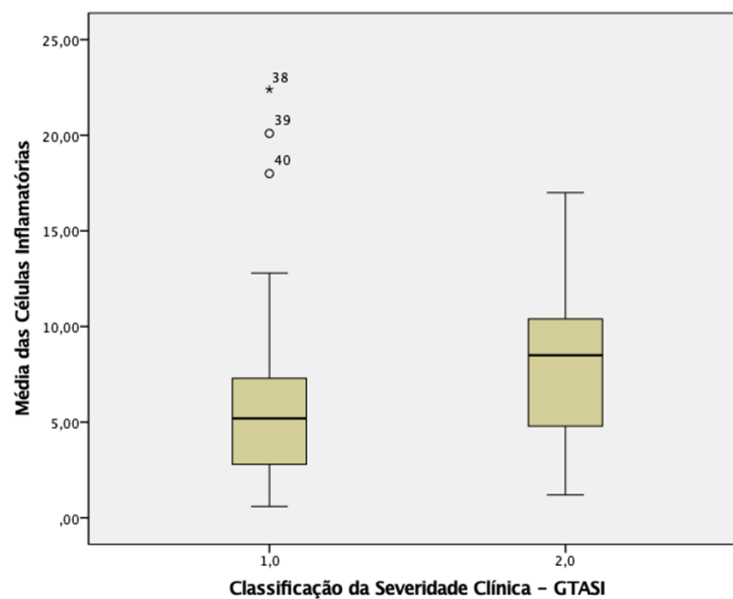
Ao analisar a intensidade inflamatória e os valores numéricos do GTASI, observa-se uma tendência de associação, entretanto, o coeficiente de correlação foi fraco, sendo 0,099 e $p=0,543$ (GRAF. 6).

Gráfico 6 – Correlação entre a intensidade inflamatória e o valor do GTASI



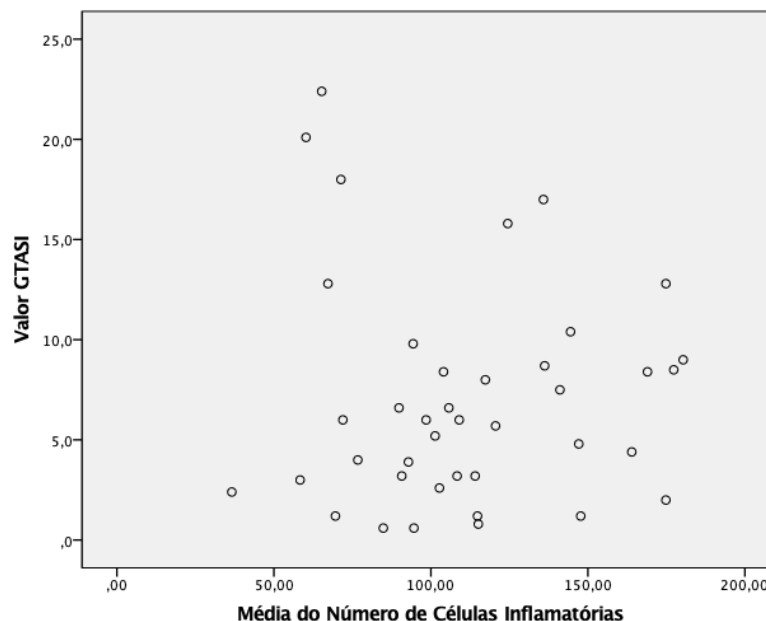
Mas ao considerar apenas dois grupos, leve (1) e não leve (2 - moderado e severo), a partir da severidade clínica do GTASI e correlacionar ao valor numérico média de células inflamatórias de cada caso a associação torna-se mais evidente, com $p=0,078$ (GRAF. 7).

Gráfico 7 – Correlação entre a média das células inflamatórias e a severidade do GTASI



Além disso, a média das células inflamatórias mostrou associação significativa, $p=0,015$, com os valores de GTASI (GRAF.8).

Gráfico 8 – Associação entre a média das células inflamatórias e o valor do GTASI



6 DISCUSSÃO

6.1 ÁREA DE ACOMETIMENTO E GRAU DE SEVERIDADE DA LÍNGUA GEOGRÁFICA, PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Diante da inexistência de um protocolo padronizado para avaliação clínica e tratamento da língua geográfica, Picciani *et al.*⁸, através da adaptação de um índice clínico já existente e consolidado para psoríase denominado Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI)³¹, propuseram um novo índice de avaliação da área e severidade da língua geográfica (do inglês, *Geographic Tongue Area and Severity Index* - GTASI).⁸ A função do GTASI é a caracterização da língua geográfica, mediante a gravidade das lesões de forma simples, padronizada e confiável.

No presente estudo o GTASI foi calculado na amostra que foi constituída por 40 participantes com língua geográfica, resultando em 24 (60%) casos classificados como leves, nove (22%) moderados e sete (18%) severos. Por ser um índice recente, poucos estudos com amostra numericamente significativa foram encontrados na

literatura. Apesar disso, Santos *et al.*²¹ utilizaram o GTASI para acompanhar um caso de língua geográfica associada à língua fissurada em paciente hospitalizado em função dos agravos de saúde ocasionados pela COVID-19.²¹ Em nossa amostra a maior parte foi classificada como leve, no relato a primeira avaliação apresentou score severo decaindo para moderado após dez dias de alta da internação.²¹ No relato, nenhum tratamento específico para língua geográfica foi realizado, entretanto, houve redução da severidade clínica da língua geográfica em paralelo a melhora do quadro sistêmico do paciente²¹, o que poderia sugerir que o estado de saúde geral e doenças inflamatórias podem estar relacionadas à gravidade da língua geográfica.

Nesta tese, a finalidade do cálculo do GTASI foi também a descrição e análise do perfil demográfico e clínico da amostra. Posto isto, apesar da língua geográfica ser relatada em ambos os sexos, alguns estudos demonstram o feminino como o sexo mais afetado.^{5,8,19,20,28,34,39} Inclusive, um estudo sugeriu a associação entre o número, localização, extensão e sintomas da língua geográfica e o uso de anticoncepcional oral.³⁵ No trabalho, o autor acompanhou diariamente, durante o período de um ano, a paciente em uso de contraceptivo oral e observou que o número total de lesões atingia o máximo no 17º dia do ciclo do contraceptivo, assim como os sintomas que eram mais intensos entre os dias 16º e 20º do ciclo.³⁵ Assim, concluiu que os hormônios da medicação podem ter influenciado a resposta inflamatória da paciente.³⁵ Nesse contexto, os resultados deste estudo também sugerem uma ligeira predileção pelo sexo feminino, que representou 23 (57,5%) participantes da amostra, sendo predominante no grau leve (62,5%) e severo (71,5%). Apesar do sexo masculino ser prevalente no grau moderado (67%) não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Em relação à cor de pele, poucos estudos na literatura revisada foram encontrados.^{5,19} No trabalho de Shulman e Carpenter (2006)⁵ a cor de pele branca foi a de maior frequência, assim como, no presente trabalho onde a cor de pele branca representou 52% da amostra. Apenas no grau leve a cor de pele parda foi prevalente, representando 58% dos casos, mas sem significado estatístico. É importante ressaltar que o Brasil é um país altamente diversificado e miscigenado, dessa forma, a classificação dos indivíduos quanto à cor de pele é extremamente difícil.¹⁹

No que se refere à idade, a língua geográfica é relatada com maior frequência antes dos 30 anos, na faixa etária de 20 a 29 anos.^{20,28} Neste estudo, a média de idade dos participantes foi mais elevada em todos os grupos avaliados, sendo de 56

anos no leve e severo e 47 anos no moderado. Estes dados refletem não só a ampla faixa etária dos indivíduos avaliados, como também os altos valores das idades máximas nos três grupos, sendo de 85 anos no leve, 74 anos no moderado e 80 anos no severo. Além disso, a maioria dos participantes não sabia informar a idade em que as lesões de língua geográfica se iniciaram. Dessa forma, apesar de estarem sendo avaliadas em idade mais avançada, possivelmente as primeiras lesões surgiram em um momento mais precoce da vida.

Quanto à correlação da língua geográfica com doenças sistêmicas, a psoríase é a doença de maior associação com a lesão, apresentando similaridades clínica, histopatológica e genética, com a presença do antígeno leucocitário humano (HLA) HLA-C*06 em ambas e prevalência de células TCD3, TCD4 e TCD8 em lesões orais de língua geográfica e cutâneas de pacientes psoriásicos.^{1,2,6,19,34,44} A alta prevalência desta lesão oral em pacientes psoriásicos foi motivação para diversos estudos que objetivaram a melhor compreensão da língua geográfica como uma manifestação oral da psoríase, psoríase oral ou até mesmo para elucidação da existência de um tipo de língua geográfica em pacientes psoriásicos e pacientes não psoriásicos.^{19,39,42,43,46-50} Ratificando esta associação, em nosso estudo, a psoríase foi a doença mais prevalente nos participantes, estando presente em 42% no grupo leve, 22% no moderado e 43% no severo. A hipertensão arterial sistêmica também foi representativa, sendo relatada de 29% a 37% nos grupos. Contudo, até o momento, nenhum estudo encontrado realizou a associação entre língua geográfica e hipertensão arterial sistêmica, desta forma, acreditamos que o elevado número de casos desta doença cardiovascular na amostra reflita a alta prevalência da hipertensão na população brasileira, que varia entre 22 e 44%, além de ser uma doença frequente na faixa etária dos participantes do estudo,^{29,32} não representando uma associação verdadeira com a língua geográfica.

Sobre a presença de hábitos viciosos, 65% dos participantes relatam ausência de tabagismo ou etilismo. Estes dados reforçam alguns estudos que sugerem que a língua geográfica é menos frequente em tabagistas, devido as mudanças que ocorrem no epitélio oral do fumante, como o aumento da ceratinização e a diminuição da produção de TNF- α , IL-1 e IL-6 pelos macrófagos que apresentam ativação dos receptores nicotínicos.^{5,16,19} Contudo, a realização da qualificação destes pacientes etilistas e tabagistas, quanto à quantidade e frequência destes hábitos e um

acompanhamento a longo prazo seria importante para obtenção de resultados mais expressivos em relação a essa associação.¹⁹

6.2 ALTERAÇÕES ORAIS

Através do exame físico intraoral, em 85% dos casos, foram observadas outras lesões orais diferentes da língua geográfica. Tais lesões estavam presentes em todos os casos moderados e severos e na maioria dos leves e, ao considerar o valor numérico do GTASI em relação a presença ou ausência de lesão oral, foi possível observar que o aumento da severidade clínica estava correlacionado à presença de lesão oral. Destas alterações orais, a língua fissurada com 77% dos casos, foi a mais prevalente em todos os grupos, independentemente do grau de severidade clínico.

A associação entre língua geográfica e fissurada é descrita com frequência na literatura.^{16,18,19,34,49,50} Assim como a língua geográfica, a patogênese e etiologia da língua fissurada permanece desconhecida, mas também é correlacionada a fatores como, deficiência nutricional, doenças sistêmicas, genética e psoríase.¹⁸ Deste modo, nosso estudo reforça não só essa associação como sugere de forma inédita que a presença de língua fissurada pode ter relação com o aumento da severidade clínica da língua geográfica. Já as demais alterações orais encontradas não foram numericamente significativas.

6.3 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

A análise dos aspectos histopatológicos foi realizada nos 40 casos através de descrição detalhada das alterações histopatológicas por método de varredura do corte a partir da extremidade. Mais que isso, realizou-se de forma inédita a comparação do escore clínico (leve, moderado e severo) do GTASI com as características histopatológicas e inflamatórias da língua geográfica de cada participante, objetivando a melhor compreensão da etiopatogenia da língua geográfica e sua relação com a gravidade dos sinais e, para o esclarecimento da existência de correlação entre a severidade clínica e as características histopatológicas da lesão.

De forma geral, a avaliação anatomopatológica da língua geográfica pode revelar paraceratose, neutrófilos formando microabscessos (Microabscesso de Munro), presença ocasional de pequena pústula esponjiforme (Pústula de Kogoj),

acantose, espongirose, aumento regular da camada espinhosa com espessamento da porção inferior, edema das papilas conjuntivas, hipotrofia suprapapilar, fusão de cristas, exocitose e infiltrado inflamatório agudo e crônico na submucosa, particularmente composto por linfócitos T, macrófagos e neutrófilos.^{2,19,35,37} No entanto, as características histopatológicas podem variar de acordo com o estágio clínico da lesão e a área da biópsia.^{2,19,37}

Durante a avaliação histopatológica dos 40 participantes da amostra distribuídos de acordo com o grau de severidade do GTASI, foi possível observar a presença de paraceratose, acantose, espongirose, hiperplasia da camada basal e exocitose mononuclear em todos os casos. A exocitose polimorfonuclear foi observada em todos os casos de grau moderado e severo e na maioria dos casos leves, demonstrando que independentemente do grau de severidade clínico é frequente a presença de células inflamatórias polimorfonucleares no interior do epitélio. A hipotrofia suprapapilar foi predominante no grau leve, mas também esteve presente na maioria dos casos moderados e severos. Já a fusão das cristas epiteliais esteve presente em todos os casos moderados e severos e na maior parte dos leves, mas sem diferença estatística significativa entre os grupos, evidenciando que a diminuição da espessura epitelial na extremidade das papilas conjuntivas em função da redução do número de células e a fusão das cristas epiteliais são achados característicos da maioria das lesões de língua geográfica. As cristas epiteliais claviformes foram observadas na maioria dos casos de grau leve, enquanto o edema das papilas conjuntivas em todos os casos moderados e severos, entretanto, como não houve diferença estatística significativa entre os grupos, não é possível correlacionar estes achados com a maior ou menor severidade clínica das lesões. Contudo, apesar de não estarem diretamente associados aos parâmetros de severidade clínica, esses achados representam, de maneira geral, os distúrbios imunológicos pró-inflamatórios que constituem a etiopatogênese da língua geográfica.

A ectasia vascular papilar, caracterizada pela dilatação dos vasos sanguíneos na papila conjuntiva^{23,26}, foi observada em todos os casos moderados, na maioria dos severos e apenas em um pouco mais da metade dos leves ($p=0,066$). Este achado está diretamente relacionado com o eritema que ocorre na lesão de língua geográfica¹⁹ e neste trabalho observamos uma relação proporcional entre este parâmetro e a severidade clínica da lesão. Como alguns participantes da amostra apresentavam psoríase e nesta dermatose o fator de crescimento endotelial vascular

(VEGF) e interleucina-8 liberados pelos ceratinócitos contribuem para o aumento do número e dilatação dos vasos da derme papilar, poderia haver influência destes fatores na intensa vascularização das lesões de língua geográfica em participantes psoriásicos.^{19,40,41,51} O VEGF provoca aumento da permeabilidade microvascular contribuindo no edema e para a chegada células inflamatórias que liberam citocinas e outras substâncias que resultam na manutenção da resposta inflamatória presente na derme dos pacientes psoriásicos.⁵¹ Fazendo uma equiparação entre a psoríase e língua geográfica, o VEGF poderia também estar relacionado ao edema das papilas conjuntivas nas lesões orais e por ser mitógeno estar associado com a hiperplasia da camada basal do epitélio. Além disso, a manutenção da resposta inflamatória resultaria no processo ativo da língua geográfica e conseqüentemente na maior severidade clínica.

Em relação ao microabscesso de Munro, coleção de neutrófilos na camada córnea, bem como a pústula de Kogoj, coleção de neutrófilos na camada espinhosa são descritos com maior frequência nas bordas brancas das lesões de língua geográfica.^{2,19,34} Essa característica é explicada pelo fato de que na área branca o infiltrado inflamatório subepitelial é predominantemente neutrofílico.^{2,19} Esses neutrófilos são recrutados pela interleucina 8, que é sintetizada pelas células TCD4 e em seguida, migram através do epitélio, formando coleções na camada córnea e espinhosa.^{2,19,23} A atividade inflamatória área branca da lesão é tão importante que em 2015, Amal Dafar *et al.*¹³ propuseram uma classificação para língua geográfica onde as lesões foram divididas em ativa e passiva.¹³ As formas ativas correspondiam às lesões que apresentavam a área eritematosa circundada por halo branco e as passivas consistiam em áreas despapiladas com ausência de halo branco.¹³ Em nossa amostra, o microabscesso de Munro e a pústula de Kogoj foram observados em todos os casos de grau severo e na maioria dos moderados (89%), sendo menos frequente no grau leve (microabscesso de Munro, $p=0,072$ e pústula de Kogoj, $p=0,013$). Esse achado demonstra que o grau de severidade clínico reflete a intensa atividade das células inflamatórias observadas histopatologicamente no halo branco e que quanto mais severa a língua geográfica, maior a presença e intensidade deste halo.

Apesar de no halo branco existir intensa atividade neutrofílica, a língua geográfica é uma lesão de caráter inflamatório crônico, dessa forma existe predominância de células mononucleares, principalmente dos linfócitos, no infiltrado inflamatório subepitelial.^{1,2,19,37,39} Ratificando estes dados, em nossa amostra o

infiltrado inflamatório crônico esteve presente em todos os casos moderados e severos e na maior parte dos leves. Também foi possível observar que a intensidade inflamatória estava correlacionada à severidade clínica, de forma que, a intensidade inflamatória leve foi predominante no grupo leve, com significância estatística, assim como a intensidade inflamatória moderada no grupo moderado. O grupo severo apresentou predominantemente intensidade inflamatória leve, mas ao observarmos os números absolutos e não só as porcentagens, quatro participantes foram classificados com intensidade inflamatória leve e três como moderada. Ou seja, em valores absolutos a distribuição estava praticamente idêntica. Assim, para melhor compreensão dos nossos resultados optamos por analisar o valor numérico do GTASI, não só as categorias do índice, em relação à intensidade inflamatória. Desta análise observamos uma tendência de associação entre a severidade do GTASI e a intensidade inflamatória ($p=0,543$), apesar do fraco coeficiente de correlação (0,099). Em seguida, realizamos uma nova análise, desta vez considerando apenas duas categorias de severidade do GTASI, leve e não leve (incluiu os grupos moderado e severo) e o valor da média das células inflamatórias de cada caso e deste modo, a associação entre aumento da severidade clínica e da intensidade inflamatória tornou-se mais evidente ($p=0,078$). Por fim, correlacionamos o valor do GTASI e a média das células inflamatórias, obtendo o valor expressivo de $p=0,015$. Diante disso, acreditamos que a severidade clínica da lesão esteja correlacionada com a intensidade inflamatória histopatológica.

Como nossa análise foi inédita, já que a biópsia em língua geográfica só é realizada em casos atípicos, foi necessário realizar um paralelismo com os estudos encontrados sobre o Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI). Em 2009, Pereira da Silva⁵¹ realizou a correlação entre parâmetros de gravidade clínica e histopatológica em 36 pacientes com psoríase em placa antes e após tratamento sistêmico.⁵¹ Para análise histopatológica atribuiu valores de 0 a 4 para onze alterações histopatológicas que normalmente são observadas na psoríase: mitose dos ceratinócitos, acantose, espongiose, presença de micropústulas de Kogoj, integridade da camada granulosa, hiperkeratose, parakeratose, presença de microabscessos de Munro, aumento e dilatação dos vasos sanguíneos da derme, intensidade do infiltrado leucocitário e presença de neutrófilos na derme.⁵¹ Após a avaliação a autora demonstrou associação entre os escores obtidos na análise histopatológica e escores clínicos atribuídos para eritema, infiltração e descamação na lesão alvo antes e após

o tratamento.⁵¹ Apesar de não termos avaliado tratamento das lesões de língua geográfica, estes dados reforçam os resultados que obtivemos em nossas análises, em que a severidade clínica da lesão esteve correlacionada com a intensidade inflamatória e com algumas características histopatológicas, como ectasia vascular papilar e presença de microabscesso de Munro e pústula de Kogoj.

Quanto ao tecido conjuntivo propriamente dito, o tecido conjuntivo denso, que apresenta maior número de fibras colágenas²⁷, foi predominante nos graus moderado e severo, enquanto esteve presente em apenas pouco mais da metade dos casos leves. Contudo, nenhum estudo encontrado realizou a correlação entre a presença deste tipo de tecido conjuntivo ao aumento da severidade clínica das lesões, sendo assim, este achado além de estar relacionado ao comportamento crônico da lesão, com períodos de exacerbação e remissão, tende a estar associado com a maior severidade clínica das lesões. Todavia, para maior solidez deste e dos outros resultados encontrados seria importante aumentar o tamanho da amostra de cada grau de severidade do GTASI, já que o número reduzido de participantes em cada grupo foi um limitador do estudo. Além disso, considerar o Geographic Tongue Area and Severity Index como uma variável numérica com um único ponto de corte (leve e não leve).

7 CONCLUSÃO

Avaliar a área de acometimento e o grau de severidade da língua geográfica através do *Geographic Tongue Area and Severity Index* (GTASI) a fim de distribuir os participantes de acordo com o escore clínico de severidade e extensão

Ao utilizar o GTASI para avaliação da área de acometimento e o grau de severidade da língua geográfica o grau leve é predominante.

Descrever e analisar o perfil demográfico e clínico da amostra de acordo com o escore clínico de severidade e extensão calculado no GTASI

O sexo feminino é prevalente nos graus de severidade da língua geográfica leve e severo, enquanto o masculino no moderado. A cor de pele branca é predominante nos graus de severidade moderado e severo e a parda no leve. A idade dos participantes variou de 18 a 85 anos, com média de idade de 56 anos nos graus

de severidade leve e severo e 47 anos no moderado. A maioria dos participantes apresenta alguma doença sistêmica, sendo a psoríase a mais relatada independentemente do grau de severidade da língua geográfica. Hábitos viciosos são pouco frequentes independentemente do grau de severidade da língua geográfica. A presença de outra lesão oral está relacionada com o aumento do grau de severidade da língua geográfica, com destaque para a língua fissurada.

Avaliar e descrever os aspectos histopatológicos da língua geográfica

A paraceratose, acantose, espongiose, hiperplasia da camada basal e exocitose mono e polimorfonuclear, hipotrofia suprapapilar, cristas epiteliais claviformes, fusão das cristas epiteliais, edema das papilas conjuntivas e infiltrado subepitelial crônico são as características histopatológicas mais evidentes da língua geográfica, enquanto a ectasia vascular papilar, microabscesso de Munro, pústula de Kogoj e tecido conjuntivo denso são encontrados em apenas alguns casos.

Comparar os aspectos histopatológicos encontrados nas lesões de língua geográfica com o escore clínico de severidade e extensão calculado no GTASI

A ectasia vascular papilar, microabscesso de Munro, pústula de Kogoj, tecido conjuntivo denso e a intensidade do infiltrado inflamatório estão relacionados ao aumento do grau de severidade clínico da língua geográfica. Da mesma forma, que a intensidade inflamatória moderada está correlacionada com os graus de severidade moderado e severo. Todas essas correlações apresentaram significância numérica estatística, mas foram limitadas pelo número reduzido de participantes em cada grupo.

De acordo com os resultados, confirmamos a hipótese científica de que o grau de severidade clínico da língua geográfica está relacionado com as características histopatológicas da lesão.

8 REFERÊNCIAS

- 1- AMAL DAFAR; MARIA BANKVALL; HÜLYA ÇEVİK-ARAS; MATSJONTELL *et al.* **Lingual microbiota profiles of patients with geographic tongue.** J Oral Microbiol. Vol. 9(1): 1355-206, 2017.
- 2- PICCIANI BLS; DOMINGOS TA; TEIXEIRA-SOUZA T; *et al.* **Geographic tongue and psoriasis: clinical, histopathological, immunohistochemical and genetic correlation – a literature review.** An Bras Dermatol. Vol. 91(4): 410-21, 2016.
- 3- GOSWAMI M; VERMA A and VERMA M. **Benign migratory glossitis with fissured tongue.** J Indian Soc Pedod Prev Dent. Vol. 30: 173-5, 2012.
- 4- CHING, V.; GRUSHKA, M.; DARLING, M. *et al.* **Increased prevalence of geographic tongue in burning mouth complaints: a retrospective study.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Vol. 114(4): 444-448, 2012.
- 5- SHULMAN, JD and CARPENTER, WM. **Prevalence and risk factors associated with geographic tongue among US adults.** Oral Dis. Vol.12: 381-386, 2006.
- 6- MARIA AUGUSTA JORGE; JANE TOMIMORI; CALÓGERAS ANTÔNIO BARBOSA. *et al.* **Prevalence and heritability of psoriasis and benign migratory glossitis in one Brazilian population.** An Bras Dermatol. Vol. 92(6): 816-819, 2017.
- 7- OZKAN MILOGLU; MUSTAFA GOREGEN; H. MURAT AKGÜL. *et al.* **The prevalence and risk factors associated with benign migratory glossitis lesions in 7619 Turkish dental outpatients.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Vol. 107(2): 29-33, 2009.
- 8- BRUNA LAVINAS SAYED PICCIANI; LÍLIAN ROCHA SANTOS; THAYS TEIXEIRA-SOUZA. *et al.* **Geographic tongue severity index: A new and clinical scoring system.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. Vol. 129(4): 330-338, 2020.
- 9- MUSTAFA GOREGEN; MEHMET MELIKOGLU; OZKAN MILOGLU. *et al.* **Predisposition of allergy in patients with benign migratory glossitis.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Vol. 110(4): 470-474, 2010.
- 10- IRAN VIEIRA. **Avaliação da Percepção do Paladar em Indivíduos Jovens com Glossite Migratória Benigna.** 61 p. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração: Saúde Bucal durante a Infância e Adolescência, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2010.
- 11- BRUNA PICCIANI; VANESSA DE CARLA SANTOS; THAYS TEIXEIRA-SOUZA; *et al.* **Investigation of the clinical features of geographic tongue: unveiling its relationship with oral psoriasis.** Int. J. Dermatol. Vol. 56(4): 421-427, 2017.

- 12- KUFFER, R. B. **Notions d'actualité sur la langue géographique.** Entretiens de Bichat Stomatologie. Paris: L'expansion Scientifique Française: 19-23, 1968.
- 13- AMAL DAFAR; HÜLYA ÇEVİK-ARAS; JAIRO ROBLEDO-SIERRA; ULF MATTSSON; *et al.* **Factors associated with geographic tongue and fissured tongue.** Acta odontol. scand., Vol. 74, 2015.
- 14- KAREN DA SILVA SOARES-SANTOS; LARA LAÍS DE LIMA MONEZI; LICYA THAYNÁ SACRAMENTO CALDAS. **Benign migratory glossitis in odontopediatric patient: case report.** Rev. Odontol. Araçatuba. Vol. 39(3): 39-42, 2018.
- 15- MARTINS, CAROLINE ALBERICI. **Detecção imunoistoquímica de fatores relacionados à proliferação celular e ao mecanismo da apoptose em cistos radiculares e dentígeros.** 2009. 68 p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, 2009.
- 16- L. GONZÁLEZ-ÁLVAREZ; M.J. GARCÍA-POLA; J.M. GARCIA-MARTIN. **Geographic tongue: Predisposing factors, diagnosis and treatment. A systematic review.** Rev Clin Esp. Vol. 218(9): 481-488, 2018.
- 17- COROLINA LEONE; NORBERTO SUGAYA; DANTE MIGLIARI. **An Intriguing Case of Ectopic Benign Migratory Glossitis Resembling Secondary Syphilis: A Case Report.** Case Rep Dermatol. Vol.12:262–265, 2020
- 18- SAMIRA VILELA PRADO MASCARENHASA; VANESSA DE SOUSAAB; ANDREI ROSAC; *et al.* **Migratory Glossitis Associated with Cleft Tongue: Case Report.** J Health Sci. Vol. 23(2):113-115, 2021.
- 19- BRUNA LAVINAS SAYED PICCIANI. **Investigação oral em pacientes portadores de psoríase e/ou língua geográfica: estudo clínico, citopatológico, histopatológico e imunogenético.** 140 p. Tese (Doutorado em Patologia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, 2015.
- 20- T. NÚÑEZ AMIN DICK, L. ROCHA SANTOS, S. CARNEIRO; *et al.* **Investigation of oral atopic diseases: Correlation between geographic tongue and fungiform papillary glossitis.** J Stomatol Oral Maxillofac Surg. Vol. 122: 283–288, 2021.
- 21- JULIANA AMORIM DOS SANTOS, ANA GABRIELA COSTA NORMANDO, RAINIER LUIZ CARVALHO DA SILVA, RENATA MONTEIRO DE PAULA; *et al.* **Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations?.** Int. J. Infect. Dis. Vol. (97): 326-328, 2020.
- 22- FELIX GERBER, PIERRE JUNGO, ALEXANDER A. NAVARINI, ROBERTA VASCONCELOS-BERG. **Scrotal erythema and geographic tongue subsequent to multi-kinase inhibiting therapy with Pazopanib.** Dermatol Ther. Vol. 34(1):e14629, 2021.

- 23- MOORCHUNG, N.; KHULLAR, J.; MANI, N. *et al.* **A Study of Various Histopathological Features and their Relevance in Pathogenesis of Psoriasis.** Indian J Dermatol. Vol. 58(4): 294-8, 2013.
- 24- CAMARGO, J. L. V.; OLIVEIRA, D. E. **Patologia Geral: Abordagem Multidisciplinar.** 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 224 p.
- 25- ELDER, D. E. **Lever: Histopatologia da Pele.** 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1220 p.
- 26- DE ROSA, G.; MIGNOGNA, C. **The histopathology of psoriasis.** Reumatismo; Vol. 59 Suppl 1: 46-8, 2007.
- 27- JUNQUEIRA, L. C. U. **Histologia Básica - Texto e Atlas.** 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 528 p.
- 28- JAINKITTIVONG A AND LANGLAIS RP. **Geographic Tongue: Clinical Characteristics of 188 Cases.** J Contemp Dent Pract. Vol. 6(1):123-135, 2005.
- 29- CREMILDE APARECIDA TRINDADE RADOVANOVI; LUCIMARY AFONSO DOS SANTOS; MARIA DALVA DE BARROS CARVALHO; *et al.* **Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos.** Rev. Latino-Am. Enfermagem. Vol. 22(4):547-53, 2014.
- 30- THIAGO ANTÔNIO MORETTI ANDRADE. **Modificações teciduais e mecanismos de ação da fração F1 do látex da seringueira Hevea brasiliensis na cicatrização de úlceras cutâneas em ratos diabéticos.** 185 p. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2012.
- 31- BRUNA LAVINAS SAYED PICCIANI, LÍLIAN ROCHA SANTOS, THAYLLA NÚÑEZ AMIN; *et al.* **Applicability of the Geographic Tongue Area and Severity Index among Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Clinical Validation of a Newly Developed Geographic Tongue Scoring System.** J. Clin. Med. Vol.10(23):5493-5503, 2021.
- 32- VALÉRIA MARIA DE AZEREDO PASSOS, TIAGO DUARTE ASSIS, SANDHI MARIA BARRETO. **Hipertensão arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional.** Epidemiol. Serv. Saúde. Vol. 15(1): 35-45, 2006.
- 33- LUCAS DE CASTRO PEREIRA. **candidíase oral: apresentações clínicas diversas e casos clínicos.** 38 p. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Uberlândia, 2017.
- 34- DIMITRIOS ASSIMAKOPOULOS, GEORGE PATRIKAKOS, CHRISTINA FOTIKA; *et al.* **Benign Migratory Glossitis or Geographic Tongue: An Enigmatic Oral Lesion.** Am J Med. Vol. 113:751–755, 2002.
- 35- WALTIMO J. **Geographic tongue during a year of oral contraceptive**

cycles. Br Dent J. Vol. 171: 94-96, 1991.

36- MARKS R, RADDEN BC. **Geographic tongue: a clinicopathological review.** Aust J Dermatol. Vol. 22:75–79, 1981.

37- FEMIANO F. **Geographic tongue (migrant glossitis) and psoriasis.** Minerva Stomatol. Vol. 50:213-217, 2001.

38- STEFFEN, C. **William John Munro and Munro's abscess, and Franz Kogoj and Kogoj's spongiform pustule.** Am J Dermatopathol. Vol. 24(4): 364-368, 2002.

39- PICCIANI BLS, DOMINGOS TA, TEIXEIRA-SOUZA T, FAUSTO-SILVA AK; *et al.* **Evaluation of the Th17 pathway in psoriasis and geographic tongue.** An Bras Dermatol. Vol. 94(6):677-683, 2019.

40- BORUAH, D., MOORCHUNG, N., VASUDEVAN, B; *et al.* **Morphometric study of microvessels, epidermal characteristics and inflammation in psoriasis vulgaris with their correlations.** Indian J Dermatol Venereol Leprol. Vol. 79(2): 216-223, 2013.

41- ELIAS, P. M., ARBISER, J., BROWN, B. E; *et al.* **Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis.** Am J Pathol. Vol. 173(3): 689-699, 2008.

42- ZARGARI, O. **The prevalence and significance of fissured tongue and geographical tongue in psoriatic patients.** Clin Exp Dermatol. Vol. 31(2): 192-195, 2006.

43- MIGLIARI, D. A., PENHA, S. S., MARQUES, M. M. *et al.* **Considerations on the diagnosis of oral psoriasis: a case report.** Med Oral. Vol. 9(4): 300-303, 2004.

44- GONZAGA, H. F., TORRES, E. A., ALCHORNE, M. M.; *et al.* **Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6.** Br J Dermatol. Vol. 135(3): 368-70, 1996.

45- FERREIRA, A. O., MARINHO, R. T., VELOSA, J; *et al.* **Geographic tongue and tenofovir.** BMJ Case Rep. 2013:bcr2013008774, 2013.

46- MORRIS, L. F., PHILLIPS, C. M., BINNIE, W. H.; *et al.* **Oral lesions in patients with psoriasis: a controlled study.** Cutis. Vol. 49(5): 339-344, 1992.

47- BRUCE, A. J. and ROGERS, R. S. **Oral psoriasis.** Dermatol Clin. Vol. 21(1): 99-104, 2003.

48- PICCIANI, B., SILVA-JUNIOR, G., CARNEIRO, S; *et al.* **Geographic stomatitis: an oral manifestation of psoriasis?** J Dermatol Case Rep. Vol. 6(4): 113-6, 2012.






- 49- HERNANDEZ-PEREZ, F., JAIMES-AVELDANEZ, A., URQUIZO-RUVALCABA MDE, L.; *et al.* **Prevalence of oral lesions in patients with psoriasis.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 13(11): E703-8, 2008.
- 50- DANESHPAZHOOH, M., MOSLEHI, H., AKHYANI, M.; *et al.* **Tongue lesions in psoriasis: a controlled study.** BMC Dermatol. Vol. 4(1): 16, 2004.
- 51- MARIA FLÁVIA PEREIRA DA SILVA. **Correlação entre parâmetros de gravidade clínica e histopatológica em pacientes com psoríase em placas antes e após tratamento sistêmico.** 108 p. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2009.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Artigos publicados

Article

Applicability of the Geographic Tongue Area and Severity Index among Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Clinical Validation of a Newly Developed Geographic Tongue Scoring System

Bruna Lavinias Sayed Picciani ^{1,*}, Lillian Rocha Santos ¹, Thaylla Núñez Amin ¹, Jonatas Daniel Rocha Santos ², Sueli Carneiro ³, Jane Marcy Neffa Pinto ⁴, Joao Carlos Regazzi Avelleira ⁵, David Rubem Azulay ⁵, Heron Fernando de Sousa Gonzaga ⁶, Ronir Raggio Luiz ⁷ and Arkadiusz Dziezic ^{8,*}

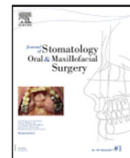
J Stomatol Oral Maxillofac Surg 122 (2021) 283–288



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com/en



Original article

Investigation of oral atopic diseases: Correlation between geographic tongue and fungiform papillary glossitis

T. Núñez Amin Dick ^a, L. Rocha Santos ^a, S. Carneiro ^b, D. Moore ^c, S. Pestana ^c, J. Laerte Boechat ^c, B. Lavinias Sayed Picciani ^{a,*}

^a Postgraduate Program in Pathology, School of Medicine, Fluminense Federal University, 303, Marquês do Paraná, 4th floor, 24033-900 Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

^b Sector of Dermatology, Medical Clinic Department, Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro, Brazil

^c Allergy and Clinical Immunology Service, School of Medicine, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil



ARTICLE INFO

Article history:
 Received 7 September 2019
 Accepted 25 May 2020

ABSTRACT

Introduction: The correlation between oral lesions and atopy is not new, but few studies have investigated the prevalence of mucosal changes in diseases within the atopic spectrum, leading to conflicting data. Some studies found a possible relationship between geographic tongue, transient lingual papillitis and

CASE REPORT

Open Access



Atypical oral candidiasis in a psoriatic patient during targeted immunotherapy with an interleukin 17 inhibitor (secukinumab)

Bruna Lavinias Sayed Picciani^{1,2,3*}, Arkadiusz Dziedzic⁴, Juliana Tristão Werneck², Marcello Alves Marinho², Thaylla Núñez Amin Dick¹, Nara Regina Quintanilha⁵ and Ellane Pedra Dias¹

Abstract

Background: Secukinumab is a human monoclonal antibody immunoglobulin that neutralises interleukin (IL)-17A, and as such, is effective in the treatment of psoriasis. However, as IL-17A is essential in protection against fungal infections, patients treated with this drug may develop candidiasis. This report presents a case of atypical oral candidiasis occurring during targeted drug immunotherapy with an interleukin 17 (IL-17) inhibitor (secukinumab), with the aim of emphasising the necessity of periodical oral health assessment and monitoring. It provides a rational clinical approach to therapeutic protocol in the treatment of side effects associated with novel medications for autoimmune diseases.

Case presentation: Symptomatic tongue lesions were observed in a 50-year-old female patient on a monthly systemic treatment of 300 mg of secukinumab, which appeared after 60 days of using the medication. Two inconclusive biopsies and an unsuccessful application of oral corticosteroids made the diagnostic process challenging. Papillae on the back of the tongue were atrophied, forming a well-defined erythema and white non-detachable plaques on the lateral border of the tongue. Cytopathological and histopathological exam results were compatible with a diagnosis of oral candidiasis. Topical antifungal medication led to subsequent regression of the tongue lesions. During asymptomatic period and follow up for 7 months, a reduced monthly dose 150 mg of secukinumab was administered.

Conclusions: Patients undergoing treatment with IL-17 blockers, such as secukinumab, should be carefully monitored in order to avoid oral side effects resulting from the use of this medication.

Keywords: Oral candidiasis, Secukinumab, Psoriasis, Interleukin 17 inhibitor (anti IL-17)



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 11, Issue, 02, pp. 44320-44327, February, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.21066.02.2021>

RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

OROFACIAL MANIFESTATIONS OF IGG-4-RELATED DISEASE IN SALIVARY GLANDS: LITERATURE REVIEW

Letícia Côgo Marques^{1,2*}, Thaylla Núñez Amin Dick¹, Amanda de Almeida Lima Borba Lopes¹, Monique Santana Candreva¹, Danielle Nobre Lopes¹ and Mônica Simões Israel³

¹Postgraduate Program in Pathology, School of Medicine, Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil

²Dentistry Sector, Health Care and Social Assistance Section, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, Brazil

³Oral Medicine, School of Dentistry, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article History:
Received 10th December, 2020
Received in revised form
24th December, 2020
Accepted 18th January, 2021
Published online 24th February, 2021

Key Words:
Immunoglobulin G4-related Disease,
Salivary Glands

*Corresponding author:
Letícia Côgo Marques

ABSTRACT

Objective: An updated review about the immunoglobulin G4-related disease to clarify and assist the dental surgeon in the diagnosis and treatment of this condition. **Material and methods:** The descriptors "IgG4-related disease" and "salivary glands" were searched in the virtual databases of PubMed, CAPES, Medline, BBO, LILACS and Scielo, from January 2018 to December 2020. The data included sex, age, systemic impairment, signs and symptoms and treatment. **Results:** 35 articles were selected, of which 12 were original articles, 17 case reports and six literature reviews. **Conclusion:** The salivary glands are the second organ most commonly involved in immunoglobulin G4-related disease; often the affected patients present a diffuse increase in volume of these glands, usually bilaterally, painlessly and persistently, with varying degrees of mouth dryness. Although the diagnosis is still a challenge, the dental surgeon must be aware of this condition, making a differential diagnosis with other diseases such as Sjögren's syndrome and thus, helping in the correct diagnosis and treatment of comorbidities related to the disease.



Phytotherapy in Dentistry: A Literature Review Based on Clinical Data

Thaylla Núñez Amin Dick^{1*}, Leticia Cogo Marques¹,
Amanda de Almeida Lima Lopes¹, Monique Santana Candreva¹,
Lilian Rocha Santos¹ and Bruna Lavinias Sayed Picciani¹

¹Universidade Federal Fluminense, R. Marquês de Paraná, 303 – Centro, Niterói – RJ, 24033-900, Brazil.

Authors' contributions

This work was carried out in collaboration among all authors. Authors TNAD, BLSP conceived the study. Authors TNAD, LCM, AALL, MSC participated in the data collection and interpretation, drafting and review. Author LRS managed data interpretation and review. Author BLSP providing inputs on its draft, review and final approval. All authors read and approved the final manuscript.

Article Information

DOI: 10.9734/EJMP/2020V31i1030276

Editor(s):

(1) Dr. Sabyasachi Chatterjee, Burdwan University, India.
(2) Prof. Marcello Iriti, University of Milan, Italy.

Reviewers:

(1) Akhilanand Chaurasia, India.
(2) Ira Arundina, Universitas Airlangga, Indonesia.
(3) Shireen Nazir, Altamash Institute of Dental Medicine, Pakistan.
Complete Peer review History: <http://www.sdiarticle4.com/review-history/57992>

Mini-review Article

Received 10 April 2020

Accepted 17 June 2020

Published 29 June 2020

Vol. 129 No. 4 April 2020

Geographic tongue severity index: A new and clinical scoring system



Bruna Lavinias Sayed Picciani, DDS, PhD,^a Lilian Rocha Santos, DDS, MSc,^a
Thays Teixeira-Souza, DDS, MSc,^a Thaylla Núñez Amin Dick, DDS, MSc,^a Sueli Carneiro, MD, PhD,^b
Jane Marcy Neffa Pinto, MD, PhD,^c Joao Carlos Regazzi Avelleira, MD, PhD,^d
David Rubem Azulay, MD, MSc,^d Ronir Raggio Luiz, SD, PhD,^e and
Heron Fernando de Sousa Gonzaga, MD, PhD^f

Objective. This study was designed to develop a severity index for geographic tongue (GT) based on the Psoriasis Area and Severity Index.

Study Design. This cross-sectional observational study, with a retrospective sample of 100 participants, included 5 photographs of each case (dorsum, right border, left border, apex, and lingual belly), totaling 500 images of GT, which were evaluated by 3 experienced researchers in the area of GT and psoriasis. At the end of the analysis, GT was classified as mild, moderate, or severe.

Results. Of the 100 patients, white women were most prevalent, accounting for 53% of cases. Of these participants, 34% had psoriasis and 24% reported a burning sensation. The values of the proposed new index obtained at time 1 (0.855) and time 2 (0.819) presented low variability, and intra- and interrater correlations produced satisfactory values ranging from 0.950 to 0.898 and 0.898 to 0.850, respectively.

Conclusion. The new index, Geographic Tongue Area and Severity Index, provides a better characterization of GT by assessing the severity of lesions in an easy and reliable manner, and it is indicated as a first step for interpreting the condition in clinical routines and clinical trials. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2020;129:330–338)

Geographic tongue (GT) is a chronic and immune-mediated condition characterized by a lymphocyte response that generates epithelial atrophy, particularly of the filiform papillae.^{1,2} It occurs in 0.78% to 5% of the population and management is affected by esthetic

Clinically, erythematous areas are often found circumscribed by a white halo, which regresses spontaneously, recurring and coalescing in varying proportions.^{2,8} The diagnosis is often clinical, requiring biopsy in atypical cases.⁹ These lesions are usually

Apêndice 2 – Artigos submetidos para publicação

- 1
- 1 Profile of patients seen at the Stomatology Outpatient Clinic of the
 2 Instituto de Saúde de Nova Friburgo
 3
 4 Isabella de Britto Perdigão Ferreira¹, Juliana Tristão Werneck¹, Maria Carolina de Lima Jacy
 5 Monteiro Barki¹, Rebeca de Souza Azevedo¹, Karla Bianca Fernandes da Costa Fontes¹,
 6 Thaylla Núñez Amin Dick³, Bruna Lavinias Sayed Picciani^{1,2,3}
 7 ¹Department of Specific Training, School of Dentistry, Universidade Federal Fluminense
 8 (UFF) Nova Friburgo, RJ, Brazil
 9 ²Graduate Program in Dentistry, Nova Friburgo Institute of Health, Universidade Federal
 10 Fluminense, Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brazil
 11 ²Graduate Program in Pathology, School of Medical Sciences, Universidade Federal
 12 Fluminense, Niterói, RJ, Brazil.
 13
 14 Correspondence: Bruna Picciani
 15 Faculdade de Odontologia, Universidade Federal Fluminense, Nova Friburgo, Rio de
 16 Janeiro, Brasil. Email: brunapicciani@gmail.com
 17 Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

The Role of Oral Lesions in Behçet's Syndrome Diagnosis: a Case Report

- Álvaro Cavaleiro Soares¹
 Email: alvarosoares90@gmail.com
 ORCID: 0000-0002-1242-5028

- Fábio Ramôa Pires²
 E-mail: ramoafop@yahoo.com
 ORCID – 0000-0003-0317-8878

Dear Dr. Dick:

A manuscript titled CHALLENGING OF TREATING PATIENTS WITH EXFOLIATIVE CHEILITIS: REPORT OF TWO CASES (CUP-CST-011-2023) has been submitted by
to Journal of Cutaneous Pathology.