

**FERNANDA BERTINI**

**ANÁLISE CLÍNICO-HISTOLÓGICA DA QUEILITE ACTÍNICA:** uma  
abordagem interexaminadores e correlação de áreas atróficas e não  
atróficas

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para a obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Biopatologia Bucal.

**FERNANDA BERTINI**

**ANÁLISE CLÍNICO-HISTOLÓGICA DA QUEILITE ACTÍNICA:** uma  
abordagem interexaminadores e correlação de áreas atróficas e não  
atróficas

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para a obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Biopatologia Bucal.

Orientadora: Prof. Adj. Ana Sueli Rodrigues Cavalcante

São José dos Campos

2004

Apresentação gráfica e normalização de acordo com:

BELLINI, A.B.; SILVA, E.A. **Manual para elaboração de monografias:** estruturas do trabalho científico. São José dos Campos: FOSJC/UNESP, 2002, 82p.

BERTINI, F. **Análise clínico-histológica da queilite actínica:** uma abordagem interexaminadores e correlação de áreas atróficas e não atróficas. 2004, 103f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2004.

*Dedico este trabalho a Deus, que sem dúvida nenhuma soube me ensinar a ter paciência, calma e acima de tudo forças para acreditar que era capaz. Só Ele, na sua mais perfeita dedicação aos filhos, acalentou-me sempre nos momentos mais difíceis que pareciam sem fim, fazendo-me entender que só era mais uma etapa a ser vencida.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

*Ao querido **Célio**, meu marido, a quem devo muito amparo, compreensão e muitas horas roubadas de nosso convívio.*

*Aos meus pais, **Vera e Luiz**, por acreditarem e investirem na minha formação e por transmitirem ao longo de toda minha vida os preceitos fundamentais de humildade, força e coragem.*

*Às minhas irmãs, **Ana Paula, Bianca e Luciana**, que de verdade, sempre torceram por meu sucesso.*

*Aos meus cunhados, **Júlio e Adriano**, pelos conhecimentos transmitidos no dia a dia de nosso convívio.*

*À minha adorável sobrinha, **Martha** fonte de renovação da minha força e alegria.*

*Ao amigo **Flávio Francisco de Godoy Peres**, por sua amizade verdadeira e apoio constante.*

*Ao amigo **Fernando Augusto**, que demonstrou companheirismo em tão pouco tempo de amizade.*

*À amiga **Carolina Júdice Ramos**, que apesar do pouco tempo de convivência, deu-me lição de solidariedade. Sua colaboração na finalização deste trabalho, mostrou-me que neste mundo ainda existem pessoas dispostas a ajudar e não competir.*

*Às amigas **Elaine Dias do Carmo e Lúcia Denardi Roveroni**, pelas sugestões, apoio e contribuição em todos os momentos.*

*Às amigas **Flávia Celina Sgarbi e Cristina Werckman** pelas dicas e idéias oportunas.*

## AGRADECIMENTOS

À *Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”*, que me proporcionou toda estrutura necessária para o desenvolvimento desta pesquisa, dando a oportunidade para minha formação científica.

A Professora *Ana Sueli Rodrigues Cavalcante*, pela idealização desta pesquisa, apoio e orientação, com quem divido o mérito da realização deste trabalho.

A professora *Adriana Aigotti Haberbeck Brandão*, o exemplo vivo de docência e pessoa humana na mais pura acepção da palavra.

Aos Professores *Luiz Eduardo Blumer Rosa*, *Yasmin Rodarte Carvalho* e *Rosilene Fernandes da Rocha*, pelo auxílio constante e idéias.

Ao Professor **Hélio Plapler** da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pelas lições de ciência de mais alto padrão, atenção e compreensão que sempre me dispensou.

A técnica **Ana Lourdes da Silva Machado**, pelo esmero no preparo do material deste estudo.

Às funcionárias da biblioteca desta Faculdade pela disponibilidade e auxílio em todas as dúvidas em especial, **Ângela de Brito Bellini**, pela revisão cuidadosa deste trabalho.

À secretária **Rosângela**, que sempre pude contar nas marcações de consultas para retornos de todos os pacientes desta pesquisa.

Aos **pacientes**, que foram colaboradores fundamentais na realização deste trabalho, sendo literalmente pacientes.

*À CAPES pela concessão de bolsa de estudo durante este trabalho.*

*Aos colaboradores anônimos, mas nem por isso menos importantes em todos os setores da Escola, meu muito Obrigada!*

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| LISTA DE FIGURAS .....   | 10 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....                           | 12 |
| RESUMO .....   | 14 |
| 1 INTRODUÇÃO.....  | 15 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA .....                                  | 18 |
| 2.1 Queilite Actínica – Conceitos .....                        | 18 |
| 2.1.1 Lábio – Características Anatômicas .....                 | 19 |
| 2.1.2 Etiologia.....   | 19 |
| 2.1.3 Epidemiologia.....                                       | 23 |
| 2.1.4 Aspectos Clínicos da Queilite Actínica .....             | 24 |
| 2.1.5 Aspectos Histológicos da Queilite Actínica .....         | 27 |
| 2.2 Diagnóstico .....  | 30 |
| 2.3 Tratamento .....   | 32 |
| 2.4 Câncer de Lábio .....                                      | 40 |
| 3 PROPOSIÇÃO.....  | 44 |
| 4 MATERIAL E MÉTODO .....                                      | 45 |
| 4.1 Pacientes.....   | 45 |
| 4.2 Método .....   | 45 |
| 4.2.1. Avaliação clínica .....                                 | 45 |
| 4.2.2. Procedimentos cirúrgicos.....                           | 48 |
| 4.2.3 Processamento do tecido.....                             | 48 |
| 4.3 Análise Histológica .....                                  | 48 |
| 4.4. Análise Estatística .....                                 | 54 |
| 5 RESULTADOS .....   | 56 |
| 5.1 Resultados da avaliação clínica .....                      | 56 |
| 5.2 Resultados da avaliação histológica interexaminadores..... | 61 |

|  |     |
|--|-----|
| 5.3 Avaliação da correlação das alterações histopatológicas entre áreas<br>atróficas e áreas não atróficas ..... | 63  |
| 6. DISCUSSÃO.....  | 72  |
| 7 CONCLUSÃO .....  | 83  |
| 8 REFERÊNCIAS .....  | 85  |
| ANEXO.....   | 98  |
| APÊNDICES.....   | 99  |
| <i>ABSTRACT</i> .....  | 103 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| FIGURA 1- Aspectos Clínicos da Queilite Actínica em lábio inferior .....  | 57 |
| FIGURA 2- Aspectos Clínicos da Queilite Actínica em lábio inferior .....  | 58 |
| FIGURA 3- Gráfico da incidência dos aspectos clínicos observados nas queilites actínicas, em porcentagem. Avaliação da alteração da linha de transição da semimucosa dos lábios com a pele, presença de manchas e/ou placas brancas, palidez, ressecamento, áreas de ulceração, eritema, atrofia, aspecto moteado, infiltração labial, descamação, fissuras e crosta .....  | 60 |
| FIGURA 4- Aspectos histológicos da queilite actínica .....  | 64 |
| FIGURA 5- Aspectos histológicos da queilite actínica .....  | 65 |
| FIGURA 6- Gráfico representativo da presença do tipo de queratinização nas áreas atróficas e não atróficas das queilites actínicas: (A – Ortoqueratinização; B – Paraqueratinização; C – Hiperparaqueratinização; D – Hiperortoqueratinização) áreas atróficas e não atróficas.....   | 66 |
| FIGURA 7- Gráfico representativo da presença de alterações histológicas epiteliais usadas como critério de atipia epitelial nas áreas atróficas e não atróficas: (A – Perda da polaridade das células basais; B – Mais de uma camada de células basais; C – Projeção epitelial em gota; D – Aumento da relação núcleo/citoplasma; E – Hiper Cromatismo nuclear; F – Nucléolos aumentados; G – Aumento de figuras mitóticas; H – Mitoses atípicas; I – Figuras mitóticas na porção mediana do epitélio; J – Pleomorfismo nuclear e celular; K – Estratificação |    |

|            |   |    |
|------------|---|----|
|            | irregular do epitélio; L – Perda da coesão entre as células;  |    |
|            | M – Queratinização individual das células .....   | 68 |
| FIGURA 8-  | Gráfico representativo da distribuição da gradação da displasia epitelial nas áreas atróficas e não atróficas (A – Ausência; B – Leve; C – Moderada; D – Intensa) ..... | 69 |
| FIGURA 9-  | Gráfico representativo das alterações histológicas compatíveis com elastose solar nas áreas atróficas e não atróficas (A – Densa; B – Frouxa) .....                     | 70 |
| FIGURA 10- | Gráfico representativo da intensidade do infiltrado inflamatório nas áreas atróficas e não atróficas (A – Leve; B – Moderado; C – Intenso).....                         | 71 |
| QUADRO 1-  | Quantificação de acordo interexaminadores (Estatística Kappa) .....   | 62 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                   |   |
|-------------------|---|
| ABNT =            | Associação Brasileira de Normas Técnicas  |
| ALA =             | Ácido aminolevulínico   |
| CEC =             | Carcinoma espinocelular   |
| CE =              | Carcinoma epidermóide   |
| CD31=             | Do inglês <i>cluster differentiation</i> , moléculas de adesão celular presentes virtualmente em todos os monócitos, plaquetas e granulócitos |
| CO <sub>2</sub> = | Dióxido de carbono  |
| DNA=              | Do inglês <i>Desoxyribonucleic acid</i> , traduzido como ácido desoxirribonucléico  |
| E1 =              | Examinador 1  |
| E2 =              | Examinador 2  |
| FOSJC =           | Faculdade de Odontologia de São José dos Campos   |
| H/E =             | Hematoxilina e Eosina   |
| nm =              | Nanômetro   |
| P53 =             | Do inglês <i>protein 53</i> , traduzido como proteína 53  |
| PAS =             | Do inglês <i>Periodic Acid Schiff</i> , traduzido como ácido periódico com reativo de Schiff  |
| PCNA =            | Do inglês <i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i> , traduzido como antígeno nuclear de proliferação celular                                 |
| QA =              | Queilite actínica   |
| TFD =             | Terapia fotodinâmica  |
| TGF- $\alpha$ =   | Do inglês <i>Tumor Growing Factor <math>\alpha</math></i> , traduzido como fator de crescimento tumoral - $\alpha$                            |
| U.V. =            | Radiação ultravioleta   |
| U.V.A.=           | Radiação ultravioleta A   |

U.V.B.= Radiação ultravioleta B

U.V.C.= Radiação ultravioleta C

U.V.R.= Radiação ultravioleta R

UNESP = Universidade Estadual Paulista

WHO = Do inglês *World Health Organization*, traduzido como  
Organização Mundial de Saúde

% = Porcentagem

$\mu\text{m}$  = Micrometro

BERTINI, F. **Análise clínico-histológica de queilite actínica:** uma abordagem interexaminadores e correlação de áreas atróficas e não atróficas. 2004, 103f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2004.

## RESUMO

Uma desordem inflamatória crônica do lábio, decorrente da ação dos raios solares, é a entidade clínica conhecida internacionalmente por queilite actínica. Esta afecção acomete quase que exclusivamente pessoas brancas que têm atividades em ambientes externos ou que despendem muito tempo no sol. Devido à sua progressão lenta, o paciente relaciona o processo como uma decorrência do envelhecimento, ignorando sua natureza evolutiva e cancerizável, e, portanto, possibilitando sua transformação maligna. A QA é mais comum na forma crônica. No entanto, episódios agudos e subagudos podem acometer o indivíduo desencadeando uma reação inflamatória, caracterizada por edema, ulceração, sangramento e dor. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil clínico do paciente portador de QA, assim como avaliar os fatores etiológicos envolvidos e comparar histologicamente áreas atróficas e não atróficas quanto à espessura de queratina, considerando: alterações do epitélio de revestimento (atrofia, hiperplasia e acantose), graus de atipias e o comportamento do tecido conjuntivo. Também foi avaliado o grau de acordo interexaminadores. Foram investigados 48 casos de QA. Dentre os aspectos clínicos presentes a alteração da linha de transição da semimucosa dos lábios com a pele se destacou por estar presente em 44 pacientes (91,67%). No nível do tecido conjuntivo, a presença de elastose solar foi notada em 100% dos casos associada a intensidades variadas de infiltrado inflamatório e vasodilatação. A presença de displasia epitelial também foi vista em quase todos os casos, a exceção de um. O grau de acordo interexaminadores através do teste Kappa variou de substancial a perfeito. Concluímos que dinicamente todas as lesões de QA tinham aspecto multifocal; a radiação actínica tem importante papel na etiologia da QA e hábitos como consumo de fumo e álcool apesar de nenhuma comprovação científica, parecem participar de alguma forma no desenvolvimento da afecção; as áreas não atróficas apresentaram alto índice significância ( $p < 0,01$ ) quanto à perda da polaridade das células da camada basal quando comparadas com áreas atróficas; a presença da elastose solar, infiltrado inflamatório e vasodilatação, estiveram constantemente presentes, porém de forma e intensidades variáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Queilite actínica; patologia oral; displasia epitelial.

## 1 INTRODUÇÃO

Os lábios representam a parte do trato gastrintestinal mais prontamente examinável, devido a sua localização. Estão expostos ao meio ambiente, aos alimentos, a agentes irritativos como álcool e tabaco e, particularmente, aos efeitos decorrentes da incidência de luz solar sobre os mesmos, devido a sua posição anatômica ser de máxima exposição (ZUGERMAN<sup>96</sup>, 1986).

Em 1923, Ayres<sup>4</sup> descreveu primeiramente a queilite actínica (QA), como sendo uma desordem inflamatória crônica dos lábios, aparentemente devido aos raios actínicos ou raios ativos quimicamente da luz solar.

MacFarlane & Terezhalmay<sup>40</sup>, anos depois (1982), enfatizou que o curto efeito da exposição à luz ultravioleta (U.V.) é transitório, mas seu efeito cumulativo e prolongado produz danos irreversíveis para o lábio das pessoas.

No Brasil, um país de clima eminentemente tropical, em que a exposição solar pode ser bastante prolongada, principalmente nas atividades realizadas ao ar livre e até mesmo em áreas urbanas, a QA deve ser prevenida e controlada em razão do câncer de lábio ser a neoplasia maligna mais freqüente na região de cabeça e pescoço, já que é uma condição cancerizável (SANTOS et al.<sup>73</sup>, 1996).

A QA é uma condição pré-maligna, podendo ser focal ou difusa, exibir atrofia epitelial, eritema ou ainda ambos, ocasionalmente podendo apresentar úlceras e vesículas (MANGANARO et al.<sup>43</sup>, 1997). Acomete quase que exclusivamente homens de pele clara que têm ocupação em ambientes externos ou que despendem muito tempo no sol (GORACCI et al.<sup>24</sup>, 1981; PICASCIA & ROBNSON<sup>65</sup>, 1987; STANLEY &

ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; TEREZHALMY & NAYLOR<sup>84</sup>, 1993; STENDER & WULF<sup>82</sup>, 1996; GOORIS et al.<sup>23</sup>, 1998), sendo mais freqüente no lábio inferior, protruso e desprotegido (GIRARD & HOFFMAN<sup>22</sup>, 1980). Raramente é reconhecida com preocupação em estágios iniciais e devido a sua evolução lenta, o paciente relaciona o processo como uma decorrência da idade, por isso, negligencia-o até alcançar estágios mais avançados, possibilitando a ocorrência de neoplasia (MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994).

A QA pode ocorrer sob a forma aguda quando o indivíduo é exposto por períodos longos à luz solar e sob a forma crônica que é desenvolvida ao longo dos anos, geralmente assintomática, podendo ter sinais de dor e ardência. O epitélio pode tornar-se espesso e com placas brancas, podendo apresentar áreas inflamatórias. A patogênese dessa afecção é multifatorial e não pode ser atribuída somente a radiação solar (MANGANARO et al.<sup>43</sup>, 1997).

Por ser a QA considerada uma lesão pré-maligna, podendo originar o carcinoma epidermóide (CE) em indivíduos mais velhos e que tenham acumulado grande quantidade de exposição à radiação solar, esta doença merece atenção especial (JU<sup>29</sup>, 1973; ROBINSON<sup>70</sup>, 1989; ALAMILLOS-GRANADOS et al.<sup>1</sup>, 1993).

Robinson<sup>70</sup> (1989) relatou que uma vez instalado o CEC no lábio, seu potencial para invasão e comprometimento do nódulo linfático é maior do que quando ocorre na pele.

Histologicamente, a presença de atipias epiteliais indica um possível risco de transformação maligna e geralmente, quando intensas, estão mais próximas da malignidade (CAWSON et al.<sup>14</sup>, 1997).

Lundeen et al.<sup>39</sup> (1985), afirmaram que o conceito de prevenção tem sido fortemente associado com a rotina do cirurgião-dentista. No entanto, a prevenção de alterações displásicas dos lábios associada com o efeito prejudicial da radiação solar tem sido negligenciada, pela ênfase dada a prevenção da cárie dental, doença

periodontal, ou até mesmo do câncer bucal associado com o uso de tabaco.

Os cirurgiões-dentistas têm papel importante no diagnóstico precoce e na prevenção dessas lesões, por examinarem regularmente o rosto, os lábios e a boca (MAINO et al.<sup>42</sup>, 1973; PAYNE<sup>61</sup>, 1976; THORNHILL<sup>85</sup>, 1993; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; AWDE et al.<sup>2</sup>, 1996).

A literatura das três últimas décadas tem possibilitado melhor o delineamento da biologia e patologia do câncer. A hipótese de que o processo carcinogênico é composto por múltiplas etapas nas quais um conjunto de eventos ocorre, contribuindo para a transformação celular e subsequente estágio maligno é hoje amplamente aceita (SCIUBBA<sup>76</sup>, 2001; ROSSIT & FROES<sup>71</sup>, 2002).

Em virtude da escassa produção literária sobre QA, pelo fato do Brasil ser um país eminentemente tropical com alta incidência das radiações U.V. A e U.V.B. e ainda pelo fato do dentista ser o profissional com maior oportunidade de exame bucal, torna-se conveniente uma pesquisa clínica e histológica detalhada sobre essa afecção, a fim de elucidá-la cada vez mais, facilitar sua avaliação e ainda exibir sua importância frente seus aspectos multifocais.

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 Queilite actínica - conceitos**

Ayres<sup>4</sup> em 1923 chamou a atenção para uma desordem inflamatória crônica do lábio, aparentemente devido aos raios actínicos ou raios ativos quimicamente da luz solar, denominando-a primeiramente de queilite actínica.

Bentley et al.<sup>6</sup>, (2003) afirmaram que o termo queilite actínica é usado para descrever a degeneração e alterações pré-malignas que ocorrem no lábio, causada pela exposição à radiação ultravioleta. Os autores definiram a palavra “actínica”, referindo-se a ação de raios ativos quimicamente de espectro eletromagnético; e “queilite” um termo relacionado com inflamação dos lábios.

A queilite actínica é uma condição pré-maligna crônica, que ocorre usualmente no lábio inferior, afetando-o parcial ou totalmente. É causada pela exposição prolongada aos raios U.V. do sol, acometendo com mais freqüência o sexo masculino, entre quarenta e oitenta anos, que tenham ocupação ou atividades associada a exposição prolongada ao sol (CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981; GIBSON & PERRY<sup>21</sup>, 1985).

### 2.1.1 Lábio - características anatômicas

O lábio é dividido anatomicamente em três regiões: a pele da área externa, a zona do vermelhão ou semimucosa, e a mucosa. O lábio superior se estende de sua junção com a columela do nariz para o fórnice superior da boca. Nesta região temos o filtro, uma depressão central que se estende da columela nasal à borda do vermelhão superior. O lábio inferior se estende do fórnice inferior da boca até a junção com o mento, no sulco mento labial. A pele que o reveste tem todas as características de queratinização da pele de outras regiões da face, com glândulas sudoríparas, sebáceas e pêlo. As comissuras bucais são os ângulos onde a zona superior e inferior do vermelhão se encontram. As papilas dermais são numerosas, com um rico suprimento de capilares produzindo a coloração vermelha. A zona do vermelhão não contém pêlos ou glândulas sudoríparas e as glândulas sebáceas existem em pequeno número, sendo a membrana mucosa do lábio coberta por um epitélio escamoso estratificado não cornificado (PICASCIA & ROBINSON<sup>65</sup>, 1987; NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964).

Os lábios ainda são compostos por músculos estriados, que lhes conferem os movimentos, e tecido conjuntivo. Esta disposição anatômica faz com que o vermelhão seja visível, facilmente inspecionado pelo paciente e pelo clínico, assim como também freqüentemente afetado pelo meio ambiente (ZUGERMAN<sup>96</sup>, 1986).

### 2.1.2 Etiologia

Pagnamo<sup>59</sup> em (1990), relatou algumas teorias que tentaram explicar a involução do ser humano, destacando que o idoso

apresenta várias alterações na pele decorrentes do próprio processo de envelhecimento, combinada com a ação deletéria provocada pelo meio ambiente principalmente pela luz solar sendo que os indivíduos de pele clara, submetidos à radiação constante de luz U.V. acabam apresentando atrofia acentuada da pele, ressecamento, descamação fina, lentigos, leucodermia, telangectasias, queratose actínica, queilite de lábio inferior, elastose solar e epitelomas, alterações que refletem os danos na epiderme, derme e estruturas anexas.

A radiação U.V.B. é primariamente responsável pelo dano actínico (KAUGARS et al.<sup>33</sup>, 1999).

Lundeen et al.<sup>39</sup> (1985), relataram que 70% da radiação U.V.B. é absorvida pela pele sendo que somente de 5 a 10% são refletidas.

Os efeitos solares sobre o tecido tegumentar podem se instalar através dos mecanismos fototóxico e fotoalérgico. O primeiro advém de uma exposição prolongada à luz solar, com um efeito direto sobre a pele e vermelhão do lábio. O segundo ocorre através de um mecanismo imunológico do tipo retardado, podendo, muitas vezes, ser derivado de substâncias cosméticas. O mecanismo fotoquímico libera substâncias como as histaminas e a 5-hidroxitriptamina, que influenciam na vasodilatação e edema. A elevada temperatura que atinge o tecido, também age na vasodilatação. Na lâmina própria, o dano se realiza, prevalentemente pelo ácido glicosaminoglicano e pela degeneração basofílica das fibras colágenas. As radiações solares se dividem em visíveis (390 à 760nm), infravermelhas (760 à 1400nm) e radiação U.V. (290 à 380nm); estas últimas representam a parte fisiopatológica mais importante da luz solar. Os raios U.V. mais curtos (200 à 250nm) são os mais lesivos para os tecidos e são absorvidos na transposição da atmosfera através de seus vários constituintes (ozônio, vapor de água, carbono anídrico, etc), como uma tela. Os raios U.V. mais longos (195 à 380 nm), têm propriedades estimulantes mas não são de todo inofensivos

em uma exposição prolongada tanto que, com o crescer das ondas, cresce também o seu poder de penetração nos tecidos. Em razão dessa propriedade, são os maiores responsáveis na gênese da queilite actínica crônica (GORACCI et al.<sup>24</sup>,1981).

Juchen et al.<sup>30</sup>, (1998) afirmaram que a radiação U.V. da luz solar é crucial para síntese de vitamina D na pele e em outros aspectos fisiológicos da vida humana. Entretanto ocasionam uma variedade de efeitos patológicos como queimaduras, mudanças de pigmentação da pele, alterações imunológicas e neoplásicas. A única proteção na atmosfera contra os raios U.V. - a camada de ozônio, está sendo destruída, por isso a exposição à radiação U.V. sem meios adequados de proteção pode ser danosa à pele e a saúde. Os autores enumeraram cinco fatores nocivos da radiação solar: efeitos agudos, riscos à longo prazo da exposição, dano fotoquímico cumulativo nos olhos, alteração da resposta imune e da função e distribuição dos componentes do sistema imunológico. Os efeitos dermatológicos a curto prazo envolvem modificações imediatas, incluindo escurecimento do pigmento celular, eritema, produção e migração de grânulos de melanina e modificação no crescimento celular da epiderme. A região entre 400 e 320nm, denominada região da "luz negra", é chamada U.V.A., responsável pela pigmentação da pele ou bronzeado. A região entre 320 e 280 nm é denominada U.V.B., a região do eritema. A maioria dos efeitos biológicos e potencialmente danosos da radiação U.V. das fontes naturais, se situam nesta faixa. A região entre 280 e 220nm é denominada U.V.C. e é conhecida pelos seus efeitos bactericidas e germicidas. Os raios U.V.C. são encontrados em lâmpadas germicidas e em alguns arcos de solda, mas não na luz solar na superfície da terra. A região entre 220 e 170nm é o comprimento de onda mais eficiente para a produção de ozônio. A forma mais comum de exposição à U.V.R. é a radiação solar. Felizmente, a superfície terrestre é protegida pela

atmosfera, de outra forma a radiação solar seria provavelmente letal para a maioria dos organismos vivos sobre a terra.

A exposição solar é fator de risco em indivíduos com pele do tipo I e II, sendo o lábio inferior o mais afetado devido sua proximidade anatômica aos raios solares (ROBINSON<sup>70</sup>, 1989; DUFRESNE & CURLIN<sup>15</sup>, 1997).

Thornhill<sup>85</sup> (1993) observou que a radiação solar consiste de luz de diferentes comprimentos de onda e quanto menor o comprimento de onda, maior a energia de radiação. A radiação U.V. estimula reações fotoquímicas e tem importante efeito na pele humana, dependendo do comprimento de onda e energia que contém. Os raios U.V.B. têm menor comprimento de onda e maior energia que o U.V.A.. Penetram na pele com mais efetividade, causando pigmentação mais profunda. Exposições excessivas causam eritema e queimaduras. A radiação U.V.B. também causa ressecamento, envelhecimento precoce e câncer de pele. As queimaduras podem causar permanente dano à pele, resultando em degeneração do tecido conjuntivo e câncer de pele. A radiação U.V.C. não penetra na camada de ozônio da atmosfera, no entanto seus efeitos são os mais agressivos para a pele. Os efeitos dessa radiação devem ser mais considerados futuramente, ao longo dos anos, com a depleção da camada de ozônio e com o aparecimento do buraco de ozônio na região da Antártida. A radiação U.V. é tóxica e mutagênica para as células e causa danos ao DNA.

Padilla<sup>58</sup> (1975), afirmou que a fotossensibilidade é uma reação anormal no vermelhão do lábio que pode se manifestar qualitativamente diferente. O número de horas de exposição ao sol é mais importante que a intensidade de cada exposição. Do ponto de vista biológico, não se pode separar o efeito da exposição prolongada ao sol no epitélio e no tecido conjuntivo. A fotobiologia das QA requer estudos, entretanto a QA aguda e a QA crônica do lábio inferior, sem mediação de

agentes químicos são produzidas pela radiação U.V.B. de ondas curtas, entre 290 e 320nm.

Em humanos, as reações fotoquímicas no ácido nucléico e proteínas das células são responsáveis pelas lesões e morte celular no estrato germinativo da epiderme. O efeito da radiação actínica na pele à longo prazo, acelera a degeneração senil, tornando a lâmina própria que apóia o epitélio acelular e amorfa com menos fibras elásticas e tecido vascular. Assim, essas alterações podem também afetar o sistema enzimático das células epiteliais, deixando-as mais propensas às alterações displásicas. (La RIVIERE & PICKET<sup>36</sup>, 1979).

Em 1968, Schmitt & Folsom<sup>79</sup>, mostraram resultados que indicavam que a exposição aos raios do sol seja um fator que colabora para o desenvolvimento da doença pré maligna e maligna.

Stoddart<sup>83</sup> em (1964), relatou ser pouco conhecido o mecanismo por meio do qual a luz U.V. produz neoplasia. Indubitavelmente a degeneração do colágeno no tecido é relatada como o efeito da luz e é característico da queratose solar.

### 2.1.3 Epidemiologia

Moore et al. <sup>48</sup> (1999), em um estudo epidemiológico de câncer de lábio e sua distribuição por região do Norte da América, Europa e Oceania, afirmaram que reconhecidamente a carcinogênese é um processo multifatorial e resulta de fatores ambientais, carcinógenos químicos, vírus, genética, estado nutricional e sócio-econômico, defesa imunológica, higiene deficiente e uso de tabaco. A radiação actínica é comumente citada como fator de risco principal para desenvolvimento do câncer. Concluíram que a maioria das lesões teve origem no lábio inferior, sendo que este está diretamente exposto à radiação actínica devido a sua

posição anatômica; as mulheres foram menos acometidas devido ao uso de cosméticos e a sua menor ocupação exposta ao sol; a população melanoderma teve baixa incidência; e ainda o uso de tabaco foi citado como fator importante na etiologia na carcinogênese bucal.

A epidemiologia corrente pesquisa a exposição actínica na iniciação do CEC de lábio. Contudo, não são todos os casos de QA que evoluem para CEC, e a proporção é desconhecida. No estágio precoce é difícil distinguir o CEC da QA. A palpação, o lábio pode revelar uma área de endurecimento. Alterações verrucosas, eritema, lesões não cicatrizadas e hiperqueratose são todas indicativas de malignidade e devem ser examinadas cuidadosamente (AWDE et al.<sup>2</sup>,1996).

#### 2.1.4 Aspectos clínicos da queilite actínica

Os sinais clínicos da QA são sutis, mas podem causar desconforto e inconveniência, sendo o diagnóstico precoce da lesão, importante para reduzir os riscos de desenvolvimento para o câncer. A QA é uma condição degenerativa do lábio causada pelo sol, sendo a radiação U.V. um fator específico. Predominantemente afeta o lábio inferior o qual é mais exposto do que o lábio superior, entretanto o lábio superior também poderá ser afetado, porém em menor grau. É muito mais comum em homens por conta da atividade ao ar livre, em média por períodos muito maiores quando comparado a mulheres, que talvez pelo uso de cosméticos têm um efeito protetor maior nos lábios. Pessoas com pigmentação melânica são relativamente menos afetadas pela radiação actínica. A QA aguda é caracterizada pela formação de bolhas que regridem espontaneamente em poucos dias ou semanas. Podem resultar em ressecamento persistente e descamação, porém na maioria dos casos regridem completamente. Não se sabe se a QA crônica invariavelmente

precede episódios agudos, mas surtos agudos leves são bastante comuns e a maioria dos pacientes com a forma crônica relatam ter apresentado esses surtos leves. Na QA crônica, o vermelhão apresenta placas de hiperqueratose entremeadas por áreas irregulares de eritema. Descamação persistente e sensação de secura podem estar presentes e representarem um problema para o paciente. Há perda da linha de demarcação entre o vermelhão do lábio e a pele. O tecido da pele imediatamente abaixo do lábio se torna espesso resultando na perda da concavidade normal dessa área. Com o tempo esse espessamento se torna mais pronunciado, o eritema se torna mais evidente, a hiperqueratose se espessa e pequenas úlceras podem se formar e tornarem-se lentas na reparação. Alguns pacientes apresentam sensação de formigamento ou queimação (KOTEN et al.<sup>34</sup>,1967; MAINO et al.<sup>42</sup>, 1973; PADILLA<sup>58</sup>, 1975; BIRT<sup>7</sup>, 1977; GIRARD & HOFFMAN<sup>22</sup>, 1980; GIBSON & PERRY<sup>21</sup>, 1985; PICASCIA & ROBINSON<sup>65</sup>, 1987; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; ROBINSON<sup>70</sup>, 1989; TEREZHALMY & NAYLOR<sup>84</sup>, 1993; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; NEVILLE et al. <sup>51</sup>, 2002; KAUGARS et al.<sup>33</sup>, 1999; PENNINI et al. <sup>63</sup>, 2000).

Analisando clínica e histologicamente a QA, Cavalcante<sup>13</sup> (2000), verificou que a presença de aspectos multifocais na afecção pode ser representada por ressecamento, áreas atróficas, descamação, infiltração, eritema, ulceração, alteração da linha de transição, fissuras, manchas ou placas brancas, crostas, sintomatologia dolorosa, aspecto moteado e palidez total ou parcial do lábio.

A queratose actínica ou solar desenvolve-se depois de anos de exposição solar, ocorrendo em pacientes mais idosos. A sua ocorrência na face, lábio inferior, couro cabeludo de indivíduos calvos, pescoço, braços e mãos, apresenta-se sob forma áspera, com pápulas e placas de tamanho variando de 1mm a 2,5cm ou mais de diâmetro. Indivíduos de pele e olhos claros, são os grandes alvos para a formação dessas lesões, além de indivíduos cronicamente imunossuprimidos, nos

quais há aumento no risco do desenvolvimento da lesão, assim como anormalidades genéticas como albinismo, síndrome de Rothmund-Thompson, Síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso e síndrome de Bloom (FU & COCKERELL<sup>20</sup>, 2003).

A QA pode ser dividida sob as formas aguda, subaguda e crônica, sendo a QA aguda, mais rara e episódica, podendo ocorrer de forma leve, moderada ou intensa, manifestando-se após exposição máxima ao sol. As radiações actínicas determinam a liberação de substâncias como histamina e a 5-hidroxitriptamina. O mecanismo patogênico consiste de uma clássica reação fototóxica e o aumento de temperatura do tecido influencia na vasodilatação, precipitando o aparecimento de edema e do eritema seguido de descamação, expressando-se clinicamente por vesículas, fissuras e ulcerações, que caracterizam a forma mais severa, levando o indivíduo a um desconforto quando da alimentação e fala. Nos casos menos intensos o lábio fica edemaciado, vermelho e congesto, com certa descamação. A forma subaguda manifesta-se de maneira menos clara, com certo edema mas, sobretudo, com espessamento do epitélio por hiperqueratose. Geralmente se resolve, porém pode persistir a secura e descamação do lábio nos meses de verão. No entanto a maioria parece se curar completamente (AYRES<sup>4</sup>, 1923; NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981; GORACCI et al. <sup>24</sup>, 1981; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; AWDE et al. <sup>2</sup>, 1996).

A forma crônica da QA é mais significativa pela falta de sintomas, deixando o indivíduo inadvertido. Pode ser consequência da forma aguda ou subaguda, mas pode surgir primitivamente seguida a repetidas exposições ao sol. O vermelhão do lábio apresenta-se recoberto por uma superfície de mucosa fina, pálida, freqüentemente com áreas atróficas, fissuras, erosões ou ulcerações superficiais, as quais tendem a se coalescerem (AYRES<sup>4</sup>, 1923; NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; KOTEN et al.<sup>34</sup>, 1967; GIRARD & HOFFMAN<sup>22</sup>, 1980; CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981;

GORACCI et al.<sup>24</sup>, 1981; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; AWDE et al.<sup>2</sup>, 1996; BRUZZONE et al.<sup>10</sup>, 1996).

#### 2.1.5 Aspectos histológicos da queilite actínica

Pindborg et al.<sup>67</sup> (1997) descreveram que quando da QA, o epitélio do vermelhão do lábio deve ser hiperplásico ou atrófico e mostrar desordem na maturação, com vários graus de queratinização, atipias celulares e aumento da atividade mitótica. O tecido conjuntivo geralmente mostra degeneração basofílica do colágeno e elastose, sendo que o CEC freqüentemente pode se desenvolver em casos não tratados.

Os aspectos microscópicos em nível de epitélio, inicialmente são hiperqueratose e atrofia sem displasias, assim como uma simples hiperplasia recoberta como regra por paraqueratose, mais freqüente que ortoqueratose. Em um estágio mais avançado, temos esses achados aumentados e a camada espinhosa mais espessa. Além disso, em algumas áreas podemos ter diferentes graus de atipia. No tecido conjuntivo, o achado mais proeminente é caracterizado pela elastose solar, desintegração das fibras colágenas, produto da ação dos raios U.V. e degeneração basófila do colágeno pelo acúmulo de substância acelular. (AYRES<sup>4</sup>, 1923; NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; KOTEN et al.<sup>34</sup>, 1967; GIRARD & HOFFMAN<sup>22</sup>, 1980; CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981; GORACCI et al.<sup>24</sup>, 1981; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; AWDE et al.<sup>2</sup>, 1996; BRUZZONE et al.<sup>10</sup>, 1996).

Dufresne & Curlin<sup>15</sup> (1997) afirmaram que a histopatologia da QA varia com os graus de displasia; o epitélio pode ser atrófico, hiperplásico ou com acentuação da camada granulosa sendo que atipias nucleares e mitoses anormais podem estar presentes na maioria dos casos severos.

Sciubba<sup>76</sup> (2001) caracterizou os aspectos histopatológicos da QA com atrofia, incluindo a formação de pérolas de queratina e variáveis níveis de displasia epitelial. Infiltrado inflamatório pode estar presente dentro da lâmina própria e intimamente associado com a degeneração de elastose, caracterizado por área basofilicamente amorfa e áreas acelulares representadas por fragmentação do colágeno e feixes de tecidos elásticos.

Fu & Cockerell<sup>20</sup> (2003), definiram queratose actínica pela proliferação da transformação de queratinócitos neoplásicos que estão presentes na epiderme e induzidos pela exposição da radiação solar. A transformação neoplásica ocorre nos queratinócitos que têm exposição U.V., sendo que a atipia celular é visível em estágios precoces. Alterações histopatológicas como atipias, pleomorfismo na camada de células basais devem estender-se, envolvendo a camada granular e córnea, sendo que camadas de hiperqueratose e paraqueratose podem estar presentes.

Cavalcante<sup>13</sup> (2000) em análise histológica verificou a ocorrência de atipias celulares, elastose solar, infiltrado inflamatório e vasodilatação, assim como hiperplasia e atrofia epitelial, hiperparaqueratose, hiperortoqueratose, paraqueratose e ortoqueratose, sendo estes achados freqüentes em seu estudo. Dos 29 casos de QA avaliados clínica e histologicamente, a atipia celular foi notada em toda a amostra, apresentando-se desde o grau leve até o grau intenso.

Alterações na espessura do epitélio resultam em acantose, hiperplasia ou atrofia. A atipia celular, a qual caracteriza pré malignidade oral é conhecida como displasia epitelial ou Ca *in situ* e é, na maioria das vezes, intensa. Lesões pré-malignas devem ser baseadas na avaliação microscópica de displasia e intensidade e isso só pode ser alcançado através da biópsia (WRIGHT<sup>93</sup>, 1994).

Pindborg et al.<sup>66</sup> (1977), definiram displasia epitelial como um termo usado para uma lesão, na qual parte da espessura do seu epitélio é ocupada por células mostrando variados graus de atipia celular.

Graus intensos de displasia epitelial devem expandir para *Ca in situ* e com isso toda a espessura do epitélio estará envolvida.

A displasia epitelial pode ser graduada como leve, moderada, intensa e *Ca in situ*. Vários aspectos histológicos são identificados na tentativa de alcançar o tipo de gradação, como: projeção epitelial em forma de gota; distúrbio da polaridade nuclear; hiperplasia da camada basal; distúrbio de maturação epitelial; células e núcleos pleomórficos e anisocitose; hiperchromatismo celular; nucléolos proeminentes; aumento da relação núcleo/citoplasma; aumento do número de mitoses; diminuição de coesão celular e queratinização individual de células, são as atipias celulares capazes de nomear a intensidade de displasia epitelial existente na lesão. Se a lesão for persistente, a biópsia é essencial para estabelecer o diagnóstico histológico sendo que, a gradação de displasia epitelial, demanda o tratamento (AXÉLL et al<sup>3</sup>,1986).

Pindborg et al.<sup>67</sup> (1997), afirmaram que algum grau de displasia epitelial existente, mesmo que seja leve, indica aumento no risco e subsequente desenvolvimento para o câncer.

Bánóczy & Csiba<sup>5</sup> (1976), analisaram quinhentas lesões clinicamente diagnosticadas como leucoplasia. As lâminas foram agrupadas de acordo com a presença de hiperqueratose, displasia epitelial, *Ca* invasivo ou *Ca in situ*. A displasia epitelial foi diagnosticada quando duas ou mais atipias fossem encontradas. A partir deste critério, a displasia epitelial foi graduada como leve, quando duas alterações histológicas estivessem presentes, moderada quando duas a quatro dessas alterações fossem notadas e displasia intensa quando cinco ou mais dessas alterações fossem observadas. A displasia epitelial foi encontrada em 120 casos (24%) e variou entre as formas leve, moderada e intensa.

Waldron & Shafer<sup>89</sup> (1975), em análises histológicas de 346 pacientes com leucoplasia de lábio, verificaram que 24% mostraram

alterações displásicas e carcinoma. Reforçaram então que seus conhecimentos na ocasião não permitiram uma declaração absoluta em relação ao potencial de malignidade da displasia epitelial grave ou até a progressão invasiva do Ca *in situ*. O valor da displasia epitelial leve e moderada requer um estudo cuidadosamente controlado por um longo período de tempo de um número significativo de pacientes.

## 2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da QA ou queilite solar é feito com base nas características clínicas, no entanto a biópsia deve ser feita para excluir envolvimento profundo, especificamente quando a lesão é ampla, prurítica, sangrante, eritematosa, e geralmente endurecida (FU & COCKERELL<sup>20</sup>, 2003).

O diagnóstico e tratamento das lesões pré-malignas e CEC é baseado nos aspectos histopatológicos, local de envolvimento e estágio da doença. Avanços no diagnóstico e estadiamento nos níveis moleculares são esperados para escolha de tratamento e resultados. O principal método de avaliação da alteração da mucosa inclui o reconhecimento do perigoso comportamento e o aumento do risco individual. Exames clínicos de lesões pré-malignas incluem a inspeção completa da cabeça e pescoço, exame intra oral e linfonodos cervicais. A interpretação histológica é uma ciência subjetiva e a interpretação varia entre um patologista e outro; essa variação pode também induzir o diagnóstico e o tratamento impróprio (EPSTEIN et al.<sup>18</sup>,2002).

Juchen et al.<sup>30</sup> (1998); Padilla<sup>58</sup> (1975), relataram que a forma aguda da queilite actínica deve ser diferenciada do herpes simples, porém o surgimento do herpes simples tem também como fator desencadeante comum a exposição solar. O diagnóstico diferencial da QA

crônica pode ser feito com o lupus eritematoso, líquen plano e queilites de contato.

O diagnóstico diferencial se impõe dentre a multiplicidade de dermatoses, seja de natureza neoplásica benignas e malignas. Lesões diversas podem simular o câncer cutâneo, fato às vezes devido ao aspecto puramente insólito ou pela evolução anormal ou aspectos histopatológicos incomuns como, hipercelularidade, mitoses numerosas e algumas atipias. Aplicações de técnicas laboratoriais mais sensíveis e de maior especificidade com métodos de coloração, microscopia eletrônica, histoquímica, imunoistoquímica, recursos de biologia molecular e sorológicos, o Southern-blot e hibridização *in situ* e PCR são exemplos que podem ser úteis para ampliar a eficiência diagnóstica. Algumas entidades consideradas benignas pela possibilidade tardia de transformação maligna e que passaram a ser incluídas no grupo de pré cancerosas, indicam a necessidade de remoção precoce, outras lesões do grupo pré cancerosas exigem acompanhamento contínuo visando detectar precocemente sinais indicativos de transformação (NASCIMENTO<sup>50</sup>, 2003).

Melo<sup>47</sup> (1999) investigou a estreita relação etiopatogênica das QA com o sol e a grande importância diante dos aspectos climáticos e sócio-econômicos do nosso país, assim como a possibilidade de evolução para neoplasia maligna, em que as QA são negligenciadas. Os objetivos do trabalho foram: evidenciar através da imunoistoquímica os seguintes marcadores: proteína p53, TGF $\alpha$ , atividade proliferativa pela marcação de PCNA, densidade vascular evidenciada pelo anticorpo CD31; mensurar pela citometria estática, o conteúdo de DNA nuclear e contribuir para a fundamentação biológica do potencial de transformação neoplásica na evolução clínica da QA. Para o estudo foram selecionados treze casos de CEC, treze de QA, doze de leucoplasias e nove casos de lábio duplo, freio labial e processos proliferativos não neoplásicos. Foram escolhidas aquelas localizadas na região do vermelhão do lábio ou mucosas próxima

a ele. Os dados clínicos e microscópicos das QA e leucoplasias, permitiram classificá-las como lesões cancerizáveis, mas para determinar qual o risco ideal da transformação neoplásica, foram necessários dados que evidenciassem o grau de dano genético e molecular. Determinar quais as alterações essenciais na carcinogênese e quais melhores marcadores de prognóstico são os maiores objetivos da biologia atual. O propósito de identificar o risco real de transformação maligna é estabelecer tão precocemente quanto possível, uma terapêutica específica. Esta terapia deve englobar os dois lados de abordagem de uma lesão: a parte curativa e restauradora e o lado preventivo.

Por ser a QA uma lesão pré-maligna induzida por raios solares, neste trabalho os autores tentaram através de técnica de imunohistoquímica estudar o estado de maturação do epitélio dessas lesões, bem como investigar a presença de biomarcadores capazes de fornecer subsídios para melhor compreender o potencial maligno da QA. A transformação maligna de uma lesão é precedida por alterações a nível molecular, as quais são conhecidas precocemente (SANTOS<sup>72</sup>, 2000).

### **2.3 Tratamento da queilite actínica**

O tratamento do pré-câncer oral é amplamente baseado na gradação histológica de displasia epitelial e as características clínicas devem complementar a decisão terapêutica (PINDBORG et al.<sup>67</sup>, 1997).

Na realidade, o tratamento ideal para QA na maioria dos casos, deveria ser de preferência a não exposição exagerada e prolongada à luz solar. Entretanto isso é difícil de alcançar, porque geralmente, faz parte da ocupação de certos indivíduos envolvidos. Por

esta razão, a conduta profilática como o uso de chapéu de abas largas e aplicação de fator de proteção solar labial (FPS), deve ser utilizada para evitar ou minimizar a radiação na face e lábios. Estas são medidas obrigatórias, em especial para indivíduos com fotossensibilidade e pacientes que já tenham tido câncer de lábio. Ressalta-se ainda que em razão do caráter difuso da QA, todo o lábio inferior fica susceptível a desenvolver um câncer (NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; TEREZHALMY & NAYLOR<sup>84</sup>, 1993)

MacFarlane & Terezhalmly<sup>40</sup> (1982) também avaliaram que a efetividade dos protetores está expressa pelo FPS. O FPS geralmente varia de dois (mínimo de proteção) para quinze (máximo de proteção).

A eficácia de um bloqueador solar é relacionada com o FPS. Seu conceito é baseado nas propriedades de absorção de U.V. do filtro solar e é uma medida quantitativa da eficiência de uma fórmula. Sendo assim, o FPS é definido como o índice de exposição do U.V. eritmogênico necessário para produzir a mesma reação de eritema sem a aplicação tópica do filtro solar. Os autores classificam: FPS 2 - com mínima proteção para pessoas que raramente se queimam e ainda têm um bom bronzeado; FPS 4 - proteções moderadas para indivíduos que normalmente se bronzeiam adequadamente e raramente se queimam; FPS 6 - extra proteção para pessoas com pele sensível, que se bronzeiam na maioria das vezes e também se queimam; FPS 8 - máxima proteção para pessoas que se queimam moderadamente; FPS 15- ultra proteção para loiros, ruivos e pele clara, protegendo durante longos períodos de sol e FPS > ou = 23 - bloqueador solar, recomendado para pessoas que possuem pele pré cancerosa, bloqueando quase todos os raios danosos (JUCHEN et al.<sup>30</sup>, 1998).

Em estágios iniciais sem alteração ou displasia leve o tratamento é o uso de protetor solar. Existem dois tipos de protetores solares: PABA e ésteres com gliceril PABA e os físicos, óxido de zinco e

dióxido de titânio. Os pacientes com QA devem usar FPS 15 ou mais em todo momento que estiverem expostos ao sol, reaplicando várias vezes ao dia (BRUZZONE et al.<sup>10</sup>, 1996).

Juchen et al.<sup>30</sup> (1998), classificaram os agentes protetores solares em químicos, que funcionam pela redução da quantidade de U.V.R. que atingem o estrato córneo, pela absorção da radiação danosa; químicos que funcionam pela dispersão e reflexão dos U.V.R. e da radiação visível e combinação de protetores solares contendo dois ou mais agentes absorventes de U.V.R. e agentes dispersores como óxido de zinco e dióxido de titânio.

Payne<sup>61</sup> (1976) teve como objetivo determinar a duração de proteção de agentes bloqueadores da mucosa labial. Os fatores primários que determinam a duração da efetividade de agentes bloqueadores são ingredientes ativos e um veículo. Agentes contendo PABA e ésteres dão proteção superior na pele e lábios quando comparados a outros agentes testados. A importância do veículo é vista na duração de proteção que ocorre no lábio e pele. Agentes bloqueadores oferecem um efetivo meio de prevenção de seqüelas agudas da longa exposição à radiação actínica no lábio e mostra especial valor para pessoas que têm freqüente exposição solar direta.

Lundeen et al.<sup>39</sup> (1985), observaram que a identificação do alto risco do indivíduo é baseada no sexo, padrão de comportamento, aparência clínica do lábio e tipo de pele. O clínico deveria conscientizar os pacientes sobre o alto risco do CEC e recorrente herpes labial, indicando o uso de agentes bloqueadores com fator de proteção de no mínimo FPS 15 e ainda têm a capacidade de identificar indivíduos de alto risco de alteração displásica solar no lábio devendo orientá-lo ao uso de protetor, resultando na contribuição de saúde e prevenção. Os autores afirmaram ainda que a melhor formulação de protetor apresenta combinação de PABA ou éster de PABA juntamente com benzofenona.

Em 1996, Pagoda & Preston-Martin<sup>60</sup>, investigaram especificamente o papel do protetor labial. Os achados foram que entre mulheres que vivem em regiões com alto fluxo de radiação U.V., e que pouco freqüentemente aplicam cobertura nos lábios, tinham duas vezes o risco aumentado do que mulheres que usavam cobertura nos lábios, sugerindo que o declínio em anos recentes da incidência de câncer em homem, deve ser devido não somente pelo declínio do uso do tabaco, mas também pelo aumento do uso de proteção dos lábios com produtos à base de gordura, sendo que esta hipótese precisa ser testada futuramente. Esse estudo estabeleceu a importância do efeito protetor no lábio, particularmente entre mulheres que vivem em regiões de alto fluxo de radiação U.V., sugerindo que esforços do controle do câncer ressaltem a proteção de pele enfatizando também a proteção labial.

Payne<sup>62</sup> (1976), enfocou os efeitos do sol na mucosa labial e métodos utilizados para protegê-los e afirmou que existem duas indicações básicas para o uso de protetor solar na mucosa labial. A primeira contra a exposição aguda, que leva a formação de bolhas e a outra indicação é a prevenção dos efeitos da longa exposição da radiação actínica. Indivíduos que têm atividades sob o sol e que se queimam com facilidade e/ou pessoas geralmente loiras ou ruivas, devem utilizar agentes bloqueadores actínicos. Os agentes bloqueadores devem conter as seguintes características: sustentar proteção efetiva de radiação U.V., particularmente entre 290-320nm; devem permanecer em contato com a mucosa labial por oito horas ou mais, permitindo aplicação uma vez/dia; mostrar aceitação de cosméticos e ser hipoalergênico e não irritante. O uso de agentes bloqueadores para proteção labial, oferece um método prático de prevenir lesões malignas e pré-malignas, resultado da radiação actínica.

Wu & Casey<sup>95</sup> (1991), referiram que muitos estudos têm demonstrado uma relação da radiação U.V. com o câncer de pele. O lábio sendo uma protuberância entre a pele e a membrana mucosa, facilmente

é exposto ao sol, propiciando o desenvolvimento da QA crônica, considerada uma doença pré cancerosa. Descreveu ainda que o fotoprotetor solar ideal ainda não foi desenvolvido por causa da susceptibilidade da água, do hábito de lambe os lábios, evaporação e absorção. O autor desenvolveu um protetor labial personalizado - *custom lip shield*, por achar uma excelente barreira física para proteger os lábios da radiação U.V., porém como desvantagem inclui o custo e estética, pois é moldado e confeccionado posteriormente com resina acrílica de forma a proteger os lábios, sendo recomendado para pacientes que tenham a doença e seja impossível evitar o sol direto.

Diferentes modalidades de tratamento vêm sendo utilizadas para QA, incluindo criocirurgia, 5-fluoracil, laser de dióxido de carbono, peeling-químico, vermelhectomia e eletrodissecação (ROBINSON<sup>70</sup>, 1989; KUWAHARA & RUSBERRY<sup>35</sup>, 2000).

No entanto, Epstein<sup>17</sup> afirmou em 1977, que o tradicional tratamento de escolha para os casos severos e difusos de QA é a vermelhectomia.

Outros autores citam ainda que além de vantagens como destruição controlada, localizada e hemostática, manutenção do contorno natural do lábio, morbidade mínima, sem necessidade de hospitalização, a vermelhectomia tem excelentes resultados cosméticos e funcionais (VAN DER WAAL et al.<sup>87</sup>, 1996; DUFRESNE et al.<sup>16</sup>, 1988; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; ROBINSON<sup>70</sup>, 1989).

Em 1979, La Riviere & Picket<sup>36</sup>, apresentaram conceitos lógicos quanto à conduta de lesões pré-malignas, preconizando a biópsia de todas as lesões suspeitas e enfatizando que todos os pacientes com diagnóstico histológico de displasia fossem acompanhados. Os pacientes com displasia leve e moderada, secundária a um dano actínico e aqueles previamente tratados de CEC de lábio inferior, devem ser orientados a evitar o sol ao máximo possível. Em casos de necessidade cirúrgica, a técnica a ser usada depende da profundidade de invasão da lesão e da

extensão superficial da alteração maligna. Segundo o autor, o tratamento com biópsia excisional, vermelhectomia, ressecção em cunha, ou a combinação de ressecção em cunha e vermelhectomia têm mostrado bons resultados.

Birt<sup>7</sup> (1977) indicou a *lip-shave* ou vermelhectomia para remoção do epitélio do vermelhão do lábio sem a necessidade de remover tecido sadio. É indicada para QA com áreas focais de ulceração superficial em que a biópsia revela displasia moderada a intensa ou Ca *in situ*. Há casos onde a pele do lábio, mostra epitélio de aparência corrugada, geralmente ressecado, com crosta superficial e com ocasionais presenças de fissuras transversais e placas brancas elevadas ou acinzentadas devidas provavelmente, pela degeneração actínica subjacente ao colágeno.

Spira & Hardy<sup>80</sup> (1964), consideraram a vermelhectomia ou *lip shave* como um efetivo e já estabelecido procedimento cirúrgico. A técnica consiste na excisão de todo ou parte do vermelhão do lábio, com avanço ou fechamento da mucosa labial da pele externa do lábio, cobrindo o defeito. O procedimento é realizado com anestesia local sendo que a excisão geralmente inclui a porção do vermelhão, dependendo da extensão. Os autores realizaram o procedimento e relataram algumas complicações, incluindo formação de hematoma, febre pós operatória e deiscência. A ocorrência de seqüelas após vermelhectomia é comum, sendo limitação de abertura de boca, parestesia, dor, prurido, contração na cicatriz e dificuldade para comer e falar.

Lesões iatrogênicas próprias do procedimento podem induzir a ruptura de ductos glandulares. Um caso clínico foi relatado pelo aparecimento de lesão nodular no lábio inferior, em local onde já havia sido realizada uma vermelhectomia há dois meses para tratamento de QA. O diagnóstico clínico foi de mucocele e a paciente foi submetida a biópsia excisional. O diagnóstico final foi de fenômeno de retenção de muco e a paciente foi acompanhada por quinze meses sem recorrência,

evidenciando que mucoceles também deveriam ser incluídas como possível seqüela operatória pós vermelhectomia (PEREIRA et al.<sup>64</sup>,2002).

Stanley & Roenigk<sup>81</sup> (1988), estudaram o tratamento da QA com laser de CO<sub>2</sub>, um método simples e rápido que pode ser realizado com anestesia local, sendo o pós-operatório com mínimo desconforto e edema, o contorno normal do lábio é preservado, e a reepitelização ocorre em vinte e um dias, sendo seus resultados cosméticos excelentes.

Karrer et al.<sup>32</sup> (2001), realizaram um estudo prévio com vaporização do laser de CO<sub>2</sub>, sendo o tratamento de escolha devido suas vantagens quando comparada a procedimentos cirúrgicos. É efetivo, com baixo sangramento e boa visualização para a remoção do epitélio na superfície do lábio.

Alamillos-Granados et al.<sup>1</sup>, realizaram em 1993, um trabalho onde avaliaram que a vermelhectomia com laser de CO<sub>2</sub> tem vantagens, por ser rápida, definitiva e estética, sendo o pós-operatório com pouca dor ou edema. A anestesia é local e a técnica é bem tolerada em todos os pacientes. A reepitelização ocorre dentro de quatro a sete semanas e cuidados especiais não são necessários. A excisão do vermelhão deve ser enviada para exame da presença de malignidade, o que também é considerada uma vantagem de grande importância.

Robinson<sup>70</sup> (1989), ainda diz que prognóstico da QA é bom quando diagnosticada e tratada precocemente. Um estudo retrospectivo de quarenta pacientes com QA não mostrou recorrência depois do tratamento com vermelhectomia ou laser de dióxido de carbono, num período após quatro anos.

Epstein<sup>17</sup> (1977) fez o uso tópico de 5-fluorouracil a 5% no tratamento de QA de lábio, no entanto esta conduta produziu considerável desconforto temporário, mas com resultados excelentes. A biópsia preliminar de áreas infiltradas suspeitas foi mandatória, assim como o cuidado e acompanhamento do paciente até atingir a cura completa

também. O uso tópico de 5-fluorouracil a 5% é uma alternativa em pacientes com danos actínicos difusos nos lábios. O fluorouracil destrói seletivamente as células danificadas actinicamente e remove a queratose com resultados cosméticos geralmente superiores a outras modalidades como: cirurgia, nitrogênio líquido, curetagem e eletrodissecação. Nesse estudo, de doze pacientes tratados com 5-fluorouracil, apenas dois tiveram recorrência.

Warnock et al.<sup>92</sup>(1981), Robinson <sup>70</sup> (1989) e Wright & Dufresne<sup>94</sup>(1998), verificaram falhas na normalização histológica quando do tratamento com 5-fluoracil, apesar da resolução de seus aspectos clínicos.

Stanley & Roenigk<sup>81</sup> (1988), também realizaram tratamento com 5-fluoracil (Fluoroplex ou Efudex), e afirmaram que o processo esfoliativo é conseguido pela incorporação do produto ao DNA das células danificadas com a cicatrização se efetivando em semanas, no entanto tem o inconveniente de não impedir o desenvolvimento de novas lesões.

Gregory et al.<sup>25</sup> (1995), utilizaram a terapia fotodinâmica (TFD) com Fotofrin em um paciente com carcinoma de lábio T1 e três pacientes com displasias no vermelhão do lábio. O desconforto pós operatório foi controlado com ibuprofeno oral e cloranfenicol tópico. Após a terapia com (TFD) a biópsia foi realizada, demonstrando melhora histológica nos graus de displasia.

Stender & Wulf<sup>82</sup> (1996), também usaram a (TFD) no tratamento de um paciente, empregando uma camada espessa de 20% de 5-ALA em um creme básico sob uma solução hidrocolóide. O creme foi removido três horas depois e o lábio irradiado por trinta minutos a uma distância de trinta centímetros, usando a luz de um projetor comum de slides. Sem anestesia local, o tratamento foi repetido três vezes em intervalos de um mês. Nenhuma recorrência foi vista um ano depois do procedimento.

Biópsias devem ser feitas em todas as lesões suspeitas com evidência histológica de displasia. Nos casos de displasia moderada, severa, *Ca in situ* e *Ca* invasivo, várias modalidades de tratamento para eliminar foco de crescimento de potencial maligno letal e metástase é a meta. A técnica cirúrgica usada depende da profundidade da invasão maligna e da alteração displásica. Os resultados cosméticos são excelentes, juntamente para eliminação do epitélio displásico. A vermelhectomia reduz a protrusão do lábio inferior e o protege do dano actínico (LaRIVIERE & PICKETT<sup>36</sup>,1979).

#### **2.4.Câncer de lábio**

O câncer oral é representado por aproximadamente 3% de todas as malignidades que ocorrem no corpo, no entanto, em algumas partes do mundo esta porcentagem é maior (ÁXELL et al.<sup>3</sup>,1986)

Antes de se tornarem uma neoplasia, a maioria das lesões malignas da boca sofrem alterações clínicas com transformações displásicas que podem levar anos antes de ocorrer a invasão da lâmina própria, passando por estágios carcinogênicos de iniciação e promoção durante muito tempo (WRIGHT<sup>93</sup>, 1994)

Visscher & Van der Wall<sup>88</sup> (1998), afirmaram que não podemos nos limitar somente a um fator de risco, mas sim avaliar a relação de interação de todos os fatores considerados de risco.

Câncer de lábio refere-se aquelas malignidades epiteliais que se originam no vermelhão do lábio. A vasta maioria de neoplasias que ocorrem no lábio é de carcinoma epidermóide (CE), os quais comprometem mais de 90% dos casos. O câncer de lábio ocorre mais freqüentemente no lábio inferior e o agente etiológico potencial ou carcinógeno requer um número de exposições antes da sua

manifestação. Os fatores predisponentes identificados como tendo uma associação com o desenvolvimento da doença, dentre outros, são fatores ambientais do tipo exposição à luz solar, residência rural, uso de cachimbo, tipo de ocupação, situação sócio-econômico, infecção viral e fatores endógenos. A exposição solar tem um papel importante como fator de risco. A carcinogênese deve ser resultado de vários fatores de risco, endógenos e exógenos independentemente, antagonicamente ou sinergicamente para produzir a displasia epitelial. Como resultado de longa e repetida exposição destes riscos, essas lesões eventualmente progridem para o CEC. Acredita-se que o efeito prolongado e cumulativo da exposição a radiação U.V., tem um papel em conjunto com outros fatores climáticos como pó, clima seco e frio, causando ressecamento dos lábios e outros fatores cocarcinogênicos. A maioria dos estudos epidemiológicos tem associado o risco do câncer de lábio e o período de tempo em atividades expostas ao sol, particularmente trabalhadores que têm atividades ao ar livre e também correlacionam a ação sinérgica entre ocupação exposta ao sol e fumo como um importante fator de risco (VISSHER & VAN DER WALL<sup>88</sup>, 1998).

Muitos casos de câncer oral são precedidos por alterações pré-malignas reconhecidas, e a maioria é importante pela presença de displasia epitelial oral. O diagnóstico precoce e tratamento adequado da displasia epitelial podem prevenir consideravelmente a morbidade e mortalidade dos pacientes. A avaliação histopatológica confiável é um pré-requisito necessário para avaliação do pré câncer oral (BROTHWEL et al.<sup>9</sup>, 2002).

Santos et al.<sup>73</sup> (1996), afirmaram através da literatura, aspectos diferentes quando analisaram a incidência do câncer de lábio no mundo. Em um estudo retrospectivo de 58 pacientes com CEC de lábio, 86% predominaram em homens brancos acima de 61 anos de idade, sendo a atividade diária com exposição ao sol, como trabalho ou lazer parecer desempenhar um papel no desenvolvimento dessa doença.

Lindqvist & Teppo<sup>37</sup> (1980), descreveram a ocorrência de câncer no lábio superior e inferior na Finlândia no período de 1953-1974. Em termos etiológicos o câncer de lábio superior deve ser reconhecido como uma entidade separada e diferente do câncer de lábio verdadeiro do lábio inferior. O papel de infecções herpéticas recorrentes do lábio também foi discutido. Todos os casos selecionados de câncer de lábio superior e inferior foram verificados histologicamente, sendo que as lesões pré cancerosas não foram consideradas. Os resultados foram que a incidência de câncer de lábio superior em homens foi mais alta do que nas mulheres, numa razão de 0.17/0.09 respectivamente. O risco de câncer no lábio inferior como no lábio superior foi alto tanto na zona rural como na zona urbana e em ambos os sexos. No entanto a razão urbano/rural aumentou com o tempo.

A cura do carcinoma é possível se houver baixo índice de malignidade. O autor relata um caso interessante, com boa documentação, da etiologia das alterações degenerativas da queilose solar, e ainda relatou a desconsideração do paciente em relação a lesão, demorando procurar cuidados profissionais e afirmou que mesmo com o atraso desta procura, o número de metástases é baixo (WALLEN<sup>90</sup>, 1974).

O CEC que se apresenta clinicamente como uma placa endurecida ou uma úlcera, é caracterizado por perda da organização e orientação celular, perda das pontes intercelulares, presença de atipias nucleares, figuras mitóticas e desenvolvimento de queratinização prematura de células (GIBSON & PERRY<sup>21</sup>, 1985).

A incidência do câncer de lábio em Los Angeles de 1972 a 1993 foi sete vezes mais alta em homens do que em mulheres, embora esta relação tenha diminuído. Estudos epidemiológicos têm identificado fatores constitucionais como tez clara, exposição à radiação actínica e uso de tabaco, como os maiores fatores de risco. A associação entre o

risco do câncer de lábio e o tempo despendido ao ar livre, foi o achado mais consistente (PRESTON-MARTIN et al.<sup>69</sup>,1982).

Ju<sup>29</sup> (1973) enfatizou que o estilo de vida da nossa sociedade alterna de tempos em tempos e de lugar para lugar. O autor concluiu em seu estudo que exercer profissão ao ar livre como fazendeiros, atletas profissionais, marinheiros e aviadores, torna-os propensos ao câncer de lábio inferior, aparentemente devido à exposição prolongada ao sol, durante muito tempo de suas vidas.

### 3 PROPOSIÇÃO

Os objetivos deste trabalho foram:

- a) avaliar o perfil clínico e histológico do paciente portador de QA, assim como os fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento da afecção;
- b) analisar o grau de acordo interexaminadores quando da análise histológica;
- c) correlacionar histologicamente as áreas atróficas com áreas não atróficas, quanto à presença de queratinização, alterações no epitélio de revestimento, graus de atipias, displasias epiteliais, tecido conjuntivo, vasodilatação e infiltrado inflamatório.

## **4 MATERIAL E MÉTODO**

### **4.1 Pacientes**

Foram estudados 48 casos de pacientes portadores de QA, realizando-se avaliação clínica e histológica de cada caso. Na ficha clínica (Apêndice A), foram considerados, além da identificação do paciente, idade, sexo, etnia, hábitos de risco como consumo de álcool e fumo, atividade ocupacional, algumas doenças sistêmicas, estado geral de saúde e nutrição.

A amostra envolveu casos de pacientes atendidos na FOSJC - UNESP, pelas disciplinas de Semiologia e Patologia Bucal. Todos os pacientes que participaram deste estudo, inclusive os dos casos antigos já arquivados, os quais foram convocados via correio, preencheram uma ficha clínica, assim como as respectivas declarações de consentimento (Apêndice B).

### **4.2 Método**

#### **4.2.1 Avaliação clínica**

Durante a avaliação clínica, foram realizados exames clínicos extra e intrabucais, nos quais foram consideradas algumas características de fundamental importância para este estudo:

- a) evolução da lesão: tempo de evolução da QA;

- b) extensão da lesão: tamanho das lesões; extensão das áreas comprometidas;
- c) sintomatologia: quando presença de dor, ardência, formigamento, dormência e sangramento;
- d) localização: local ou locais acometidos pela lesão;
- e) manchas: alteração circunscrita de cor normal da mucosa ou pele, sem elevação ou depressão da superfície;
- f) placas: lesão ligeiramente elevada e com superfície plana;
- g) aspecto empalidecido da semimucosa: decorrente da presença de placas e manchas brancas;
- h) aspecto moteado: presença de vários pontos avermelhados em meio às áreas de placas e manchas brancas;
- i) eritema: manchas rosadas, vermelhas ou violáceas produzidas por vasodilatação;
- j) fissuração: ulceração estreita, semelhante a uma fenda ou sulco;
- k) ulceração: lesão caracterizada pela perda da superfície do epitélio e freqüentemente de tecido conjuntivo subjacente;

- l) crostas: alteração morfológica do tecido decorrente da evolução de lesões ulceradas;
- m) atrofia da semimucosa: aspecto deprimido da semimucosa do vermelhão do lábio;
- n) ressecamento: achado conferido pela perda de umidade labial;
- o) descamação: característica que consiste no desprendimento visível das camadas superficiais do epitélio;
- p) alteração da linha de transição entre a semimucosa e a pele: caracterizada por perda do limite entre a pele do vermelhão do lábio e a pele;
- q) aspecto infiltrado: característica que confere ao lábio um aspecto volumoso, mal delimitado e de consistência fibrosa à palpação;

A catalogação desses achados facilitou o exame clínico e o acompanhamento dos pacientes em seus retornos.

Os exames clínicos foram realizados no ambulatório da disciplina de Semiologia com luz direta e indireta (luz natural associado à luz do refletor).

#### 4.2.2 Procedimentos cirúrgicos

As biópsias foram incisionais e padronizadas de forma que envolvessem sempre uma área leucoplásica e outra não leucoplásica. Posteriormente os espécimes foram enviados para o laboratório da disciplina de Patologia Bucal da FOSJC-UNESP, para que pudessem ser processados e submetidos a análise anátomo-patológica

#### 4.2.3 Processamento do tecido

Todo o material de biópsia foi fixado em formaldeído a 10%, processado pela técnica rotineira e incluído em blocos de parafina. Cortes seriados com cerca de 5 $\mu$ m de espessura foram estendidos em lâminas de vidro e corados pela técnica da hematoxilina e eosina (H/E) e pelo ácido periódico com reativo de Schiff (PAS).

### **4.3 Análise histológica**

Para realização da análise histológica, todas as lâminas foram lidas por dois examinadores independentes, previamente calibrados.

Para padronização da análise foram observados somente cinco campos por lâmina, os quais foram identificados com caneta de retroprojeter a fim de selecionar o melhor corte para avaliação. A escolha do corte foi baseada nos seguintes critérios: qualidade do corte realizado no micrótomo, inclusão do epitélio e da lâmina própria, distensão do corte na lâmina e qualidade das colorações(H/E e PAS), visando melhor facilidade na leitura microscópica. Todos os achados histopatológicos foram registrados em uma ficha específica (Apêndice C).

Todo o material foi analisado em microscópio de luz (AXIOSTAR PLUS-Carl Zeiss-Oberküchen-Germany).

Na identificação dos achados histológicos considerados critérios de atipia celular e na gradação de displasia epitelial foi utilizada a classificação estabelecida pela WHO e descrita por Pindborg et al.<sup>67</sup> (1997), e a preconizada por Bánóczy & Csiba<sup>5</sup> (1976).

Foram analisadas as seguintes características do epitélio:

a) queratinização:

- ausente;
- paraqueratina: camada de queratina, nas quais os núcleos epiteliais ficam retidos;
- hiperparaqueratina: aumento da espessura da camada de paraqueratina;
- ortoqueratina: camada de queratina, em que há perda dos núcleos epiteliais;

- hiperortoqueratina: aumento da espessura da camada de ortoqueratina.

Para o estabelecimento e confirmação da espessura de queratina, foi utilizada uma régua micrometrada adaptada à ocular do microscópio. Para tanto, todas as lâminas foram medidas de forma que mensuramos a menor e a maior espessura do epitélio de cada uma separadamente. Após obtenção desses dados, todas as medidas foram separadas em colunas, e divididas em paraqueratina e ortoqueratina, embasados somente na presença de núcleos ou não. Posteriormente essas medidas foram organizadas em ordem crescente para que pudéssemos realizar a mediana. Sendo assim, para caracterizarmos queratinização com paraqueratina, medidas menores que 105 $\mu$ m foram consideradas, sendo que medidas superiores a esse valor foram denominadas de hiperparaqueratinização. Nos casos de ortoqueratina, medidas menores que 75 $\mu$ m foram consideradas como ortoqueratinização e medidas acima de 75 $\mu$ m foram chamadas de hiperortoqueratinização.

b) alterações no epitélio de revestimento relacionadas à proliferação celular:

- atrofia: diminuição do número de camadas células, e conseqüentemente da espessura do epitélio, usualmente à custa da camada espinhosa;
- hiperplasia: projeções epiteliais marcantes, profundas, irregulares na lâmina própria subjacente, aumento do número de camadas do epitélio, esta alteração pode estender-se e envolver diversas camadas do epitélio;

- acantose: espessamento da camada espinhosa, decorrente do aumento do número de suas células;
  - normal: epitélio com espessura normal.
- c) critérios histológicos de atipia epitelial: presença de alterações celulares relacionadas com alterações na proliferação e diferenciação de células epiteliais:
- perda da polaridade das células basais: perda da disposição em paliçada e colunar assumida pelas células da camada basal;
  - duplicação da camada basal: camada basal ou germinativa com mais de duas camadas de células;
  - projeção dos cones epiteliais em gota: projeções epiteliais na qual a porção terminal da projeção é mais ampla do que sua base;
  - aumento da relação núcleo/ citoplasma: geralmente devido a aumento do volume nuclear;
  - hiper cromatismo nuclear: os núcleos apresentam-se mais basofílicos, do que o normalmente observado;
  - nucléolos aumentados: podendo ser único ou múltiplos;
  - aumento de figuras mitóticas: aumento do número das divisões celulares;

- mitoses atípicas: ocorrência de divisões celulares aberrantes ou bizarras;
- figuras mitóticas na porção mediana do epitélio;
- pleomorfismo celular e nuclear: variações da forma e do tamanho das células e do núcleo;
- perda de estratificação epitelial: maturação alterada que pode se estender por toda a espessura do epitélio;
- perda de coesão celular: perda da união ou união reduzida entre as células por alteração de suas junções;
- queratinização individual ou de grupos de células na camada espinhosa ou em camada mais profundas.

d) tecido conjuntivo:

- presença de elastose solar: caracterizada pela degeneração basofílica das fibras colágenas.

e) infiltrado Inflamatório: considerado como reflexo da reação imunológica contra a lesão:

- leve: infiltrado inflamatório discreto;
- moderado: infiltrado inflamatório moderado;

- intenso: infiltrado inflamatório intenso.

A gradação de displasia ou atipias epitelial foi efetuada segundo a proposta de Banóczy & Csiba<sup>5</sup> (1976), assim definida:

- a) sem displasia: menos de dois critérios presentes;
- b) displasia leve: dois critérios presentes;
- c) displasia moderada: três a cinco critérios presentes;
- d) displasia intensa: mais de cinco critérios presentes;
- e) carcinoma *in situ*: mais de cinco critérios presentes em toda a extensão do epitélio.

Os examinadores foram denominados de E1 (examinador 1) e E2 (examinador 2).

O estudo foi dividido em duas fases. Na primeira fase, E1 e E2 procederam à leitura microscópica utilizando os parâmetros histológicos acima descritos, que posteriormente sofreram análise de concordância através do Teste Kappa.

Para segunda fase, apenas o E1, realizou leitura microscópica de todos os casos, considerando todo corte, avaliando e posteriormente correlacionando as áreas atróficas e as áreas não atróficas, quanto a queratinização, alterações no epitélio de revestimento, critérios de atipias, gradação de displasia epitelial, presença do tipo de elastose (densa ou frouxa), vasodilatação e infiltrado inflamatório.

As áreas atróficas foram consideradas quando da diminuição da espessura do epitélio, sem acantose e sem hiperplasia. As áreas não atróficas foram consideradas com epitélio espesso, hiperplásico

ou ainda normal. O tipo de elastose foi considerado como denso ou frouxo. Sendo o primeiro, visto em forma de placas, e o segundo como uma fragmentação do colágeno propriamente dita, dispostos de maneira frouxa. Os dados analisados foram registrados em outra ficha específica (Apêndice D).

Na distribuição dos resultados clínicos, tentou-se otimizar alguns dados para facilitar a contagem e o cruzamento das variáveis. Como o paciente mais jovem tinha 32 anos e o mais velho tinha 78 anos, foram consideradas cinco faixas etárias:

- a) 30-40;
- b) 41-50;
- c) 51-60;
- d) 61-70;
- e) 71-80 anos.

A etnia foi considerada como leucoderma, melanoderma e xantoderma.

#### **4.4 Análise estatística**

Todos os dados, clínicos e histológicos, (da primeira fase de análise realizada por E1 e E2, como da segunda fase, analisada

somente por E1), foram tabulados e transportados para uma planilha do Excel®.

As variáveis histológicas analisadas por E1 e E2, através de estatísticas descritivas e testadas a independência das variáveis, foi utilizado o teste Kappa ( $A_o - A_e / 1 - A_e$ ), onde o  $A_o$  é a proporção de acordo que foi realmente observada pelos dois examinadores;  $A_e$  é a proporção de acordo que seria esperada obter no caso dos dois examinadores não atuarem de forma independente a todo e qualquer critério.

Os dados histológicos avaliados somente por E1 receberam tratamento estatístico através da análise do Qui-quadrado.

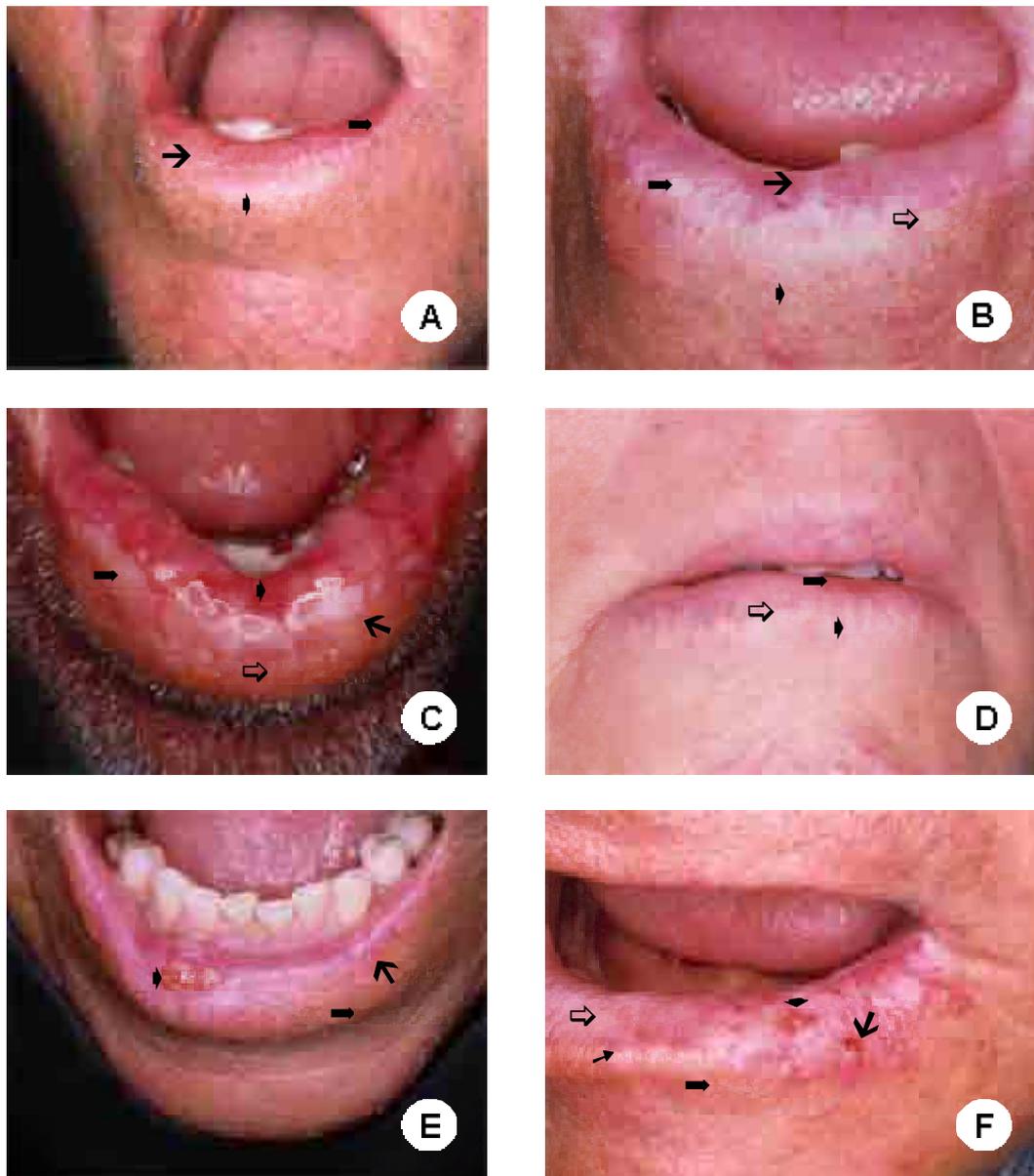
## **5 RESULTADOS**

Dos 73 pacientes portadores de QA, atendidos na FOSJC-UNESP, 25 foram excluídos deste estudo. Nove pela impossibilidade de contato com os pacientes, nove pela não aceitação do exame de biópsia, três por apresentarem CEC com margem de QA pouco significativa para ser considerada na amostra, dois devido as lâminas apresentarem artefatos histotécnicos, um por apresentar líquen plano associado e um por apresentar diabetes melitus descompensado.

Deste modo a amostra estudada constou de 48 pacientes; 38 do sexo masculino e dez do sexo feminino sendo que a maioria dos pacientes (79,16%) estava entre a quinta e a oitava décadas de vida.

### **5.1 Resultados da avaliação clínica**

Nas (Figuras 1 e 2) pode-se observar vários aspectos clínicos da QA como: alteração da linha de transição da semimucosa dos lábios com a pele, presença de manchas e/ou placas brancas, palidez, ressecamento, áreas de ulceração, eritema, atrofia, aspecto moteado, infiltração labial, descamação, fissuras e formação de crosta. Em relação a sintomatologia, algum tipo de sintoma, ardência e/ou queimação, formigamento e dor foi encontrado em 28 pacientes (58,33%).



**FIGURA1- Aspectosclínicos:** **A** - Paciente S.M., exibindo: † Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Manchas brancas e → Eritema labial; **B** - Paciente A.A. apresentando: † Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Áreas eritematosas; → Placas brancas e → Manchas brancas; **C** - Paciente B.F. Com: † Áreas eritematosas; → Manchas brancas; → Placas brancas e → Infiltração labial; **D** - Paciente I.A. mostrando: † Atrofia labial; → Palidez labial e → Áreas eritematosas; **E** - Paciente L.F.C. nota-se: † Lesão ulcerada; → Aspecto moteado e → Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; **F** - Paciente D.C. Apresentando: † Áreas ulceradas; → Crostas; → Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Palidez labial e → infiltração labial.

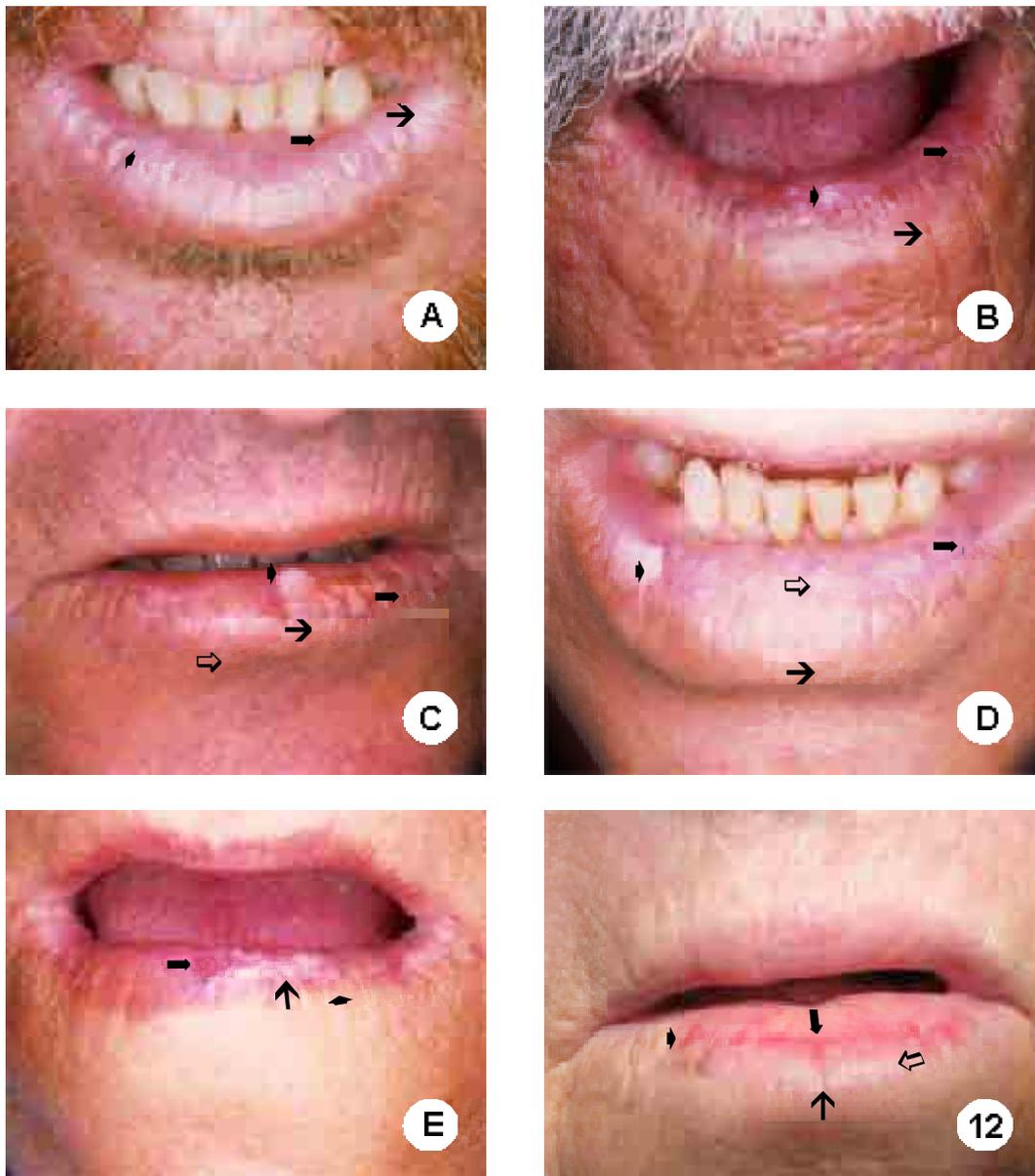


FIGURA 2 - **Aspectos clínicos:** **A-** Paciente J.R.M., exibindo: † Fissura labial; → Manchas e placas brancas; → Área eritematosa; **B-** Paciente J.T.S. apresentando: † Placa branca; → Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Área eritematosa; **C-** Paciente J.S.F. com: † Placa branca; → Infiltração labial; → Ressecamento e ⇨ Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; **D-** Paciente J.E. com: † Placa branca; → Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Aspecto moteado e ⇨ Palidez labial; - em paciente D.N. Nota-se: † Atrofia labial; → Placa branca e → Área eritematosa; **F-** Paciente R.S.B. apresentando: † Aspecto moteado; → Alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele; → Eritema Labial e ⇨ Infiltração labial.

Dentre os aspectos clínicos presentes, a alteração da linha de transição da semimucosa dos lábios com a pele se destacou por estar presente em 44 pacientes (91,67%), seguida pelo aspecto pálido, que juntamente com a presença de machas brancas, foram vistos em 81,25% dos casos. A presença de placas brancas foi observada em 37 pacientes (77,08%), enquanto o ressecamento foi notado em 66,67% da amostra.

Na amostra analisada notou-se a presença de eritema em 77,08% dos casos, perfazendo um total de 37 pacientes. A atrofia da mucosa foi encontrada em 31 pacientes (64,58%), enquanto o aspecto moteado estava presente em 28 pacientes (58,33%). O infiltrado labial foi visto em 25 pacientes, totalizando 52,08% dos casos.

A descamação foi observada em 22 pacientes (45,83%) e a presença de fissura ocorreu em seis pacientes (12,5%). Dos aspectos clínicos avaliados, a formação de úlceras e crostas foram os achados de menor prevalência, com quatro (8,33%) e três (6,25%) casos respectivamente. Todos esses dados estão representados na (Figura 3).

## Resultados Clínicos

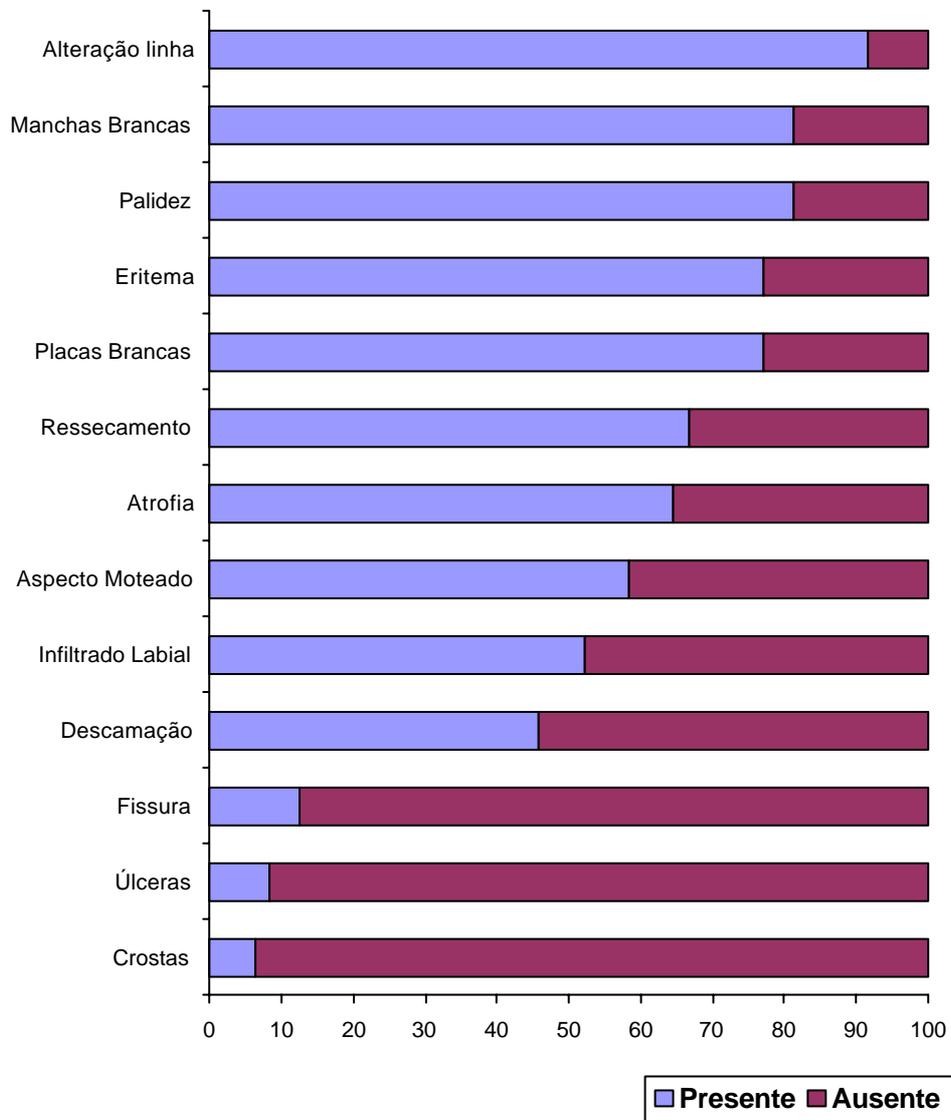


FIGURA 3 - Gráfico da incidência dos aspectos clínicos observados nas queilites actínicas, em porcentagem. Avaliação da alteração da linha de transição da semimucosa dos lábios com a pele, presença de manchas e/ou placas brancas, palidez, eritema, ressecamento, atrofia, aspecto moteado, infiltração labial, descamação, fissuras, ulceração e crostas.

## **5.2 Resultados da avaliação histológica interexaminadores**

A primeira fase do estudo microscópico, em que (E1) e (E2) avaliaram os 48 casos de QA, está representada no Quadro 1, onde foi realizada a distribuição do grau de acordo interexaminadores quanto à queratinização, alterações no epitélio de revestimento, critérios de atipia, gradação de displasia epitelial, presença de elastose solar e infiltrado inflamatório.

Quadro 1 – Quantificação de Acordo interexaminadores (Estatística Kappa)

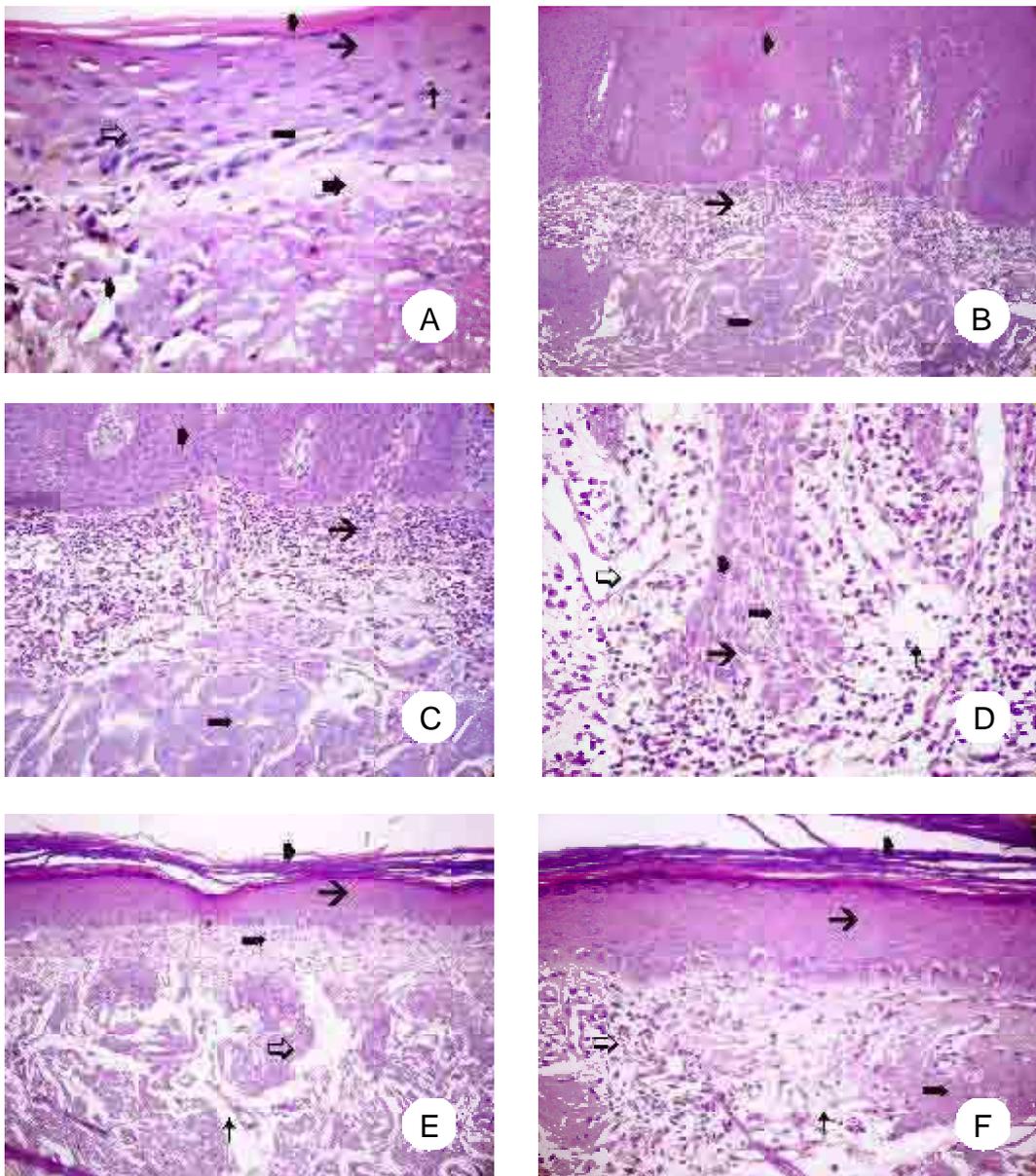
|  | Exame Anatomo-patológico                        | Examinador 1 |     | Examinador 2 |    | %     | Kappa | Classificação  |
|--|---|--------------|-----|--------------|----|-------|-------|----------------|
|  |   | P*           | A** | P            | A  |       |       |                |
| Queratinização                             | Ausente   | 47           | 1   | 47           | 1  | 95,9  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Paraqueratina                                   | 36           | 12  | 36           | 12 | 62,5  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Hiperparaqueratina                              | 43           | 5   | 43           | 5  | 81,3  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Ortoqueratina                                   | 34           | 14  | 34           | 14 | 58,7  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Hiperortokeratina                               | 32           | 16  | 32           | 16 | 55,6  | 1,00  | Perfeito       |
| Proliferação Epitelial                     | Normal  | 47           | 1   | 47           | 1  | 95,9  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Acantose  | 37           | 11  | 32           | 16 | 59,0  | 0,75  | Substancial    |
|  | Hiperplasia                                     | 17           | 31  | 20           | 28 | 52,4  | 0,87  | Quase Perfeito |
|  | Atrofia   | 43           | 5   | 45           | 3  | 84,5  | 0,73  | Substancial    |
| Critérios Histológicos de Atipia Epitelial | Perda da Polaridade das Células Basais          | 2            | 46  | 1            | 47 | 93,9  | 0,66  | Substancial    |
|  | Mais de uma camada de Células Basais            | 34           | 14  | 44           | 4  | 67,4  | 0,36  | Razoável       |
|  | Projeção Epitelial em Gota                      | 34           | 14  | 37           | 11 | 61,3  | 0,84  | Quase Perfeito |
|  | Aumento da Relação Núcleo/Citoplasma            | 26           | 22  | 19           | 29 | 49,1  | 0,71  | Substancial    |
|  | Hipercromatismo Celular                         | 27           | 21  | 35           | 13 | 52,9  | 0,65  | Substancial    |
|  | Núcleolos Aumentados                            | 33           | 15  | 26           | 22 | 51,6  | 0,70  | Substancial    |
|  | Aumento das Figuras Mitóticas                   | 47           | 1   | 47           | 1  | 95,9  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Mitoses Atípicas                                | 47           | 1   | 47           | 1  | 95,9  | 1,00  | Perfeito       |
|  | Figuras Mitóticas na Porção Mediana do Epitélio | 48           | 0   | 48           | 0  | 100,0 | 1,00  | Perfeito       |
|  | Pleomorfismo Nuclear e Celular                  | 1            | 47  | 2            | 46 | 93,9  | 0,66  | Substancial    |
|  | Estratificação Irregular do Epitélio            | 23           | 25  | 14           | 34 | 50,9  | 0,62  | Substancial    |
|  | Perda da Coesão entre as Células                | 35           | 13  | 33           | 15 | 58,6  | 0,90  | Quase Perfeito |
|  | Queratinização Individual das Células           | 43           | 5   | 44           | 4  | 83,0  | 0,88  | Quase Perfeito |
| Gradação de Displasia Epitelial            | Displasia Leve (1 a 2 Achados de Atipia)        | 45           | 3   | 46           | 2  | 90,1  | 0,79  | Substancial    |
|  | Displasia Moderada (3 a 4 Achados de Atipia)    | 23           | 25  | 26           | 22 | 49,8  | 0,88  | Quase Perfeito |
|  | Displasia Grave (5 a 13 Achados de Atipia)      | 30           | 18  | 25           | 23 | 50,5  | 0,79  | Substancial    |
| Elastose Infiltrado Inflamatório           | Degeneração Basofílica do Colágeno              | 0            | 48  | 0            | 48 | 100,0 | 1,00  | Perfeito       |
|  | Infiltrado Inflamatório Leve                    | 21           | 27  | 22           | 26 | 50,5  | 0,96  | Quase Perfeito |
|  | Infiltrado Inflamatório Moderado                | 32           | 16  | 29           | 19 | 53,5  | 0,87  | Quase Perfeito |
|  | Infiltrado Inflamatório Intenso                 | 42           | 6   | 45           | 3  | 82,8  | 0,64  | Substancial    |

\* P - Aspectos Presentes

\*\* A - Aspectos Ausentes

### **5.3 Avaliação da correlação das alterações histopatológicas entre as áreas atróficas e áreas não atróficas**

Na segunda fase da análise histológica, apenas um examinador E1 analisou todos os cortes, correlacionando as áreas atróficas e áreas não atróficas, quanto à queratinização, alteração no epitélio de revestimento (atrofia, hiperplasia e acantose), graus de atipias, displasias epiteliais, presença de elastose solar e infiltrado inflamatório (Figuras 4 e 5).



**FIGURA4- Aspectoshistológicos:** **A-** ▴ Camada de paraqueratina; → Epitélio com acantose; → Perda da polaridade celular; ⇨ Pleomorfismo nuclear e celular; → Nucléolos evidentes; → Vasodilatação e → Infiltrado inflamatório leve (H/E 400X); **B-** ▴ Epitélio hiperplásico; → Infiltrado inflamatório moderado e → Elastose densa (H/E 100X); **C-** ▴ Epitélio hiperplásico; → Infiltrado inflamatório moderado e → Elastose densa (H/E 200X); **D-** ▴ Perda da polaridade celular; → Duplicação celular da camada basal; ⇨ Pleomorfismo nuclear e celular; ⇨ Vasodilatação e → Infiltrado inflamatório moderado (H/E 400X); **E-** ▴ Camada de Ortoqueratina; → Epitélio atrófico; → Infiltrado inflamatório leve; ⇨ Elastose densa e → Vasodilatação (H/E 100X); **F-** Camada de hiperortoqueratina; → Epitélio atrófico; → Elastose densa; ⇨ Infiltrado inflamatório moderado e → Vasodilatação (H/E 200X).

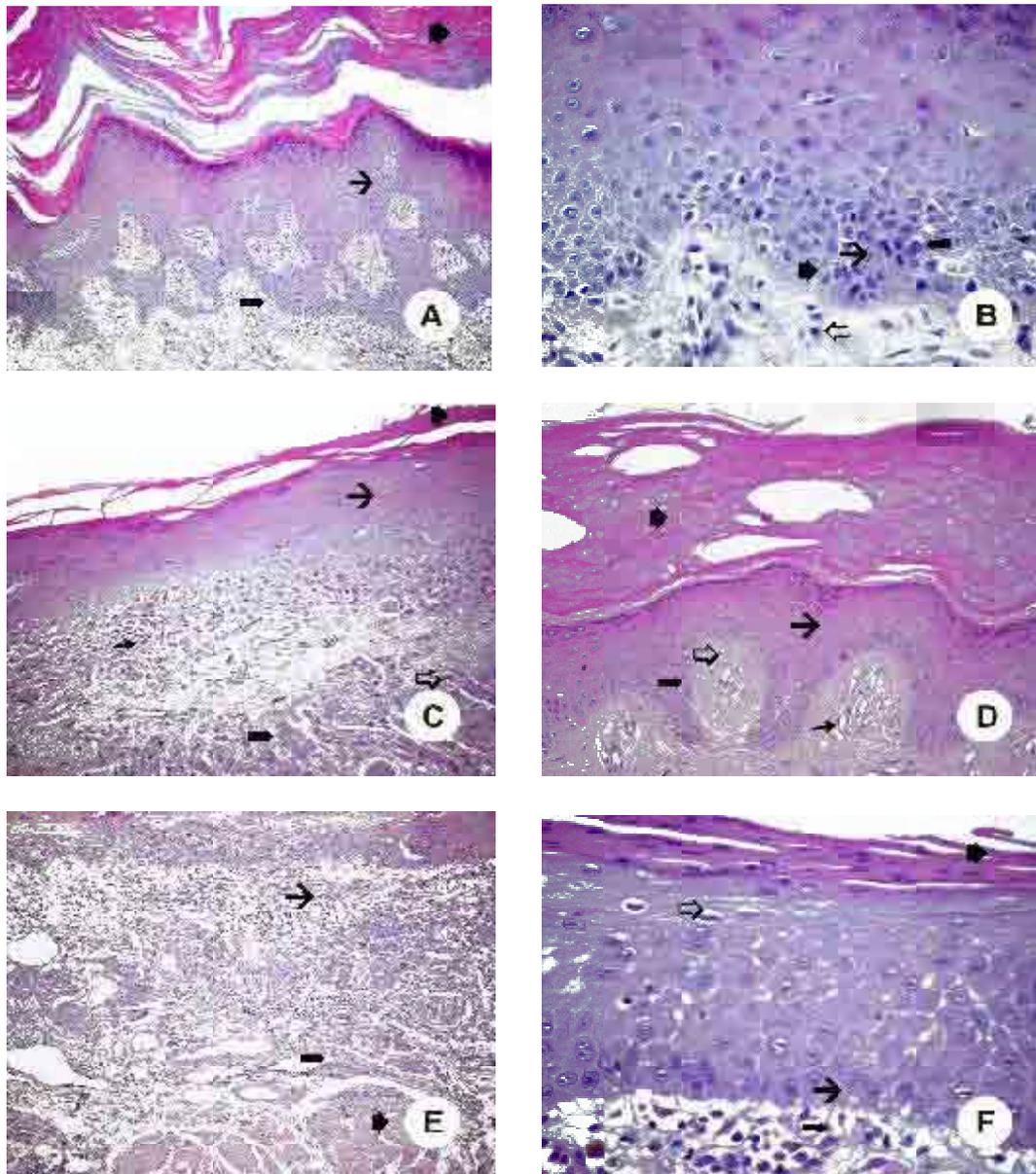


FIGURA 5- **Aspectos histológicos:** A- ♦Camada de hiperortoqueratina; → Hiperplasia epitelial; ⇨ Infiltrado inflamatório leve (H/E 100X); B- ♦ Perda da polaridade das células; → Nucléolos evidentes; ⇨ Hiperchromatismo e ⇨ Infiltrado inflamatório leve (H/E 400X); C- ♦ Camada de ortoqueratina; → Atrofia epitelial; ⇨ Elastose frouxa; ⇨ Vasos congestose → Infiltrado inflamatório moderado (H/E 100X); D- ♦ Camada de hiperortoqueratina; → Hiperplasia epitelial; ⇨ Perda da polaridade celular; ⇨ Infiltrado inflamatório leve e → Vasodilatação (H/E 200X); E- ♦ Elastose densa; → Infiltrado inflamatório intenso e → Vasodilatação (H/E 100X) F- ♦ Camada de paraqueratina, → Perda da polaridade das células, ⇨ Infiltrado inflamatório leve e ⇨ Nucléolos evidentes (H/E 400X).

Quanto à queratinização, não houve diferença significativa ao nível de 5% entre áreas atróficas e não atróficas (Figura 6).

### Queratinização

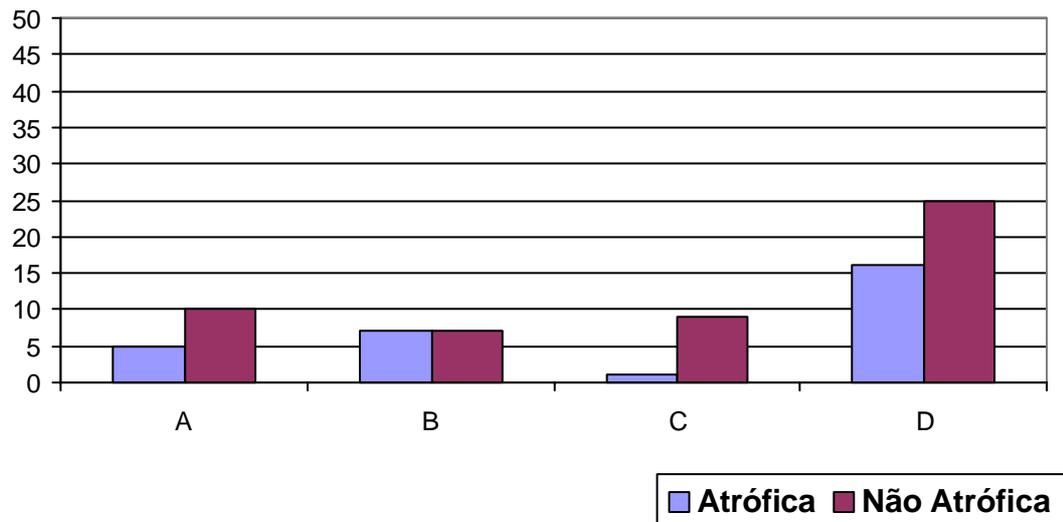


FIGURA 6 - Gráfico representativo da presença do tipo de queratinização nas áreas atróficas e não atróficas: (A – ortoqueratinização; B – paraqueratinização; C – hiperparaqueratinização; D – hiperortoqueratinização).

A comparação entre os aspectos histológicos usados como critério de atipia epitelial podem ser observados na Figura 7.

O aparecimento do aumento da relação N/C foi estatisticamente igual nas áreas atróficas e não atróficas. Podemos dizer o mesmo do hiperchromatismo nuclear e da presença de nucléolos evidentes, assim como da perda de coesão, e da queratinização individual de células, que tiveram uma semelhança, quando da comparação das áreas.

A duplicação das células da camada basal, assim como o pleomorfismo celular e nuclear tiveram diferença altamente significativa ao nível de 0,1%, ou seja, a atipia foi mais encontrada nas áreas não atróficas.

Em relação aos níveis de atipias quando da análise da perda de polaridade, existiu uma diferença altamente significativa ao nível de 1% entre áreas atróficas e não atróficas, indicando que o número de atipias referente à perda de polaridade, foi mais encontrado nas áreas não atróficas.

Comparando as áreas quanto à estratificação irregular do epitélio, notou-se uma diferença significativa ao nível de 5%, conotando uma semelhança na distribuição nas áreas quanto ao aparecimento desta atipia.

Quando do aspecto das projeções epiteliais em forma de gota, aumento de figuras mitóticas, mitoses atípicas e figuras mitóticas na porção mediana do epitélio não foi possível realizar o teste de correlação, devido ao seu aparecimento, ter sido somente na área não atrófica, de modo que se tornou impossível afirmar o nível de significância (Figura 7).

## Atipias

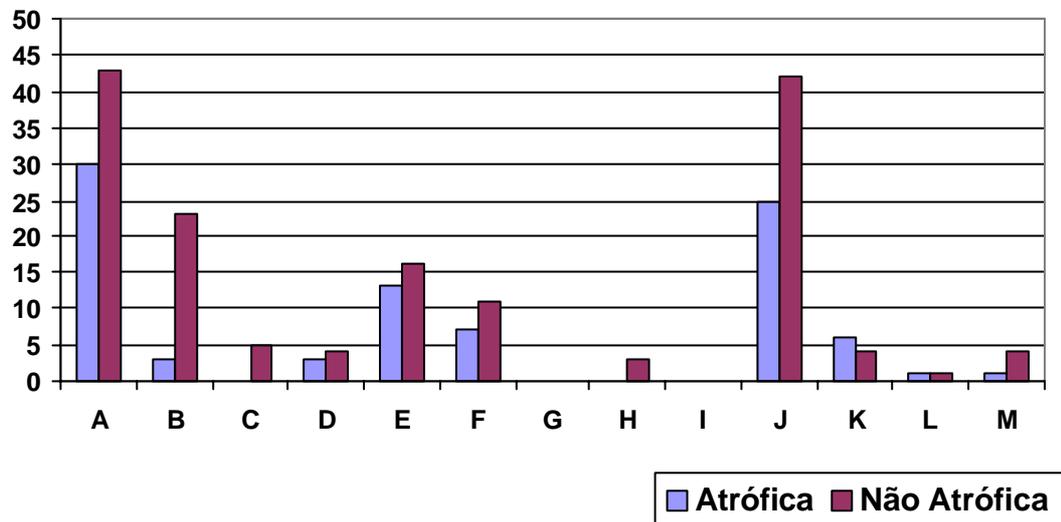


FIGURA 7 - Gráfico representativo da presença de alterações histológicas epiteliais usadas como critério de atipia epitelial nas áreas atróficas e não atróficas: (A – perda da polaridade das células basais; B – mais de uma camada de células basais; C – projeção epitelial em gota; D – aumento da relação núcleo/citoplasma; E – hiperchromatismo nuclear; F – nucléolos aumentados; G – aumento de figuras mitóticas; H – mitoses atípicas; I – figuras mitóticas na porção mediana do epitélio; J – pleomorfismo nuclear e celular; K – estratificação irregular do epitélio; L – perda da coesão entre as células; M – queratinização individual das células)

A avaliação de gradação de displasia epitelial não apresentou uma diferença significativa ao nível de 5%, resultando numa distribuição semelhante nas áreas atróficas e áreas não atróficas.

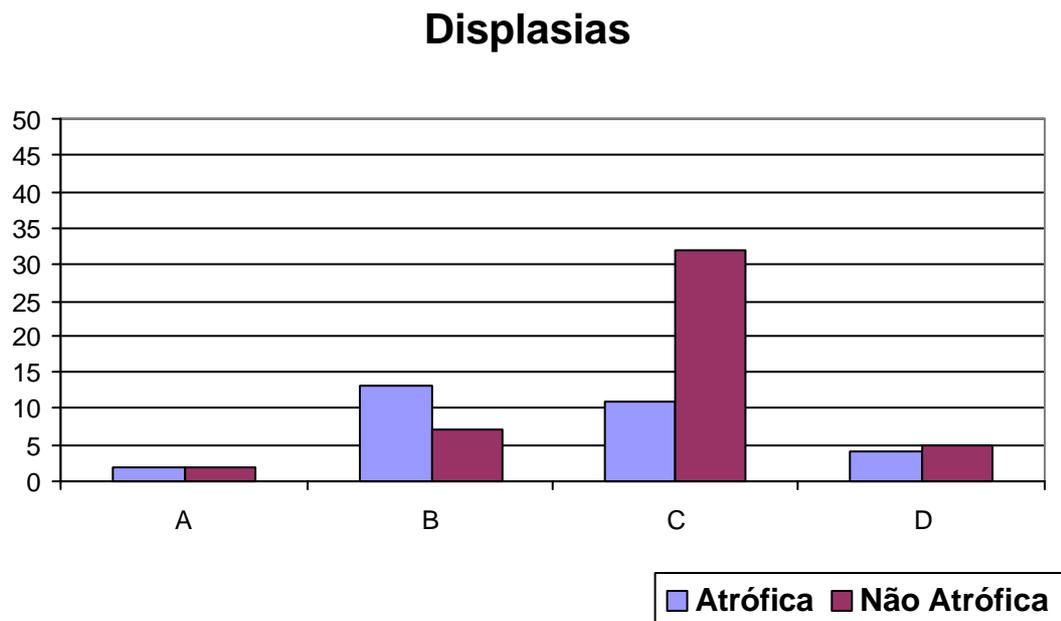


FIGURA 8 - Gráfico representativo da distribuição das displasias (A – ausente; B – leve; C – moderada; D – intensa) nas áreas atróficas e não atróficas.

Quanto a elastose solar não houve diferença significativa ao nível de 5%, revelando que os tipos de elastose apresentaram distribuição semelhante nas áreas atróficas e não atróficas (Figura 9).

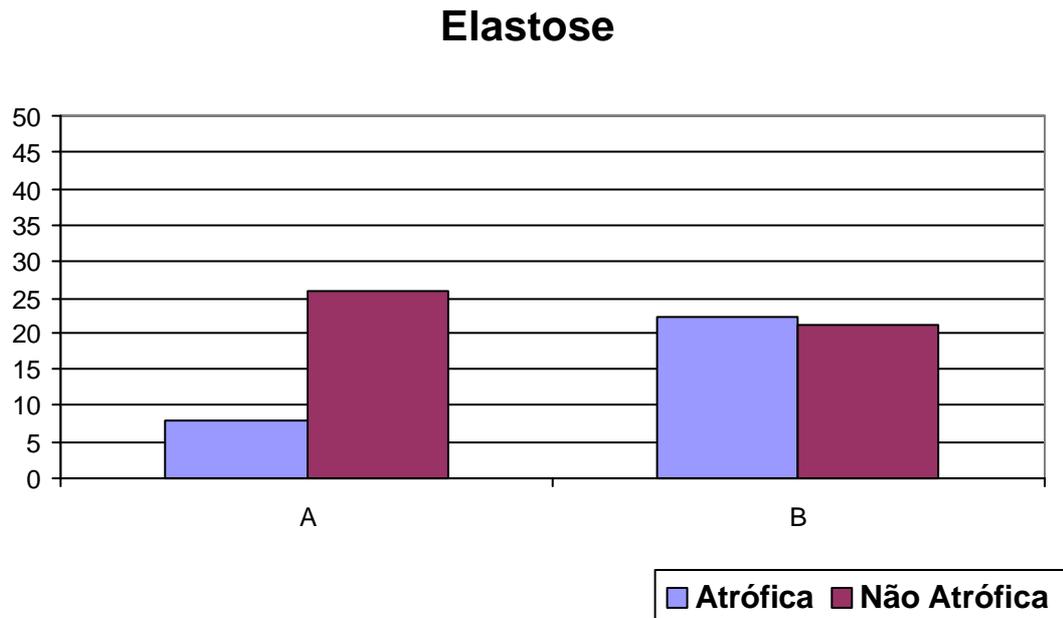


FIGURA 9 - Gráfico representativo das alterações histológicas da elastose solar compatíveis com áreas atróficas e não atróficas: (A – densa; B – frouxa) presente nas

No que se refere à intensidade do infiltrado inflamatório, observou-se que sua distribuição foi estatisticamente igual tanto nas áreas atróficas como nas áreas não atróficas (Figura 10).

### Infiltrado Inflamatório

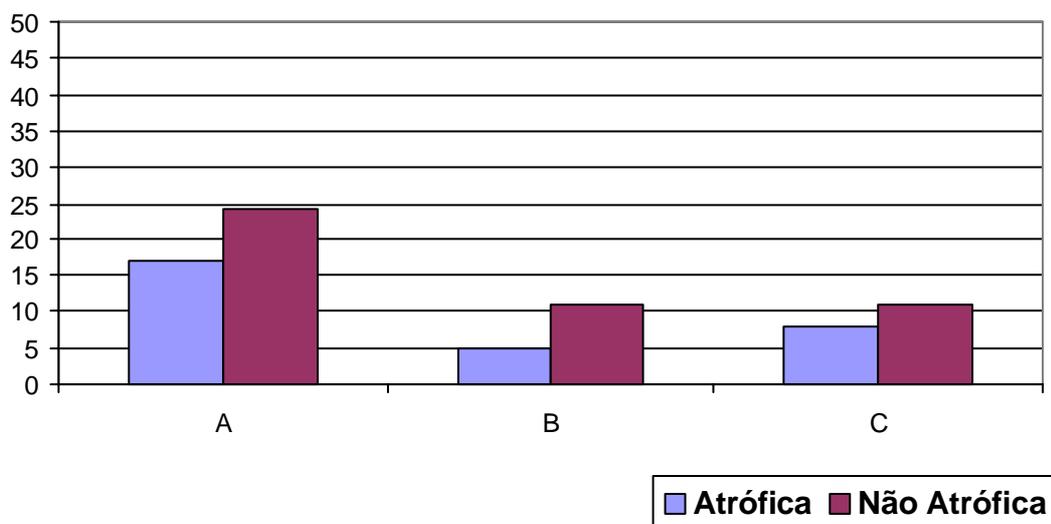


FIGURA 10 - Gráfico representativo da intensidade nas áreas atróficas e não atróficas: (A – leve; B – moderado; C – intenso).

## 6 DISCUSSÃO

Apesar da apresentação clínica da QA ser multifocal, seu diagnóstico é simples no entanto requer atenção e conhecimento, devido a subjetividade na interpretação histológica quando da presença de atipias no epitélio. Por isso, o clínico deve estar sempre preparado para detectar essa doença, bem como ser capaz de avaliar possíveis fatores a ela relacionados, pois é uma condição cancerizável.

Campisi & Margiotta<sup>11</sup> (2001); Fu & Cockerell<sup>20</sup> (2003); Ochsenius<sup>53</sup> (2003), afirmaram que a QA é uma condição comum que ocorre no lábio, causada principalmente por danos da exposição solar, podendo ser diagnosticada clinicamente. Entretanto Lindqvist et al.<sup>38</sup> (1981), consideraram que a luz solar interage com outros fatores de diferentes modos, atribuindo uma ação sinérgica entre a ocupação ao ar livre, fumo e dieta.

Ayres<sup>4</sup> em 1923 e Awde et al.<sup>2</sup> (1996) chamaram a atenção para a QA dizendo existir íntima associação entre esta afecção e a exposição solar, porém a mesma não deve ser considerada como único fator etiológico (NICOLAU & BALUS,<sup>52</sup> 1964; VISSHER & VAN DER WAAL,<sup>88</sup> 1998), apesar da alta incidência da QA e da mesma formar a base prevalente para o CEC (STANLEY & ROEDNIGH<sup>81</sup>, 1988). Marcucci<sup>44</sup> (1997), observou inúmeros casos de queilites descritos na literatura sendo a solar ou actínica mais freqüente e importante por ser considerada uma lesão cancerizável e ainda relatou a escassez de trabalhos que revelem o percentual desta possível transformação.

A etnia também é considerada um poderoso fator de risco, assim como a posição geográfica, condições ambientais e tipo de trabalho (PRESTON-MARTIN et al.<sup>69</sup>,1982; GIBSON & PERRY<sup>21</sup>, 1985;

PICASCIA & ROBINSON<sup>65</sup>, 1987), embora a literatura também considere o consumo de fumo, particularmente o uso de cachimbo (LINDQUIVIST & TEPPPO<sup>37</sup>, 1980; STANLEY & ROEDNIGH<sup>81</sup>, 1988).

Jaber et al.<sup>26</sup> (1998), citado por Campisi & Margiotta<sup>11</sup> em 2001, relataram que os fatores etiopatogênicos de risco têm sido associados principalmente ao consumo de várias formas de tabaco e bebidas alcoólicas, que atuam sinergicamente, influenciando o desenvolvimento de displasia epitelial oral, entretanto o consumo de álcool ainda não tem seu papel totalmente esclarecido. Johnson & Warnakulasuryia<sup>27</sup> (1993), afirmaram que todos os tipos de bebida alcoólica têm alguma implicação embora haja algumas controvérsias, tais como, de que forma esse tipo de bebida leva a um aumento do risco de displasia epitelial oral. A condição sócio-econômica, estados de imunossupressão (OKIDA et al.<sup>55</sup>, 2001) e ainda anormalidades genéticas como albinismo, síndrome de Rothmund-Thompson e Síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso e Síndrome de Bloom também são consideradas na etiologia da QA (FU & COCKERELL<sup>20</sup>, 2003). Além disso, condições sistêmicas como nutrição inadequada, dieta, deficiência imunológica, infecções virais e fúngicas também tenham sido consideradas como coadjuvantes, bem como os fatores hereditários ambientais (JOHNSON & WARNAKULASURIYA<sup>27</sup>, 1996 citado por CAMPISI & MARGIOTTA<sup>11</sup>, 2001).

Visscher & Van Der Waal<sup>88</sup> (1998), afirmaram que não podemos nos limitar somente a um fator de risco, mas sim avaliar a relação de interação de todos os fatores considerados de risco.

Campisi & Margiotta<sup>11</sup> (2001), em trabalho sobre saúde bucal encontraram cinco indivíduos com QA que trabalhavam ao ar livre e com prolongada exposição à radiação solar. Desses pacientes, quatro eram fumantes e consumiam bebidas alcoólicas. Em 1977, Pindborg et al.<sup>67</sup>, haviam afirmado que o fenômeno de regressão, progressão ou transformação de lesões, poderia não estar associado com nenhum

hábito definido, embora tenham observado que 27 de 33 pacientes que tinham lesões estacionadas e persistentes eram fumantes. Na amostra estudada, grande parte dos pacientes eram ex-fumantes ou fumantes, associados ou não ao hábito etilista. Silva et al.<sup>77</sup> (2000), em estudo citológico verificaram as alterações que o tabaco e a radiação solar podem causar no epitélio pavimentoso estratificado da semimucosa, afirmando a possível indução de afecções cancerizáveis e CEC do lábio inferior. Tommasi & Garrafa<sup>86</sup> (1980) encontraram no lábio, alterações crônicas causadas pelo fumo e radiações solares, em que a camada de queratina estava aumentada, relatando ser conseqüência do aumento no número de células córneas.

O meio mais efetivo de se prevenir o dano actínico é evitar a exposição prolongada à luz solar (NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; TEREZHALMY & NAYLOR<sup>84</sup>, 1993). No entanto, Okida et al.<sup>55</sup> (2001) encontrou lesões dermatológicas tanto em indivíduos sem proteção solar como em pessoas que usavam algum tipo de proteção e concluíram que estes resultados poderiam ser conseqüências da crença que o protetor solar, dar-lhes-ia por si só imunidade total aos efeitos deletérios aos raios U.V.B., independentemente da freqüência e do tempo de exposição ao sol. Padilla<sup>58</sup> em 1975, já defendia que o número de horas de exposição solar é mais importante do que a intensidade de cada exposição, e complementou dizendo que o reflexo da luz nas superfícies circundantes como o mar, são fatores importantes que devem ser considerados. Oliveira et al.<sup>56</sup> (1985), não consideraram verdadeira a relação entre o câncer do lábio inferior e a radiação solar, e ainda afirmaram que a melanina ou fatores alimentares possam desempenhar ação protetora contra o câncer de lábio.

Pennini et al.<sup>63</sup> (2000), consideraram a QA como uma reação inflamatória e pré-maligna do lábio, causada por exposição prolongada e crônica aos raios solares, que acomete quase que exclusivamente o lábio inferior de indivíduos de cor branca do sexo

masculino e que exercem atividades ao ar livre. Gibson & Perry<sup>21</sup> (1985), explicaram que o fato do lábio inferior ser mais vulnerável se deve a sua posição anatômica.

Ochsineus<sup>53</sup> (2003), em um estudo com 100 casos de QA, encontrou uma relação homem / mulher de 1,77: 1, com média de idade de 51 e 48 anos respectivamente. Main & Pavone<sup>41</sup> (1994), encontraram um envolvimento de idade entre quarenta e setenta 70 anos, explicando que o dano produzido pela radiação é cumulativo, não sendo por isso observado com frequência em população mais jovem. Nosso estudo corroborou com a literatura, no que refere a predileção da QA pelo sexo, raça e idade.

Ayres<sup>4</sup> (1923); Cataldo & Doku<sup>12</sup> (1981), Goracci et al.<sup>24</sup> (1981), Gibson & Perry<sup>21</sup> (1985); Picascia & Robinson<sup>65</sup> (1987), Stanley & Roenigh<sup>81</sup> (1988), Robinson<sup>70</sup> (1989), Terezhalmly & Naylor<sup>84</sup> (1993) e Kaugars et al.<sup>33</sup> (1999), descreveram clínica e histologicamente a QA, entretanto nenhum deles catalogou esses dados percentualmente.

Cavalcante<sup>13</sup> em 2000 analisou 29 pacientes portadores de QA na FOSJC-UNESP e observou características clínicas marcantes, sendo que o ressecamento se destacou em 100% dos casos, a atrofia foi notada em 72,41%, a infiltração labial em 62,07%, a ulceração e alteração da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele foi de 58,62% e a presença de manchas ou placas foi observada em 41,38% da amostra. Nesta casuística houve uma diminuição do percentual de ressecamento, provavelmente devido ao acompanhamento periódico que os pacientes vêm recebendo nessa instituição, com orientações quanto ao uso de fotoprotetor labial e o possível potencial de malignização. Por outro lado a alteração da linha de transição entre a semimucosa do lábio e a pele se destacou, sendo observada em 91,67% dos pacientes. Isso se deve provavelmente a uma maior ênfase dada a este aspecto, uma vez que tal achado é frequentemente observado nos casos de QA crônica.

Sabe-se que o vermelhão do lábio inferior resseca sob a ação da luz solar, ventos e geadas, apresentando alterações hiperqueratóticas, onde freqüentemente se originam neoplasias malignas. Pessoas que trabalham expostas ao sol e intempéries (pescadores, marinheiros e agricultores, entre outros), principalmente quando possuidores de pele delgada e pouco pigmentada, constituem a maioria dos indivíduos afetados pela QA (TOMMASI & GARRAFA<sup>86</sup>, 1980; SLAMA<sup>78</sup>, 2001).

Nos casos agudos, o ressecamento manifesta-se após a cura do quadro, podendo persistir ou não. Não havendo prevenção ou implantação de tratamento adequado, o quadro agudo pode evoluir para crônico e o ressecamento passa a ser freqüente, sendo a sua intensidade proporcional ao dano actínico (CAVALCANTE<sup>13</sup>, 2000).

Padilla<sup>58</sup>, (1975); Stanley & Roenigh<sup>81</sup>, (1988); Terezhalmay & Naylor<sup>84</sup>, (1993); Main & Pavone<sup>41</sup>, (1994); Awde et al.<sup>2</sup>, (1996); Bruzzone et al.<sup>10</sup>, (1996); Slama<sup>78</sup>, (2001) acrescentaram que além de hiperqueratose e eritema irregular, a formação de pequenas úlceras podem se desenvolver com o tempo. Todos esses aspectos foram vistos com freqüência nesta pesquisa de formas e intensidades variadas

Markopoulos et al.<sup>45</sup> (2003), encontraram 47,7% de erosões ou úlceras e 23,1% de erosões e úlceras acompanhadas por lesões brancas ou áreas atróficas, numa amostra de 65 pacientes com QA. No estudo realizado, apenas quatro pacientes (8,33%) apresentaram úlceras. Esta discrepância se deve provavelmente a cronicidade dos quadros estudados, considerando-se que a presença de erosões e úlceras são achados comuns à fase aguda. Entretanto, alguns pacientes da amostra relataram ter tido episódios de surto agudo, com formação de bolhas, ulceração e sintomatologia dolorosa.

A presença de úlcera, associada à anamnese bem conduzida, pode levar a definição do quadro agudo ou crônico. Sendo assim, na QA crônica, a ulceração localizada deve ser avaliada

cuidadosamente, para se descartar a hipótese de CEC. Pennini et al.<sup>63</sup> afirmaram em 2000, que a presença de úlcera revela indício de malignização.

Na realidade, não existe correlação exata entre as características clínicas e os achados microscópicos, no entanto sabe-se que áreas hiperqueratóticas geralmente não revelam displasia epitelial significativa, enquanto que nas áreas atróficas e ulceradas essas alterações são observadas com maior frequência (AWDE et al.<sup>2</sup>,1996).

Em estágios precoces é difícil distinguir a QA do CEC, neste último, o lábio pode revelar áreas de endurecimento e alterações verrucosas, eritema, lesões não cicatrizadas e hiperqueratose, condições, que portanto devem ser examinadas cuidadosamente (AWDE et al.<sup>2</sup>,1996).

A presença de eritema foi encontrada por nós em 37 pacientes (77,08%), manifestando-se como consequência da congestão dos vasos sanguíneos e do edema. A descamação foi notada em 22 pacientes (45,83%), este achado foi freqüentemente acompanhado pelo ressecamento e pode comprometer toda a extensão da QA ou aparecer como um ponto persistente. A infiltração do lábio comprometido foi outro aspecto comum nos casos crônicos, sendo referido pelo clínico como um lábio de aspecto volumoso e de consistência fibrosa à palpação. A maioria dos pacientes associou esta característica ao local da biópsia. A atrofia da mucosa, encontrada em 64,58% dos casos, apresenta-se em áreas localizadas e se caracteriza por um lábio de aspecto deprimido da semimucosa do vermelhão do lábio.

Satorres Nieto et al.<sup>75</sup> (2001), relataram a presença de formigamento moderado, ardência ou dor (MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994). Em nosso estudo observou-se a presença de sintomatologia em 58,33% dos casos, corroborando com o mencionado na literatura.

Todas as biópsias foram realizadas de forma que envolvessem sempre uma área queratótica e outra eritematosa para que

posteriormente fosse possível correlacioná-las histologicamente, entretanto Bentley et al.<sup>6</sup> (2003), afirmaram que os graus de danos histológicos e subsequente potencial de malignização não podem ser determinados clinicamente, sendo assim, lesões suspeitas devem ser biopsiadas e analisadas microscopicamente. Desta forma, toda biópsia deve ser realizada com cautela. Os pacientes com alteração epitelial displásica necessitam de monitoramento clínico contínuo. Como não é possível determinar clinicamente o grau da alteração histológica, o clínico não deve tratar a QA baseado somente na aparência clínica (KAUGARS<sup>33</sup> et al., 1999).

De fato, em nossa casuística foi possível observar alguns casos que clinicamente se apresentaram inocentes e após avaliação histológica, displasias epiteliais intensas foram notadas. É essencial, portanto que os graus de atipias sejam dados junto com o diagnóstico histológico de QA, permitindo que o clínico avalie a probabilidade de recorrência e seu potencial de malignização.

O efeito da radiação actínica na pele a longo prazo, acelera a degeneração senil ou actínica, tornando a lâmina própria que apóia o epitélio acelular e amorfa com menos fibras elásticas e tecido vascular (La RIVIERE & PICKET<sup>36</sup>, 1979).

Main & Pavone<sup>41</sup> (1994), observaram que a presença da degeneração basofílica do colágeno no tecido conjuntivo, denominada de elastose solar, ocorre quase sem exceção nos casos de QA, como sinal indicativo da exposição do lábio inferior aos raios U.V., um importante fator no desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas (La RIVIERE & PICKETT<sup>36</sup>, 1979).

A alteração basofílica do tecido conjuntivo é característica universal da QA e ocorre devido à substituição do colágeno eosinofílico por um material granular amorfo basofílico que se cora como tecido elástico (MARKS<sup>46</sup>, 1993). Estas regiões de alteração basofílica freqüentemente apresentam vasos sanguíneos dilatados (MURPHY<sup>49</sup>,

1995, citado por KAUGARS et al.<sup>33</sup>, 1999). Na amostra estudada, a presença de elastose solar, ora frouxa e altamente celularizada foi notada, assim como a presença de vasodilatação, confirmando, portanto, o descrito na literatura.

Awde et al.<sup>2</sup> (1996), apresentaram em seus achados, graus variados de infiltrado inflamatório. Padilla<sup>58</sup> (1975), observou a presença de um infiltrado inflamatório crônico, formado predominantemente por linfócitos e plasmócitos, geralmente presentes na porção superior da lâmina própria (CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981).

Sciubba<sup>76</sup> (2001), afirmou que há uma íntima associação do infiltrado inflamatório presente dentro da lâmina própria com a elastose, entretanto sua intensidade não é proporcional à quantidade e tipo. Nossos resultados confirmam tal afirmação, pois vários casos de elastose densa apresentaram infiltrado inflamatório leve, assim como alguns casos de elastose frouxa, apresentaram um infiltrado inflamatório moderado ou intenso.

Dufresne & Curlin<sup>15</sup> (1997) e Pindborg<sup>67</sup> et al., (1997), descreveram que quando da QA, o epitélio do vermelhão do lábio torna-se hiperplásico ou atrófico, recoberto por paraqueratose ou ortoqueratose. Além, disso pode exibir desordem na maturação, com vários graus de queratinização, atipias celulares e aumento da atividade mitótica, presentes nos casos mais intensos. (AYRES<sup>4</sup>, 1923; NICOLAU & BALUS<sup>52</sup>, 1964; KOTEN et al.<sup>34</sup>, 1967; GIRARD & HOFFMAN<sup>22</sup>, 1980; CATALDO & DOKU<sup>12</sup>, 1981; GORACCI et al.<sup>24</sup>, 1981; STANLEY & ROENIGK<sup>81</sup>, 1988; MAIN & PAVONE<sup>41</sup>, 1994; AWDE et al.<sup>2</sup>, 1996; BRUZZONE et al.<sup>10</sup>, 1996). Na nossa casuística a maioria dos casos revelou a presença de um epitélio hiperplásico, revestido por hiperortoqueratina.

Cataldo & Doku<sup>12</sup>, (1981); Lundeen et al.<sup>39</sup> (1985); Kaugars, et al.<sup>33</sup> (1999), relataram a presença de áreas na superfície do epitélio com quantidades variadas de ortoqueratina e paraqueratina. A

hiperplasia epitelial foi um achado de grande relevância em nosso estudo, sendo geralmente vista como um espessamento da camada espinhosa e projeções epiteliais, freqüentemente adjacentes a áreas atróficas.

Santos et al.<sup>74</sup> (2003), verificaram que a linha do epitélio de revestimento mostrava paraqueratinização e ortoqueratinização, acompanhadas por acantose, atrofia e displasia. Kaugars et al.<sup>33</sup> (1999) notaram que a presença de acantose e o aumento da espessura de queratina estão associados ao aumento de alterações epiteliais, indicando que os danos da camada basal ocorrem precocemente e que a contínua exposição ao sol e outros fatores etiológicos podem causar subsequente espessamento da queratina e camada de células espinhosas.

O diagnóstico de malignidade deve ser baseado na avaliação microscópica do grau de displasia epitelial, o que só pode ser alcançado através do exame de biópsia (WRIGHT<sup>93</sup>,1994). Acredita-se, que a presença de algum grau de displasia epitelial, mesmo que de forma leve, indique um aumento de risco para o paciente (PINDIBORG et al.<sup>67</sup> 1997).

Onofre et al.<sup>57</sup> (1997), preconizaram que o potencial de malignidade de lesões do epitélio oral deve ser confirmado pela análise microscópica, uma vez que há evidentes discrepâncias entre o diagnóstico clínico e histológico.

Warnakulasuriya<sup>91</sup> (2001), demonstrou que as alterações histológicas encontradas na displasia epitelial oral, são na maioria, caracterizadas por variações na proliferação celular e maturação do epitélio escamoso. Os padrões que são predominantemente causados por alterações na cinética das células, são encontrados no compartimento proliferativo do epitélio e se referem ao aumento da divisão celular. Às alterações que se referem ao distúrbio de maturação se manifestam na forma de estratificação irregular e o aumento de queratinização individual de células, abaixo da camada de queratina. Embora a combinação desses aspectos deva ser encontrada num dado espécime, existe a

necessidade de uniformidade entre patologistas e de fato esses aspectos devem atribuir um alto risco para a lesão sob investigação.

Karabubulut et al.<sup>31</sup> em 1995, investigaram o acordo de gradação de displasia epitelial entre patologistas com a mesma formação acadêmica, e patologistas com formações acadêmicas diferentes. Estes examinaram cem lâminas de leucoplasia oral, variando de ausência displásica até Ca *in situ*. O acordo interexaminador variou de 49% para 69%, sendo que o valor Kappa calculado subiu de 27% para 45%, mostrando que o grau de acordo entre os patologistas variou de pobre a moderado. Os autores concluíram que as divergências ocorridas, foram devidas à diferença da formação acadêmica, embora haja divergências no diagnóstico de displasia epitelial até mesmo entre profissionais experientes e com a mesma formação. Sendo assim, a calibração prévia dos aspectos histológicos na nossa pesquisa foi de grande importância, especialmente porque os examinadores envolvidos tinham formações diferentes. Dados semelhantes foram observados por Brothwell et al.<sup>8</sup> (2003).

Odell & Morgan<sup>54</sup> (1998), afirmaram que vários estudos de calibração revelaram falta de reprodutibilidade na definição de displasia epitelial oral entre patologistas em diferentes ocasiões. Em nosso estudo, o grau de acordo interexaminadores variou de substancial a perfeito, dependendo do aspecto histológico avaliado. Epstein et al.<sup>18</sup> (2002), afirmaram que a interpretação histológica é subjetiva e varia entre um patologista e outro, sendo que essa variação pode também induzir o diagnóstico e o tratamento impróprio. Pinto Júnior<sup>68</sup>, (1991) ainda ressaltou a importância da experiência que o observador deve ter na identificação dos parâmetros a serem estudados, uma vez que fatores histotécnicos podem interferir na sua avaliação.

Fisher et al.<sup>19</sup> (2004), sugeriram que a presença de inflamação pode modificar a confiabilidade no diagnóstico de lesões orais. A inflamação pode induzir alterações reativas e pode estar associada com

alterações displásicas e/ou reduzir a habilidade do patologista nestas observações.

Frente aos resultados clínicos e aspectos histológicos analisados na QA, torna-se fato a necessidade de pesquisas continuadas, sobretudo no que diz respeito à avaliação histológica, haja vista a carência de evidências científicas consistentes somadas às diferentes opiniões entre pesquisadores.

## 7 CONCLUSÃO

Concluimos que:

- a) clinicamente todas as lesões de QA apresentaram aspectos multifocais. Nenhuma característica clínica, mesmo que pareça inofensiva, deve ser subestimada, pois não houve correlação clínica perfeita com os aspectos histológicos indicativos de displasia ou CEC;
- b) o papel que a radiação actínica ou solar exerce sobre os lábios é um fator importante no desenvolvimento da QA, enquanto o uso do fumo e de bebida alcoólica parece participar no progresso desta afecção, porém são necessárias investigações mais objetivas;
- c) a calibração prévia interexaminadores, assim como a padronização de critérios auxiliou no grau de acordo interexaminadores;
- d) as áreas não atróficas apresentaram maior número de alterações epiteliais indicativas de alteração na proliferação celular, no entanto, alterações indicativas de alteração na maturação epitelial, alterações no conjuntivo e alterações inflamatórias não mostraram relação com atrofia epitelial;

- e) são necessárias mais pesquisas, buscando outros aspectos para correlacionar os aspectos clínicos e histológicos para atuar preventivamente.

## 8 REFERÊNCIAS \*

- 1 ALAMILLOS - GRANADOS, F. J. et. al. Carbon dioxide laser vermilionectomy for actinic cheilitis. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 51, n. 2, p. 118-21, Feb. 1993.
- 2 AWDE, J. D.; KOGON, S. L.; MORIN, R. J. Lip cancer: a review. **J Can Dent Assoc**, v. 62, n. 8, p. 634-6, Aug. 1996.
- 3 AXÉLL, T. et al. Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 15, p. 790- 8, 1986. (Apresentado no 14 International Câncer Congress. Budapest, Hungary, 21-27 Aug. 1986).
- 4 AYRES, S. Chronic actinic cheilitis. **J Am Med Assoc**, v. 81, n. 14, p. 1183- 6, Oct. 1923.
- 5 BÁNÓCZY, J.; CSIBA, A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia: analysis and follow-up study of 12 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 42, n. 6, p. 766-74, Dec. 1976.
- 6 BENTLEY, J. M.; BARANKIN, B.; LAUZON, G. J. Paying more than lip service to lip lesions. **Can Fam Phsician**, v. 49, p. 1111-6, Sept. 2003.

---

\* Baseado em:  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Rio de Janeiro. **Informação e documentação**: referências, elaboração, NBR6023. Rio de Janeiro, 2002. 23p

- 7 BIRT, B .D. The “lip shave” operation for pre-malignant conditions and micro-invasive carcinoma of the lower lip. **J Otolaryngol**, v. 6, n. 5, p. 407-11, 1977.
- 8 BROTHWELL, D. J. et al. Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 31, p. 300-5, 2003.
- 9 BROTHWELL, D. J.; LEWIS, D. W.; LEAKE, J. Observer agreement in histopathological evaluation of oral epithelial dysplasia. **Oral Cancer-Pathol Epidemiol**, 2002.
- 10 BRUZZONE, R.; VANZULLI, S. L.; MEISS, R.P. Queilitis actínica crónica: caso clínico. **Círculo Argentino de Odontología**, v. 25, n. 178, p. 25-7, 1996.
- 11 CAMPISI, G.; MARGIOTTA, V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in Italian study population. **J Oral Pathol Med**, v. 30, p. 22-8, 2001.
- 12 CATALDO, L. E., DOKU, H. C. Solar cheilits. **J Dermatol Surg Oncol**, v. 7, p. 989-90, Dec. 1981.
- 13 CAVALCANTE, A. S. R. **Queilite actínica**: estudo clínico e histológico. 2000. 97f. Tese (Livre docência em Semiologia)- Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos.
- 14 CAWSON, R. A; BINNIE, W. H.; EVESON, J. W. **Atlas colorido de enfermidades da boca**: correlações clínicas e patológicas. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1997, p. 12.21.

- 15 DUFRESNE, R. G.; CURLIN, M. U. Actinic cheilitis: a treatment review. **Dermatol Surg**, v. 23, n. 1, p. 15-21, Jan. 1997.
- 16 DUFRESNE, R. G. et al. Carbon dioxide laser treatment of chronic actinic cheilitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 19, n. 5, p. 876-8, Nov. 1988.
- 17 EPSTEIN, E. Treatment of lip keratoses actinic cheilitis with topical fluorouracil. **Arch Dermatol**, v. 113, p. 906-8, July 1977.
- 18 EPSTEIN, J. B., ZHANG, L.; ROSIN, M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 10, p. 617-1, 2002.
- 19 FISCHER, D. J. et al. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 33, p. 65-70, 2004.
- 20 FU, W. BA; COCKERELL, C. J., C. The actinic (solar) keratosis: a 21<sup>st</sup>-century perspective. **Arch Dermatol**, v. 139, n. 1, p. 66-70, Jan. 2003.
- 21 GIBSON, L. E; PERRY, H. O. Skin lesions from sun exposure: a treatment guide. **Geriatrics**, v. 40, n. 5, May 1985.
- 22 GIRARD, K. R.; HOFFMAN, B. L. Actinic cheilitis: report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 50, n. 1, p. 21-24, July 1980.
- 23 GOORIS, P. J. J. et al. Radiotherapy for câncer of the lip. A long-term evaluation of 85 treated cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol End**, v. 86, n. 3, p. 325-30, Sept. 1998.

- 24 GORACCI, G.; COLANGELO, G.; NINI, G. Incidenza delle cheiliti attiniche in Somalia. **Riv Ital Stomatol**, v. 50, n. 12, p. 1009-16, 1981.
- 25 GREGORY, G. F. et al. Photodynamic therapy and lip vermilion dysplasia: a pilot study. **Oral Oncol Eur J Cancer**, v. 318, n. 5, p. 346-7, 1995.
- 26 JABER, M. A. et al. The role of alcohol in non-smokers and tobacco in non-drinkers in the aetiology of oral epithelial dysplasia. **Int. J. Cancer**, v.77, p.333-6, 1998 apud CAMPISI, G.; MARGIOTTA, V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in Italian study population. **J Oral Pathol Med**, v. 30, p. 22-8, 2001.
- 27 JOHNSON, N. W.; WARNAKULASURIYA, K. A. A. S. Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom. **Comm Dent Health**, v. 10, n. 1, p.13-9, 1993
- 28 JOHNSON, N. W. et al. Hereditary and environmental risk factors clinical and laboratory risk markers for head and neck, especially oral, cancer and precancer. **Eur J Cancer Prev**, v. 5, p. 5-17, 1996 apud CAMPISI, G.; MARGIOTTA, V. Oral Mucosal Lesions and risk habits among men in Italian study population. **J Oral Pathol Med**, v. 30, p. 22-8, 2001.
- 29 JU, D. M. C. On the etiology of câncer of the lower lip. **Plastic Reconstr Surg**, v. 52, n. 2, 151-154, 1973.
- 30 JUCHEN, P.P. et al. Riscos à saúde da radiação ultra violeta. **Rev Soc Brás Cirurgia Plást**, v.13, n.2, 1998. Disponível em: [http://www.cirurgioplastica.org.br/revista/indice/vol13\\_n2/ultravioleta](http://www.cirurgioplastica.org.br/revista/indice/vol13_n2/ultravioleta)  
Acesso em: 3 maio 2004.

- 31 KARABULUTI, A. et al. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 24, p. 198-200, 1995.
- 32 KARRER, S. et al. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. **Am J Clin Dermatol** ,v. 2, n. 4, p. 229-7, 2001.
- 33 KAUGARS, G. E. et al. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. **Oral Maxillofac Pathol**, v. 88, n. 2, p. 181-6, Aug. 1999.
- 34 KOTEN, J. W.; VERHAGEN, A. R. H. B.; FRANK, G. L. Histopathology ok actinic cheilitis. **Dermatologica**, v. 135, p. 465-71, 1967.
- 35 KUWAHARA, R. T.; RASBERRY, R. D. Cryosurgery acne attachment for actinic cheilitis. **Dermatol Surg**, v. 26, n. 9, p. 899, Sept. 2000.
- 36 LaRIVIERE, W.; PICKETT, A. B. Clinical criteria in diagnosis of early squamous cell carcinoma of the lower lip. **J Am Dent Assoc**, v. 99, n. 6, p. 972-7, Dec. 1979.
- 37 LINDQVIST, C.; TEPPPO, L. Is upper lip cancer "true" lip cancer? **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 97, p. 187-91, 1980.
- 38 LINDQVIST, C. et al. Occupations whith low risk of lip cancer show high risk cancer of the head. **Comm Dent Oral Epidemiol**, v. 9, p. 247-50, 1981.

- 39 LUNDEEN, R. C.; LANGLAIS, R. P.; TEREZHALMY, G. T. Preventive dentistry may be the best treatment for sun-related diseases of the lips. Sunscreen protection for lip mucosa: a review and update. **J Am Dent Assoc**, v. 111, p. 617-22, Oct. 1985.
- 40 MacFARLANE, G. E.; TEREZHALMY, G. T. Actinic cheilitis diagnosis, prevention and treatment. **U. S. Navy Med**, v. 73, n. 6, p. 22-4, June 1982.
- 41 MAIN, J. H. P.; PAVONE, M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. **J Can Dent Assoc**, v. 60, n. 2, p. 113- 1146, 1994.
- 42 MAINO, F. O. R.; RAMSEYER, R. M.; MARMOL, J. J. Importância del tratamiento precoz de las queilites crónicas. Comunicación de um caso de carcinoma "in situ" y otro de microcarcinoma invasor indetectables clinicamente. **Rev Odontol Argent**, v. 61, n. 6, p. 31/223-34/226, Junnio, 1973.
- 43 MANGANARO, A. M.; WILL, M. J.; POULOS, E. Actinic cheilitis: A premalignant condition. **Gen Dent**, v. 45, n. 5, p. 492- 94, Sept./Oct. 1997.
- 44 MARCUCCI, G. Lesões cancerizáveis da mucosa bucal. **Rev Paul Odontol**, v. 19, n. 2, p. 22 -7, mar./abr. 1997.
- 45 MARKOPOULOS, A.; ALBANIDOU-FARMAKI, E.; KAYAIRS, I. Actinic cheilitis clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endodontics**, v. 96, n. 3, p. 293, Sept. 2003.

- 46 MARKS, V. J. Actinic keratosis: a premalignant skin lesion. **Otorryngol Clin North Am**, v. 26, n. 1, p. 23-35, Feb. 1993.
- 47 MELO, N. S. **Fatores de prognóstico da queilite actínica, analisados pela imuno-histoquímica e citometria estática. Estudo comparativo com leucoplasias associadas a displasias e carcinomas espinocelulares.** 1999.104f. Dissertação (Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 1999.
- 48 MOORE, S. R. et al. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. **Oral Diseases**, v. 5, p. 185-95, 1999.
- 49 MURPHY, G. H. Dermatology: a practical guide to common disorders. Philadelphia: WB Saunders, p. 342, 1995 apud KAUGARS, G. E. et al. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. **Oral Maxillofac Pathol**, v. 88, n. 2, p. 181-6, Aug. 1999.
- 50 NASCIMENTO, L. V. Pseudocâncer.:lesões pré cancerosas. Carcinoma in situ. **An Bras Dermatol**, v. 78, n. 4, p. 389-91, jul./ago. 2003.
- 51 NEVILLE, B. W. et al. Epithelial pathol. In:\_\_\_\_. Oral e maxillofacial pathology: New York: W.B. Saunders , 2002. Cap. 10, 351p.
- 52 NICOLAU, S. G.; BALUS, L. Chronic actinic cheilitis and cancer of the lower lip. **Br J Dermatol**, v. 76, p. 278-89, 1964.
- 53 OCHSENIUS, G. et al. Estudio retrospectivo de 232 casos de câncer y precancer de lábio in pacientes chilenos. Correlación clinico-histológico. **Rev Méd Chile**, v. 131, n. 1, p. 60-6, Jan. 2003.

- 54 ODELL, E. W; MORGAN, P. R. Oral squamous carcinoma and premalignancy. In: ODELL, E. W; MORGAN, P. R. **Biopsy pathology of the oral tissues**. London: Chapman & Holl Medical, 1998. Cap. 8, p. 181- 244.
- 55 OKIDA, F. et al. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele: análise da eficácia da proteção solar na presença de lesões causadas por radiação UV em uma amostra da população. **An Bras Dermatol**, v. 76, n. 4, p. 403-12, jul./ago. 2001.
- 56 OLIVEIRA, M. Q. et al. Alterações dos tecidos moles bucais em pescadores baianos. **Rev Faculdade de Odontol Univ Fed Bahia**, v. 5, p. 53-74, dez./jan. 1985.
- 57 ONOFRE, M. R. et al. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. **Oral Dis**, v. 3, p. 148-52, 1997.
- 58 PADILLA, H. C. Queilites por fotosensibilidad. **Med Cut Ibero Lat Am**, n. 2, p. 93-102, 1975.
- 59 PAGNAMO, P. M. G. Envelhecimento da pele e conseqüências. **J Bras Psiq**, v. 39, n. 1, p. 37-41, 1990.
- 60 PAGODA, J. M.; PRESTON-MARTIN, S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles country women (California, United States). **Cancer Causes control**, v. 7, p. 458-63, 1996.
- 61 PAYNE, T. F. An evaluation of actinic blocking agents for the protection of lip mucosa. **J Am Dent Assoc**, v. 92, p. 409-11, Feb. 1976.

- 62 PAYNE, T. F. The lip - Protect or neglect? **Military Med**, v. 141, n. 10, p. 713-15, Oct. 1976.
- 63 PENNINI, S. N. REBELLO, P. F. B; RAMOS SILVA, M. Queilites. **J Bras Med**, v. 78, n. 6, p. 104-10, 2000.
- 64 PEREIRA, C. M. et al. Mucous extravasation phenomenon following vermelhectomy. **Dermatol Surg**, v. 28, n.6, p. 544, June 2002.
- 65 PICASCIA, D. D.; ROBINSON, J. K. Actinic cheilitis: a review of the etiology differential diagnosis and treatment. **J Am Academy Dermatol**, v. 17, n. 2, p. 255-64, 1987.
- 66 PINDBORG, J. J. et al. A follow-up study of sixty-one oral dysplastic precancerous lesions in Indian villagers. **Oral Surg**, v. 43, n. 3, p. 383-90, 1977.
- 67 PINDBORG, J. J. et al. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin: Springer, 1997, p. 21-31.
- 68 PINTO JUNIOR, D. S. **Critérios de avaliação do prognóstico - Tipo histológico, marcadores imuno-histoquímicos - em biópsias de carcinoma epidermóide de boca.** 1991, 105f. Tese (Doutorado-Curso de Pós Graduação em Odontologia,Área de Concentração em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- 69 PRESTON-MARTIN, S.; HENDERSON, B. E.; PIKE, M. C. Descriptive Epidemiology of cancers of the upper respiratory tract in Los Angeles. **Cancer**, v. 49, n. 10, p. 2201-7, 1982.

- 70 ROBINSON, J. K. Actinic cheilitis: a prospective study comparing four treatment methods. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 115, n. 7, p. 848-52, July 1989.
- 71 ROSSIT, A. R. B.; FROES, N. D. T. C. Genética Molecular– Xenobióticos e susceptibilidade genética na etiologia do câncer. Parte 1-Introdução à genética do câncer. IN: \_\_\_\_\_. LOURO, I. D. et al. **Genética molecular do câncer**. 2 ed .São Paulo: MSG Produção, 2002. Cap. 3, p31-48.
- 72 SANTOS, J. N. **Expressão imuno-histoquímica de citoqueratinas, CD1a, S-100, p53, p21, PCNA e Ki-67 em queilite actínica**. 2000, 105f. Tese (Doutorado- Curso de Pós Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.
- 73 SANTOS, L. R. M. et. al. Squamous- cell carcinoma of the lower lip: a retrospective study of 58 patients. **São Paulo Med J / RPM**, v. 114, n. 2, p. 1117-26, 1996.
- 74 SANTOS, J. N. et al. Altered cytoqueratin expression in actinic cheilitis. **J Cutan Pathol**, v. 30, n. 4, p. 237-41, April, 2003.
- 75 SATORRES NIETO, M.; GARGALLO, A. J.; GAY, E. C. Surgical management of actinic cheilitis. **Med Oral**, v. 6, n. 3, p. 205-217, May./ July 2001.
- 76 SCIUBBA, J. J. Oral cancer: the importance of early diagnosis and treatment. **Am J Clin Dermatol**, v. 2, n. 4, p. 239-51, 2001.

- 77 SILVA, J. B. P. et al. Alterações citológicas da semi-mucosa do lábio inferior em pacientes expostos às radiações solares e o uso do fumo. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 66, n. 5, p. 494-99, 2000.
- 78 SLAMA, L. B. Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale. **Rev Stomatol Chir Maxillofac**, v. 102, n. 2, p. 77-108, 2001.
- 79 SMITH, C.K.; FOLSON, T. C. Histologic evaluation of degenerative changes of the lower lip. **J Oral Surg**, v. 26, p. 51-56, Jan. 1968.
- 80 SPIRA, M.; HARDY, S. B. Vermilionectomy: review of cases with variations in technique. **Plast Reconstr Surg**, v. 33, n. 1, p. 39-46, Jan. 1964.
- 81 STANLEY, R. J.; ROENIGK, R. K. Actinic cheilitis: treatment with the carbon dioxide laser. **Clin Proc**, v. 63, n. 3, p. 230-5, Mar. 1988.
- 82 STENDER, I. M.; WULF, H. C. Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. **Br J Dermatol**, v. 135, n. 3, p. 454-6, Sept. 1996.
- 83 STODDART, T.D. Conference on cancer of the lip: based on a series of 3166 cases. **Canad Med Assoc J**, v.40, n.1,p.343-348, July, 1964.
- 84 TEREZHALMY, G. T.; NAYLOR, G. D. Actinic cheilitis. **J Indiana Dent Assoc**, v. 72, n. 4, p. 12-5, July/aug. 1993.
- 85 THORNHILL, M. H. The sun, the ozone layer and the skin the role of ultraviolet light in lip and skin cancer. **Dental Update**, v. 20, n. 6, p. 236 - 40, July/aug. 1993.

- 86 TOMMASI, A. F.; GARRAFA, V. Lesões e alterações cancerizáveis. In: \_\_\_\_\_. **Câncer bucal**. São Paulo: Medisa, 1980. Cap. 6, p. 264.
- 87 VAN DER WAAL, J. E. et al. Oncologic aspects of vermillionectomy in microinvasive squamous cell carcinoma of the lower lip. **Oncology**, v. 25, n. 6, p. 446-8, Dec. 1996.
- 88 VISSCHER, J. G.; VAN DER WALL, I. Etiology of cancer of the lip: a review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 27, n. 3, p. 199-203, June 1998.
- 89 WALDRON, C. A.; SHAFER, W. G. Leukoplakia revisited. **Cancer**, v. 36, n. 4, p. 1386-92, 1975.
- 90 WALLEN, N. G. Carcinoma of the lip secondary to solar cheilosis. Report of a case. **N Y State Dent J**, v. 40, p. 286-288, May 1974.
- 91 WARNAKULASURIYA, S. Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. **J Pathol**, v. 194, p. 294-7, 2001.
- 92 WARNOCK, G. R.; FULLER, R. P.; PELLEU, G. B. Evaluation of 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratosis of the lip. **Oral Surg**, v. 52, n. 5, Nov. 1981.
- 93 WRIGHT, J. M. Oral precancerous lesions and condition. **Sem Dermatol**, v. 13, n. 2, p. 125-31, June 1994.
- 94 WRIGHT, K.; DUFRESNE, R. Actinic cheilitis. **Dermatol Surg**, v. 24, n. 4, p. 490-1, Apr. 1998. (Letter).
- 95 WU, Y. L.; CASEY, D. M. Custom lip shield for chronic actinic cheilitis. **J Prosthet Dent**, v. 65, n. 2, p. 284-6, Feb. 1991.

- 96 ZUGERMAN, C. The lips: anatomy and differential diagnosis. **Cutis**, v. 38, n. 2, p. 116-20, Aug. 1986.

Anexo A – Certificado do Comitê de Ética e Pesquisa – São José dos Campos/UNESP



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

São José dos Campos, 01 de junho de 2004

Ofício nº 036/04-CEP

|   |  |
|---|--|
| Prezado(a) Sr.(a)   | ANA SUELI RODRIGUES CAVALCANTE   |
| Projeto   | Queilite Actínica: Estudo clínico e histológico dos graus de atipia de áreas queratóticas e não queratóticas |
| <b>Parecer</b>  |  |
| <p>Foi aprovada a emenda ao projeto acima mencionado, com referência a <u>ALTERAÇÃO DO TÍTULO</u>, passando para <b>ANÁLISE CLINICO-HISTOLÓGICA DA QUEILITE ACTÍNICA: UMA ABORDAGEM INTEREXAMINADORES E CORRELAÇÃO DAS ÁREAS ATRÓFICAS E NÃO ATRÓFICAS</b>. E <u>ALTERAÇÃO DO RESPONSÁVEL</u>, passando a ser <b>FERNANDA BERTINI</b>.</p> <p>Convalidando dessa forma o Protocolo nº 099/1999-PH/CEP, emitido em 18/02/2003.</p> |  |

Sem mais, despedimos atentamente,

**Prof. Dra. Suely Carvalho Muffi Naressi**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-Local

## Apêndice A - Aspectos clínicos da queilite actínica

### IDENTIFICAÇÃO

- 1-Nome .....
- 2-End.....
- 3-Cidade.....4-UF.....5-País.....6-sexo.....7-Idade.....
- 8- Raça.....9- Atividade ocupacional.....
- 10-Nacionalidade.....11-Escolaridade.....

### ANAMNESE

- 12-Diabético.....sim( ).....não( ) \_ Compensado ..... sim( ).....não( )
- 13-Outras doenças..... Quais.....
- 14- Hábitos:Tabagista sim( ) não( ) Tempo, tipo e quantidade.....
- Efílico sim( ) não( ) Tempo, tipo e quantidade.....
- 18-Higiene bucal .....boa( ).....regular( ).....ruim( ).....
- 19-Estado nutricional.....bom( )..... regular( )..... ruim( ).....
- 20-Estado clínico geral.....bom( )..... regular( )..... ruim( ).....

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Tempo de Evolução               |  |
| Extensão                        |  |
| Sintomatologia                  |  |
| Localização                     |  |
| Mancha branca                   |  |
| Placa branca                    |  |
| Palidez labial                  |  |
| Aspecto moteado                 |  |
| Áreas eritematosas              |  |
| Fissuras                        |  |
| Ulceração                       |  |
| Crosta                          |  |
| Atrofia                         |  |
| Ressecamento                    |  |
| Descamação                      |  |
| Alteração da linha de transição |  |
| Infiltração labial              |  |

## Apêndice B - Autorização

## Autorização

Eu,.....,portador do RG....., declaro estar ciente da participação no trabalho **“Análise clínico-histológica de queilite actínica: uma abordagem interexaminadores e correlação de áreas atróficas e não atróficas”**, concordando com o exame clínico e preenchimento da ficha para coleta de todos os dados necessários ao estudo da doença, se necessário, a realização de biópsia para exame microscópico, assim como, ceder todo o material de documentação que o caso requerer para fazerem parte de qualquer divulgação científica. Tudo será realizado de acordo com as necessidades clínicas, laboratoriais e terapêuticas, e ainda, com a permissão do paciente.

..... de..... de 20.....

.....

assinatura

## Apêndice C - Aspectos histológicos da queilite actínica

|                                      | Estudo Histopatológico       |   | AP Nº |   |   |   |   |
|--------------------------------------|------------------------------|---|-------|---|---|---|---|
|                                      |                              |   | Áreas |   |   |   |   |
|                                      |                              |   | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <b>EPITÉLIO</b>                      | Queratinização               | Ausente   |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Paraqueratina                                   |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Hiperparaqueratina                              |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Ortoqueratina                                   |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Hiperortoqueratina                              |       |   |   |   |   |
|                                      | Camada Granulosa (espessura) | Ausente   |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Presente  |       |   |   |   |   |
|                                      | Epitélio                     | Normal  |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Acantose  |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Hiperplasia                                     |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Atrofia   |       |   |   |   |   |
|                                      | Atipias <sup>1</sup>         | Perda polaridade das células basais             |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Mais de uma camada de células basalóde          |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Projeção epitelial em gota                      |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Aumento da relação núcleo/citoplasma            |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Hiper Cromatismo nuclear                        |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Nucléolos aumentados                            |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Aumento de figuras mitóticas                    |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Mitoses atípicas                                |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Figuras mitóticas na porção mediana do epitélio |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Pleomorfismo nuclear e celular                  |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Estratificação irregular do epitélio            |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Perda da coesão celular                         |       |   |   |   |   |
| Queratinização individual de células |                              |   |       |   |   |   |   |
| Displasia <sup>2</sup>               | Leve (1 a 2 achados)         |   |       |   |   |   |   |
|                                      | Moderada (3 a 4 achados)     |   |       |   |   |   |   |
|                                      | Grave (mais de 5 achados)    |   |       |   |   |   |   |
| <b>LÂMINA PRÓPRIA</b>                | Elastose                     |   |       |   |   |   |   |
|                                      | Degeneração hialina colágeno |   |       |   |   |   |   |
|                                      | Vaso dilatação               |   |       |   |   |   |   |
|                                      | Infiltrado inflamatório      | Leve  |       |   |   |   |   |
|                                      |                              | Moderado  |       |   |   |   |   |
| Intenso                              |                              |   |       |   |   |   |   |

---

<sup>1</sup> WHO (1997)

<sup>2</sup> Bánóczy & Csiba (1976)

Apêndice D - Diferenças histológicas entre as áreas atróficas e não atróficas da queilite actínica

| Atrófico                |           | AP  | Não Atrófico            |             | AP |
|-------------------------|-----------|-----|-------------------------|-------------|----|
| Queratinização          | Orto      |     | Queratinização          | Orto        |    |
|                         | Para      |     |                         | Para        |    |
|                         | Hiperpara |     |                         | Hiperpara   |    |
|                         | Hiperorto |     |                         | Hiperorto   |    |
|                         |           |     |                         |             |    |
| Epitélio                |           |     | Epitélio                | Normal      |    |
|                         |           |     |                         | Acantose    |    |
|                         |           |     |                         | Hiperplasia |    |
|                         |           |     |                         |             |    |
| Atipias                 | PP        |     | Atipias                 | PP          |    |
|                         | MCCB      |     |                         | MCCB        |    |
|                         | PEG       |     |                         | PEG         |    |
|                         | ARN/C     |     |                         | ARN/C       |    |
|                         | H         |     |                         | H           |    |
|                         | NA        |     |                         | NA          |    |
|                         | AFM       |     |                         | AFM         |    |
|                         | MA        |     |                         | MA          |    |
|                         | FMPME     |     |                         | FMPME       |    |
|                         | PNC       |     |                         | PNC         |    |
|                         | EIE       |     |                         | EIE         |    |
|                         | PCC       |     |                         | PCC         |    |
| QIC                     |           | QIC |                         |             |    |
|                         |           |     |                         |             |    |
| Displasia               | Leve      |     | Displasia               | Leve        |    |
|                         | Moderada  |     |                         | Moderada    |    |
|                         | Intensa   |     |                         | Intensa     |    |
|                         |           |     |                         |             |    |
| Elastose                | Densa     |     | Elastose                | Densa       |    |
|                         | Frouxa    |     |                         | frouxa      |    |
|                         |           |     |                         |             |    |
| Infiltrado Inflamatório | Leve      |     | Infiltrado Inflamatório | Leve        |    |
|                         | Moderada  |     |                         | Moderada    |    |
|                         | Intensa   |     |                         | Intensa     |    |

BERTINI, F. **Clinical and histological analysis of the actinic cheilitis: an interobserver approach and a correlation between atrophic a non-atrophic areas.** 2004. 103f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal – Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos.

#### ABSTRACT

*A chronic inflammatory disorder of the lip, due to long-lasting solar ultra violet exposure, is worldly known as actinic cheilitis (AC). This affection is present preponderantly in fair-skinned people who have outdoor occupations or activities under prolonged exposure to sunlight. Due to its slow progression, the patient attributes his condition to the ageing process, ignoring its evolutive nature, permitting its malignant transformation. Actinic cheilitis is commonly seen in its chronic form. Nevertheless, acute and sub acute episodes may appear, triggering an inflammatory reaction, characterized by edema, ulceration, bleeding and pain. The scope of this study was to evaluate the patient clinical profile and the aetiologic factors involved, to compare histologically atrophic and non-atrophic areas, keratin covering thickness, epithelial changes (atrophy, hyperplasia and acanthosis), degrees of atipia, connective tissue behavior, and inter-observers agreement, as well. Forty eighth cases were studied. Among the clinical features presented, the loss of vermilion-skin demarcation was highlighted in 44 patients (91,67%). In the connective tissue, elastose was found in 100% of the patients with varied degrees of inflammatory infiltrate and vessel dilatation. The presence of dysplasia was also seen in the whole sample, but one. The interobservers agreement degree by Kappa varied from substantial to perfect. We conclude that all AC lesions had multicentric aspect; the actinic radiation had important role in the aetiology of (AC) and habits like using tobacco and alcohol, although without scientific comprovation, seem to participate in the development of this condition; non-atrophic areas showed high index of significance ( $p > 0.01$ ) regarding to the loss of polarity the basal cells when compared to atrophic ones; and solar elastose, inflammatory infiltrate and vessel dilatation frequently observed, although with varied intensity and aspects.*

**KEYWORDS:** *Actinic cheilitis; oral pathology; epithelial dysplasia.*

Autorizo a reprodução xerográfica deste trabalho.

São José dos Campos, 17 de setembro de 2004.

CD Fernanda Bertini