

FLÁVIA CELINA SGARBI

**HISTOMORFOMETRIA DAS FIBRAS COLÁGENAS E DAS FIBRAS DO
SISTEMA ELÁSTICO DA QUEILITE ACTÍNICA E SUA RELAÇÃO COM
OS NÍVEIS DE ATÍPIA**

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

2006

***Dedico este trabalho a Deus e aos meus pais, Celina
Piane Sgarbi (in memorian) e Roaldo Hamilton Sgarbi,
responsáveis pela minha formação, sempre acreditando em mim,
mesmo nos momentos em que eu mesma não acreditava.***

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

*À Profa. Adjunta **Ana Sueli Rodrigues Cavalcante**, por ter me aceito como sua orientada, compartilhando comigo seu conhecimento e a realização deste trabalho.*

*Ao meu irmão **Roaldo Hamilton Sgarbi Jr.** que além de sermos irmãos, somos também amigos. Obrigada pelo incentivo, amor e respeito.*

*Aos meus tios **Vera Lúcia G. Sgarbi e Edison F. Martins** pelo amor e carinho a mim dispensados. Minha eterna gratidão.*

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.

À Profa. Adjunta Rosilene Fernandes da Rocha, Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP, pela oportunidade concedida.

Aos Professores da Disciplina de Semiologia Prof. Dra. Janete Dias Almeida, Prof. Adjunto Dr. Luiz Antônio Guimarães Cabral, Prof. Titular Walter D. Niccoli Filho pelo ensino e experiência transmitidos.

Aos professores da Disciplina de Patologia Profa Adjunta Yasmin Rodarte Carvalho, Profa. Dra. Adriana Aigotti H. Brandão. Prof. Dr. Luiz Eduardo Blumer Rosa e Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes

Ao Prof. Dr. Miguel A. C. Salgado da Disciplina de Histologia pela colaboração na busca de soluções para a realização da pesquisa.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal, pela dedicação que me proporcionaram crescimento profissional.

À Profa. Dra. **Ana Lia Anbinder** pela sua disposição e capacidade em resolver problemas, não só no meio acadêmico, mas em todas as atividades em que atua e, principalmente, pela sua amizade.

Ao técnico **Sérgio G. Alves**, pelo preparo do material deste estudo.

À secretária da clínica **Rosângela**, sempre presente no ambulatório, auxiliando no atendimento dos pacientes.

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.

Às funcionárias da Pós-Graduação **Rose, Erena e Cidinha** pela atenção dispensada.

Ao Prof. **Ivan Balducci** pelo auxílio na estatística.

Ao CEBAPE Centro de Biociências Aplicado a Pacientes com Necessidades Especiais pelo uso do programa Axiovision 4.3.

À **M. Bernadette Azevedo** que foi fundamental na elaboração desse trabalho.

Aos amigos do curso de Pós-Graduação **Giselle, Pietro, Rodrigo, Mônica, Fernando e Graziela.**, pela solidariedade e por tornar nossos dias mais agradáveis e aos mestres **Dárcio, Ana Cristina, Elaine, Vanessa,**

Suzana, Andresa, Renata, Carol, Patrícia e Fernanda, que serviram de exemplo em todos os momentos.

Às amigas Tábata de Mello Tera (Iniciação científica-FAPESP), Adriana Rocha de Caris (Iniciação Científica-PIBIC), alunas de graduação, pela colaboração na pesquisa.

À amiga Rosemary Pereira de Moraes pelo companheirismo, amizade e apoio.

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

*De tudo ficam três coisas:
A certeza de que estamos sempre começando...
A certeza de que precisamos continuar...
A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar..*

*Portanto, devemos:
Fazer da interrupção um caminho novo...
Da queda, um passo de dança...
Do medo, uma escada...
Do sonho, uma ponte...
Da procura, um encontro...*

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
RESUMO	14
1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Radiação Ultravioleta	18
2.2 Carcinogênese pela radiação UV	19
2.3 Características anatômicas do lábio	24
2.4 Queilite actínica	24
2.4.1 Característica clínicas da queilite actínica	25
2.4.2 Características histológicas da queilite actínica.....	26
2.4.3 Tratamento da queilite actínica	29
2.5 Elastose e degeneração basofílica do colágeno.....	33
3 PROPOSIÇÃO.....	41
4 MATERIAL E MÉTODO	42
4.1 Amostragem.....	42
4.2 Avaliação clínica	42
4.3 Procedimentos cirúrgicos.....	43
4.4 Processamento do tecido.....	43
4.5 Análise histológica	44
4.6 Análise histomorfométrica.....	48
4.7 Análise estatística	49
5 RESULTADOS.....	52
5.1 Avaliação histológica	52
5.2.1 Classificação do epitélio segundo o grau de atipia	52

5.2.2 Correlação entre as fibras colágenas e fibras do sistema elástico	58
5.2.3 Correlação entre as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico segundo o grau de atipia	58
6. DISCUSSÃO	61
7 CONCLUSÃO	67
8 REFERÊNCIAS	68
ANEXO	81
APÊNDICES	83
<i>ABSTRACT</i>	86

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Lábio com QA. A seta (↑) mostra a região onde foi realizada a biópsia.....	44
FIGURA 2 - Epitélio da QA corado pelo H/E: duplicação da camada basal(↔); aumento da relação entre o núcleo e o citoplasma(▶); hiperchromatismo nuclear(■) (a); projeção epitelial em gota(→) (200x)	46
FIGURA 3 - Epitélio da QA corado pelo H/E: pleomorfismo celular(↔) (a) e perda de coesão celular(←) (b) (200x)	47
FIGURA 4 - Histomorfometria pelo programa Axiovision 4.3: a) fibras do sistema elástico coradas pela resorcina-fucsina de Weigert: b) máscara com a imagem das fibras do sistema elástico em vermelho (200x)	50
FIGURA 5 Histomorfometria pelo programa Axiovision 4.3: a) fibras colágenas coradas pelo tricromo de Mallory; b) máscara com a imagem das fibras colágenas em vermelho (200x) .	48
FIGURA 6 - Lâmina própria corada pela resorcina-fucsina de Weigert: fibra elástica aparentemente normal (↓); fibra elástica do vaso sanguíneo (←) e fibra elástica degradada pelos raios solares (elastose) (⇐) (200x).	53
FIGURA 7 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pela resorcina-fucsina de Weigert (b). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x)	54
FIGURA 8 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pela resorcina-fucsina de Weigert (b), logo abaixo da papila epitelial (x). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x) ...	55
FIGURA 9 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pelo tricromo de Mallory (b), A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).	56
FIGURA 10 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pelo tricromo de Mallory (b), logo abaixo da papila epitelial (x). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).	57
FIGURA 11 -Correlação entre as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico	58

FIGURA 12 -Diagramas de dispersão, referente às variáveis: fibras colágeno e fibras elásticas, segundo os graus de atipia (painéis a,b,c e d)	59
FIGURA 13 -Valores médios das fibras colágenas e fibras elásticas, segundo os graus de atipia (painéis a e b).	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT = Associação Brasileira de Normas Técnicas

QA = Queilite actínica

ATP = Adenosina trifosfato

ADN = Ácido desoxirribonucleico

C = Base pirimídica citosina do ADN

T = Base pirimídica timina do ADN

CO₂ = Dióxido de carbono

H/E = Hematoxilina e Eosina

P53 = Do inglês *protein 53*, traduzido como proteína 53

P38 = Do inglês *protein 38*, traduzido como proteína 38

MPF = Fator promotor da mitose

Bcl-2 = Gene da família bcl-2

TNF- α = Do inglês *Tumor Necrosis Factor α* , traduzido como fator de necrose tumoral α

TGF-B1 = Do inglês *Transforming Growth Factor B1*, traduzido como fator de crescimento transformante B1

UV = Radiação ultravioleta

UVA = Radiação ultravioleta A

UVB = Radiação ultravioleta B

UVC = Radiação ultravioleta C

FPS = Fator de proteção solar

PABA = Ácido para-aminoibenzóico

UNESP = Universidade Estadual Paulista

% = Porcentagem

μm = Micrometro

MMP = Metaloprotease

(OH[•]) = Radical hidroxil

FOSJC = Faculdade de Odontologia de São José dos Campos

nm = Nanometro

SGARBI FC. Histomorfometria das fibras colágenas e das fibras do sistema elástico da queilite actínica e a sua relação com os níveis de atipia. 2006, 86f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2006.

RESUMO

A Queilite Actínica (QA) é uma lesão cancerizável, intimamente relacionada com a exposição solar crônica sobre os lábios que pode evoluir para o carcinoma espinocelular. Os achados histológicos de atipia no tecido epitelial são freqüentes, embora subjetivos. A lâmina própria subjacente apresenta uma alteração basofílica acelular e amorfa, conhecida como elastose solar e degeneração basofílica do colágeno. O melhor meio de prevenção é evitar a exposição constante aos raios solares. O objetivo deste trabalho foi estudar histologicamente as fibras do sistema elástico e as fibras colágenas presentes na lâmina própria da QA e correlacionar esses achados com o grau de atipia epitelial. A atipia epitelial foi avaliada através da sua graduação, considerando ausência desta, atipia discreta, moderada e grave. O grau de atipia foi, então, correlacionado com a quantidade de fibras do sistema elástico e com a quantidade de fibras colágenas. Para esse estudo, foram investigados cinquenta e um casos de QA. De cada caso foram confeccionadas três lâminas para avaliação histológica. Uma lâmina foi corada pela hematoxilina-eosina para avaliação da atipia; outra foi corada pela resorcina-fucsina de Weigert para avaliação das fibras do sistema elástico, e a terceira foi corada pelo tricromo de Mallory para a avaliação das fibras colágenas. Pelo teste de correlação de Pearson, verificou-se que a correlação foi fraca e estatisticamente insignificante para todos os graus de atipia ($p > 0,05$), porém pelo teste de regressão lógica ordinal, notou-se que houve relação significativa entre a presença de atipia e a quantidade de fibras colágenas ($p < 0,05$). Foi concluído que não houve relação entre a quantidade de fibras do sistema elástico e a quantidade de fibras colágenas. As fibras do sistema elástico estudadas (degradadas e íntegras) não estão relacionadas com o grau de atipia e parece haver uma diminuição na quantidade de fibras colágenas nos casos de atipia moderada e grave.

PALAVRAS-CHAVE: Queilite; luz solar; colágeno; tecido elástico.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCa), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, a neoplasia maligna mais freqüente na população brasileira é o carcinoma cutâneo não melanoma, mesmo considerando-se que estes índices podem estar subestimados, pois muitas lesões suspeitas são retiradas sem diagnóstico (BRASIL¹³, 2006).

A região cérvico-facial é a mais acometida pelos cânceres cutâneos, com aproximadamente 20% de melanomas e 80% de carcinomas não-melanomas (KATALINIC et al.⁴³, 2003), principalmente em regiões como lábios, pálpebras e asa do nariz (RHEE et al.⁷⁷, 2003). Uma lesão cancerizável apresenta o tecido alterado morfológicamente onde o câncer pode se desenvolver com mais facilidade (PINDBORG et al.⁷⁴ 1997). O diagnóstico precoce de pequenas lesões suspeitas de malignidade, seguido pelo tratamento imediato torna o prognóstico extremamente favorável. As lesões do epitélio bucal com potencial de malignidade devem ser submetidas à análise microscópica devido à discrepância entre as características clínicas e histológicas (ONOFRE et al.⁶⁷, 1997).

A Queilite Actínica (QA) é considerada uma lesão cancerizável (MARCUCCI⁵⁸, 1997), intimamente relacionada com a exposição solar crônica sobre os lábios (TEREZHALMY & NAYLOR⁹², 1993, FU & COCKERELL³³, 2003) que pode evoluir para carcinoma se não diagnosticada a tempo (NICOLAU & BALUS⁶⁵, 1964). O melhor meio de prevenção é evitar a exposição periódica aos raios solares

(MacFARLANE & TEREZHALMY⁵⁴, 1982), evitando-se assim danos cumulativos no ADN e nas proteínas que levam as alterações dos queratinócitos e outras células que compõem o tecido (CLYSDALE et al.²¹, 2001).

A QA caracteriza-se clínica e histologicamente por seu aspecto multifocal, sendo a atipia epitelial um achado histológico presente na maioria dos casos estudados (CAVALCANTE¹⁸, 2000). A exposição solar prolongada, principalmente nas atividades realizadas ao ar livre, favorece o surgimento dessa lesão, que requer prevenção e controle, porque pode preceder o câncer de lábio ou co-existir com este sendo essa neoplasia maligna freqüente na região de cabeça e pescoço (SANTOS et al.⁸⁴, 1996).

Clinicamente, o lábio torna-se ressecado, podendo apresentar descamações e úlceras, manchas e/ou placas esbranquiçadas entremeadas por áreas eritematosas e perda da definição da linha entre a borda do vermelhão do lábio e a pele. Alterações com características de malignidade podem se manifestarem como áreas de hiperqueratose mais intensa e ulcerações que persistem por um longo período de tempo (TEREZHALMY & NAYLOR⁹², 1993). Como não é possível determinar clinicamente o grau da alteração histológica, a QA não deve ser tratada baseada somente na aparência clínica (MAINO et al.⁵⁶, 1973; KAUGARS et al.⁴⁴, 1999).

As características histológicas da QA mostram presença da camada granulosa com maior ou menor intensidade, áreas de atrofia ou hiperplasia do epitélio, aumento da produção de queratina e variados graus de atipia epitelial. O infiltrado inflamatório pode estar presente na lâmina própria que apresenta uma alteração basofílica acelular e amorfa, conhecida como elastose solar e degeneração basofílica do colágeno que pode ser encontrada em maior ou menor intensidade (PINDBORG et al.⁷⁴ 1997; NEVILLE et al.⁶⁴, 1998; SCIUBBA⁸⁵, 2001).

Ainda não está claro como se processam as alterações na lâmina própria após a exposição intermitente e/ou crônica aos raios solares (WALTHER et al.⁹⁸, 2004). Na busca de mais informações sobre o que acontece aos tecidos do lábio frente às agressões dos raios solares, este estudo propõe quantificar as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico através de colorações histoquímicas pelos métodos da resorcina-fucsina de Weigert (para as fibras do sistema elástico) e pela técnica do tricromo de Mallory (para as fibras colágenas) encontradas na QA. Foi verificada ainda a relação entre o grau de atipia epitelial e a quantidade de fibras encontradas na lâmina própria.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A queilite actínica (QA) é uma lesão degenerativa do lábio. Sua etiologia é multifatorial, e a luz ultravioleta (UV) solar, um fator etiológico preponderante. Predominantemente afeta o lábio inferior o qual é mais exposto do que o lábio superior, entretanto o lábio superior também pode ser afetado, porém em menor grau (JU⁴⁰, 1973; LINDQVIST & TEPPON⁵², 1980). É muito mais comum em homens por conta da atividade ao ar livre, em média por períodos muito maiores quando comparado a mulheres, que pelo uso de cosméticos, têm uma proteção maior dos lábios. Pessoas com pigmentação melânica são relativamente menos afetadas pelo efeito protetor da melanina (KOTEN et al.⁴⁶, 1967; MAINO et al.⁵⁶, 1973; PADILLA⁶⁹, 1975; GIRARD & HOFFMAN³⁵, 1980; MacFARLANE & TEREZHALMY⁵⁴, 1982; GIBSON & PERRY³⁴, 1985; PICASCIA & ROBINSON⁷², 1987; MAIN & PAVONE⁵⁵, 1994; PENNINI et al.⁷¹, 2000).

2.1 Radiação ultravioleta

A radiação solar consiste em luz de diferentes comprimentos de onda. Quanto menor o comprimento de onda, maior a energia da radiação. Os raios UV estão na faixa de 200nm a 400nm. A radiação UV estimula reações fotoquímicas que têm efeitos importantes sobre a pele humana, dependendo do comprimento de onda e da quantidade de energia (THORNHIL⁹³, 1993). O espectro eletromagnético

solar pode ser subdividido em três regiões: UV-A 320-400nm, UV-B 290-320nm e UV-C 200-290nm (QUINN⁷⁵, 1997).

A radiação UV-A, que corresponde a mais de 90% da radiação solar (QUINN⁷⁵, 1997), tem o maior comprimento de onda e uma baixa quantidade de energia UV, portanto, penetra pouco na pele provocando pigmentação próxima à sua superfície. Seus principais efeitos são ressecamento, envelhecimento precoce e desenvolvimento de câncer de pele. A radiação UV-B tem um comprimento de onda menor e uma quantidade de energia maior do que a radiação UV-A. Sua penetração na pele é mais efetiva causando pigmentação profunda. Também causa ressecamento, envelhecimento precoce e câncer de pele, mas devido à sua maior penetração, seus efeitos são mais marcantes do que a radiação UV-A. A radiação UV-C é a mais penetrante de todas, portanto, com maior potencial de dano à pele, porém, não atravessa a camada de ozônio (THORNHIL⁹³, 1993).

2.2 Carcinogênese pela radiação UV

Quando a luz UV alcança as células da pele, os diferentes comprimentos de onda começam a exercer seus efeitos: a luz UVA atua principalmente gerando radicais livres que irão posteriormente ser responsáveis pela peroxidação lipídica. Se houver deficiência de vitamina E intracelular, o radical livre irá se combinar com a molécula lipídica e liberar um átomo de oxigênio iniciando uma peroxidação do lipídeo polinsaturado, que produz moléculas não ativas de peróxido. Estas moléculas de peróxido podem causar dano celular considerável. A idade celular de um tecido é determinada pelos restos que ficam quando uma célula é queimada pelo processo de peroxidação (BRUNETTI & MONTENEGRO¹⁶, 2002). Já a radiação UV-B, embora possa também

gerar radicais livres, tem como principal mecanismo de ação a interação direta com o ADN, causando a sua alteração (BERNEBURG et al.⁷, 2000).

Mutações do ADN mitocondrial, induzidos pelos raios UVA, provocam uma diminuição na habilidade dessas mitocôndrias em produzir adenosina trifosfato (ATP), levando a um menor fornecimento de energia para a célula acelerando o processo de envelhecimento. (BERNEBURG et al.⁷, 2000). Acredita-se que as alterações oxidativas no ADN e os efeitos imunossupressores da radiação UV-A contribuam para o desenvolvimento do câncer de pele (BERKING et al.⁶, 2002); e que a exposição crônica aos raios solares UV-B, em baixas doses, pode resultar em uma predisposição significativa ao desenvolvimento da carcinogênese (MITCHELL et al.⁶², 1999).

O mecanismo envolvido no desenvolvimento de carcinoma pela radiação UV é multifacetado (RUDOLPH & ZELAC⁸², 2004). A radiação solar pode provocar danos irreversíveis aos melanócitos e queratinócitos muito antes do aparecimento da degeneração do tecido conjuntivo e do câncer de pele (QUINN⁷⁵, 1997). O aumento na produção de melanina e espessamento da camada córnea protege a pele reduzindo a penetração dos raios UV (THORNHIL⁹³, 1993).

A mutação é o principal agente da carcinogênese. Alguns padrões seqüenciais do ADN são mais susceptíveis para sofrerem danos pela radiação UV, como é o caso das bases pirimídicas citosina e timina. Em câncer de pele, a citosina (C) é habitualmente substituída pela timina (T), mas essa mutação só ocorre quando C está próximo de T ou outro C. Algumas vezes, duas citosinas adjacentes (CC) são substituídas por duas timinas (TT). Essa formação de dímeros de timina ocorre quase que exclusivamente como resultado da exposição aos raios UV e só são consideradas mutações se as bases substituídas na célula-mãe encontram-se também substituídas nas células-filhas (WIKONKAL & BRASH¹⁰⁰, 1999).

Os raios UV provocam o rompimento da dupla hélice do ADN, bloqueando a replicação e a transcrição, causando mutações e desenvolvimento de câncer. Esse tipo de dano provavelmente ocorre o tempo todo. A proliferação das células que sofreram dano em seu ADN pode seguir alguns caminhos: o dano é reparado e a célula assume a sua função normal; a divisão celular prossegue com o modelo de ADN alterado; ou a célula sofre apoptose ou necrose e é eliminada do tecido (MITCHELL et al.⁶², 1999).

Os mecanismos de reparo ocorrem através de enzimas chamadas de endonucleases que excisionam as distorções ocorrida na dupla hélice do ADN promovendo o reparo do defeito através das enzimas polimerases e ligases (THORNHIL⁹³, 1993). A identificação de mutações específicas nos oncogenes e genes supressores de tumor em câncer de pele proporcionam evidências da importância da radiação UV na carcinogênese em pele (QUINN⁷⁵, 1997).

Defeito no gene p53 é a forma mais comum de alteração genética em neoplasias humanas (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998). O gene supressor de tumor TP53 codifica a proteína p53 que funciona como fator de transcrição. Esta proteína regula alguns genes que eventualmente podem levar a duas consequências: regulação do ciclo celular e apoptose (LANE⁴⁷, 1992).

A indução da alteração da proteína p53 pode ser vista logo nos primeiros 30 minutos de exposição aos raios UV (MALTZMAN & CZYZYK⁵⁷, 1984). Se ocorrer mutação no gene supressor de tumor TP53, a célula que apresenta dano pelos raios solares não sofre apoptose e adquire uma vantagem proliferativa sobre as células normais, podendo desenvolver queratose actínica. Persistindo a agressão solar, ocorre a formação do carcinoma de células escamosas por causa da instabilidade genética adquirida. Nesse caso, não há reversibilidade da lesão (WIKONKAL & BRASH¹⁰⁰, 1999).

O controle do ciclo celular é feito principalmente por duas classes de proteínas: as cdk (quinases dependentes de ciclina) e as ciclinas, que se ligam às cdk e controlam a taxa de fosforilação das proteínas responsáveis por inúmeros fenômenos que ocorrem na divisão celular. As ciclinas são de dois tipos: ciclinas G₁ e ciclinas M. Esta última se liga à cdk formando um complexo chamado fator promotor da mitose (MPF). Quando aumenta a quantidade de MPF, a célula entra em mitose (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998).

Exposições agudas à radiação UV podem levar a um dano tecidual devido a apoptose exacerbada, inflamação e necrose (CLYDESDALE et al.²¹, 2001). A proteína quinase ativadora de mitose p38 é estimulada pela radiação UV. Hildesheim et al.³⁷ (2004) estudaram o efeito de um inibidor da proteína p38 (chamado por eles de SB202190) administrado após aplicação aguda de radiação UV-B em ratos. Concluíram que a inibição da ativação da p38 protege significativamente os queratócitos epidérmicos das respostas agudas provocadas pela queimadura solar, que leva à inflamação e hiperproliferação celular.

A proteína p38 tem também um papel importante na ativação da proteína p53. A mediação da apoptose e do processo inflamatório pela proteína p53 é crucial na proteção da integridade da epiderme contra os efeitos cancerígenos da radiação UV (CLYDESDALE et al.²¹, 2001). Os efeitos da inibição da proteína p38 em longo prazo devem ser considerados, pois compromete a habilidade do organismo em monitorar a integridade das células e eliminar células potencialmente cancerígenas (HILDESHEIM et al.³⁸, 2002).

A indução de imunossupressão parece contribuir para os efeitos carcinogênicos da radiação UV (QUINN⁷⁵, 1997; CLYDESDALE et al.²¹, 2001), através da alteração na capacidade das células de Langerhans irradiadas apresentar antígenos aos linfócitos T e pelo aumento na produção de citocinas pelos queratinócitos que induzem a liberação de fatores imunossupressores e podem levar ao progressivo

desenvolvimento de infecções e/ou processos neoplásicos na pele (JUCHEM et al.⁴¹, 1998).

As alterações degenerativas provocadas pelos raios solares começam cedo e existe uma disparidade entre as características clínicas e histológicas. A pele tem uma aparência normal, porém já ocorrem alterações histológicas (KLIGMAN⁴⁵, 1969). A melanina parece funcionar como uma barreira contra a radiação solar que protege os queratinócitos basais e a derme logo abaixo do epitélio dos efeitos deletérios dos raios solares. Sendo assim, a proliferação celular em pele negra parece estar mais protegida dos efeitos mutagênicos da radiação solar e posterior transformação maligna (RIJKEN et al.⁷⁸, 2004).

A proteína p53, como já foi relatado, atua regulando o ciclo celular e a apoptose. O gene bcl-2 codifica proteínas inibidoras da apoptose (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998). A expressão de p53 está significativamente aumentada na QA quando comparado com o lábio normal e a mucosa oral, enquanto que o bcl-2 está significativamente diminuído na QA. Portanto, a apoptose das células danificadas está favorecida onde nenhum sinal histopatológico de transformação maligna foi observado, sugerindo que a p53 e o bcl-2 têm um papel importante na regulação da transformação maligna da QA (MARTÍNEZ et al.⁶⁰, 2005). A quantidade de mastócitos, também está aumentada, especialmente nas áreas ao redor da elastose. Os produtos liberados na degranulação de mastócitos, como a histamina e o fator de necrose tumoral (TNF- α) são mediadores importantes na imunossupressão induzida pelo UVB (ROJAS et al.⁸¹, 2004).

2.3 Características anatômicas do lábio

A boca é a primeira parte do trato gastrintestinal, comunicando-se anteriormente com o exterior através de uma fenda delimitada pelos lábios (DANGELO & FATTINI²³, 1986). Histologicamente apresenta-se revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, cujas células superficiais achatadas continuam nucleadas com alguns grânulos de queratina no seu citoplasma. Pode ser observada a transição para epitélio queratinizado da pele. A lâmina própria apresenta papilas conjuntivas similares às da pele, que se continua com a submucosa, onde são encontradas pequenas e difusas glândulas salivares (JUNQUEIRA & CARNEIRO⁴², 1999). O epitélio que recobre o bordo do lábio (zona de transição entre a mucosa e a pele) carece de células queratinizadas e é mais delgado que aquele que reveste o resto da mucosa (DI FIORI²⁵, 2000). O lábio é composto ainda por músculo estriado e tecido conjuntivo (ZUGERMAN¹⁰³, 1986).

Por estar tão exposta, a face recebe luz solar rotineiramente, principalmente em países tropicais. Conseqüentemente, o lábio inferior, por causa da sua localização anatômica, também recebe grande quantidade de radiação solar (JU⁴⁰, 1973; LINDQVIST & TEPPPO⁵², 1980).

2.4 Queilite actínica

No lábio, a exposição prolongada aos raios UV leva a uma lesão cancerizável e difusa, denominada de queilite actínica (JU⁴⁰, 1973; LINDQVIST & TEPPPO⁵², 1980; MARCUCCI⁵⁸, 1997; BENTLEY et al.⁵,

2003). Alterações profundas no fenótipo do epitélio devem ocorrer antes que haja transformação maligna (SANTOS et al.⁸³, 2003).

Ayres² descreveu em 1923 uma inflamação crônica com ulceração, localizada especialmente no lábio inferior, que recorria com frequência nos meses de verão, causada por agentes químicos ou luz solar designada de queilite actínica crônica ou queilite esfoliativa. O termo queilite actínica é usado para descrever alterações pré-malignas que ocorrem no lábio, causadas pela exposição à radiação ultravioleta. A palavra “queilite” está relacionada à inflamação dos lábios, e “actínica”, refere-se à ação de raios ativos quimicamente do espectro eletromagnético. *Aktis* é uma palavra de origem grega, que significa raio (BENTLEY et al.⁵, 2003; LEWIS et al.⁵¹, 2004).

Marcucci⁵⁸ (1997) observou inúmeros casos de queilite descritos na literatura. A queilite solar ou actínica foi a mais freqüente e importante por ser considerada uma lesão cancerizável. Ele relatou ainda a escassez de trabalhos que revelem o percentual desta possível transformação.

2.4.1 Características clínicas da queilite actínica

O diagnóstico precoce da QA é importante para reduzir os riscos de desenvolvimento para o câncer. A QA aguda ocorre freqüentemente após exposição contínua e excessiva aos raios solares. É caracterizada pela formação de bolhas que se ulceram tornando-se doloridas e que regridem espontaneamente em poucos dias ou semanas. Pode resultar em ressecamento persistente e descamação, porém na maioria dos casos regridem completamente. Não se sabe se a QA crônica invariavelmente procede a episódios agudos, mas surtos agudos leves são bastante comuns e a maioria dos pacientes com a forma crônica

relatam ter apresentado esses surtos leves (NICOLAU & BALUS⁶⁵, 1964; PADILLA⁶⁹, 1975; PICASCIA & ROBINSON⁷², 1987; MAIN & PAVONE⁵⁵, 1994).

Na QA crônica, o vermelhão do lábio apresenta placas de hiperqueratose entremeadas por áreas irregulares de eritema. Descamação persistente e sensação de secura podem estar presentes e representarem um desconforto para o paciente. Há perda da linha que delimita o vermelhão do lábio e a pele. A região da pele imediatamente abaixo do lábio se torna espessa 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. Algumas vezes podem apresentar ulcerações que regridem com o tempo podendo tornar-se lentas na reparação, deixando uma área menos pigmentada após a sua cicatrização. Em muitos casos, o paciente não apresenta nenhuma sintomatologia, em outros, apresentam sensação de formigamento ou queimação (KOTEN et al.⁴⁶, 1967; MAINO et al.⁵⁶, 1973; PADILLA⁶⁹, 1975; BIRT¹⁰, 1977; GIRARD & HOFFMAN³⁵, 1980; GIBSON & PERRY³⁴, 1985; PICASCIA & ROBINSON⁷², 1987; STANLEY & ROENIGK⁸⁸, 1988; ROBINSON⁷⁹, 1989; TEREZHALMY & NAYLOR⁹², 1993; MAIN & PAVONE⁵⁵, 1994; DUFRESNE & CURLIN²⁶, 1997; KAUGARS et al.⁴⁴, 1999; PENNINI et al.⁷¹, 2000).

2.4.2 Características histológicas da queilite actínica

Histologicamente, as alterações no epitélio decorrentes da exposição aos raios solares incluem aparecimento de ortoqueratose (células epiteliais queratinizadas empilhadas, sem seus núcleos) ou paraqueratose (núcleo das células epiteliais queratinizadas conservado), aumento da camada granular da epiderme, bem como espessamento da

epiderme adjacente (acantose) associadas a camadas atróficas e adelgaçadas (GIBSON & PERRY³⁴, 1985; BHAWAN et al.⁹, 1995).

No epitélio inicialmente encontra-se hiperqueratose e atrofia sem atipia, assim como uma simples hiperplasia recoberta geralmente por paraqueratose, e menos frequentemente por 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 UV e degeneração basofílica do colágeno pelo acúmulo de substância acelular (AYRES², 1923; NICOLAU & BALUS⁶⁵, 1964; KOTEN et al.⁴⁶, 1967; GIRARD & HOFFMAN³⁵, 1980; CATALDO & DOKU¹⁷, 1981; STANLEY & ROENIGK⁸⁸, 1988; MAIN & PAVONE⁵⁵, 1994; AWDE et al.¹, 1996, NEVILLE et al.⁶⁴, 1998).

Markopoulos et al.⁵⁹ (2004) avaliou 65 casos de QA que se apresentavam clinicamente como lesão branca ou erosiva localizada no lábio inferior, com presença de atipia epitelial aumento da camada de paraqueratina ou ortoqueratina, atrofia, aumento da camada espinhosa e modificações basofílicas no tecido conjuntivo. Associadas às características histológicas encontradas no estudo, incluíram ainda inflamação perivascular.

Uma lesão pré-cancerosa é definida como um tecido alterado morfollogicamente onde o câncer pode se desenvolver com mais facilidade do que no tecido sem alterações morfológicas (tecido normal) (VAN DER WAAL et al.⁹⁵, 1986).

Pindborg et al.⁷⁴ (1997) afirmaram que a relação entre atipia epitelial em seus vários graus (geralmente divididos entre discreto, moderado e grave) e o desenvolvimento de câncer não está bem estabelecido. Entretanto, é frequentemente aceito que qualquer grau de atipia epitelial, mesmo o mais discreto, sugere um aumento do risco para

esse paciente. Atipia grave indica um risco muito alto de posterior desenvolvimento em carcinoma. O epitélio escamoso do vermelhão do lábio devido à radiação solar pode se tornar hiperplásico ou atrófico e mostrar uma maturação desordenada, com vários graus de queratinização, pleomorfismo celular e aumento da atividade mitótica. A queratina pode se acumular formando uma placa na superfície do epitélio. O tecido conjuntivo mostra uma degeneração basofílica do colágeno e elastose.

A presença de atipia epitelial é aceita como o mais importante fator de desenvolvimento de malignidade. As alterações nas áreas consideradas como pré-malignas são indicadoras de qual lesão, tem potencial para se transformar em carcinoma (REIBEL⁷⁶, 2003).

A estimativa do risco de transformação maligna baseada em evidências histológicas de atipia epitelial é tão difícil quanto tentar graduar a própria atipia. A estimativa precisa do prognóstico é pouco comum, mesmo quando temos informações clínicas e sobre os fatores etiológicos bem detalhados. Atipia grave significa maior risco de transformação maligna do que atipia discreta ou moderada, mas o prognóstico para essas duas últimas categorias é notoriamente difícil (ODELL & MORGAN⁶⁶, 1998).

A presença de inflamação pode modificar a confiabilidade no diagnóstico de lesões orais. A inflamação pode induzir atipias reativas reduzindo a habilidade do patologista nestas observações. Consequentemente, a severidade das lesões que apresentam processo inflamatório não é fidedigna (FISCHER et al.²⁹, 2004).

Lesões potencialmente malignas, como é o caso da queilite actínica, devem ser submetidas ao exame histológico, pois o aspecto clínico nem sempre reflete o grau da atipia celular (ONOFRE et al.⁶⁷, 1997; BENTLEY et al.⁵, 2003).

Cavalcante¹⁸ (2000) avaliou clínica e histologicamente 29 casos de QA e notou atipia celular no epitélio em toda a amostra, apresentando-se desde o grau leve até o grau intenso. No tecido conjuntivo a presença de uma degeneração amorfa basofílica do colágeno e alteração das fibras elásticas foi constante.

As alterações basofílicas do tecido conjuntivo são achados característicos da queilite actínica. É encontrado também infiltrado inflamatório moderado e vasodilatação (GIBSON & PERRY³⁴, 1985; KAUGARS et al.⁴⁴, 1999).

A proteína p53, como já foi relatado, atua regulando o ciclo celular e a apoptose. O gene bcl-2 codifica proteínas inibidoras da apoptose (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998). A expressão de p53 está significativamente aumentada na QA quando comparado com o lábio normal e a mucosa oral, enquanto que o bcl-2 está significativamente diminuído na QA. Portanto, a apoptose das células danificadas está favorecida onde nenhum sinal histopatológico de transformação maligna foi observado, sugerindo que a p53 e o bcl-2 têm um papel importante na regulação da transformação maligna da QA (MARTÍNEZ et al.⁶⁰, 2005). A quantidade de mastócitos, também está aumentada, especialmente nas áreas ao redor da elastose. Os produtos liberados na degranulação de mastócitos, como a histamina e o fator de necrose tumoral (TNF- α) são mediadores importantes na imunossupressão induzida pelo UVB (ROJAS et al.⁸¹, 2004).

2.4.3 Tratamento da queilite actínica

Diferentes terapias são usadas no tratamento da QA. Entre elas estão a vermelhectomia, crioterapia, eletrodissecção, laser de dióxido de carbono, agentes químicos que promovem a descamação do epitélio,

fluorouracil tópico e terapia foto dinâmica. Todos esses métodos são agressivos destruindo o tecido e induzindo necrose celular (ROBINSON⁷⁹, 1989; SMITH et al.⁸⁷, 2002).

A prevenção é extremamente importante. Todas as pessoas devem ser orientadas quanto ao uso de agentes que protegem a pele dos raios solares (THORNHIL⁹³, 1993), dando preferência à não exposição exagerada e prolongada à luz solar. Em muitos casos, a ocupação profissional do paciente ao ar livre, exige exposição aos raios UV. Por esta razão, a conduta profilática, como o uso de chapéu de abas largas e aplicação de cremes com 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. Como a QA é uma lesão difusa, todo o lábio inferior fica susceptível a desenvolver carcinoma (NICOLAU & BALUS⁶⁵, 1964; MACFARLANE & TEREZHALMY⁵⁴, 1982; TEREZHALMY & NAYLOR⁹², 1993)

MacFarlane & Terezhalmay⁵⁴ (1982) também avaliaram que a efetividade dos protetores está expressa pelo FPS, que geralmente varia de dois (mínimo de proteção) para 15 (máximo de proteção).

A eficácia de um bloqueador solar é relacionada com o FPS. Seu conceito é baseado nas propriedades de absorção de UV do filtro solar e é uma medida quantitativa da eficiência de uma fórmula. O FPS é definido como o índice de exposição do UV necessário para produzir a mesma reação de eritema sem a aplicação tópica do filtro. O fator do filtro solar é classificado em: 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 maior ou igual a 23 - bloqueador solar, recomendado para pessoas que possuem pele pré-cancerosa, bloqueando quase todos os raios danosos (JUCHEN et al.⁴¹,1998).

Main & Pavone⁵⁵ (1994) classificaram os agentes protetores solares em químicos que funcionam pela redução da quantidade de radiação UV que atingem o estrato córneo; físicos que funcionam pela dispersão e reflexão dos raios UV como óxido de zinco e dióxido de titânio e combinação de protetores solares contendo dois ou mais agentes absorventes de radiação UV e agentes refletores.

Payne⁷⁰ (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 ácido para-aminobenzóico (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.

A vermelhectomia é a remoção do epitélio do vermelhão do lábio sem envolvimento de tecido sadio. Está indicada para QA com áreas focais de ulceração superficial em que a biópsia revela displasia moderada a intensa ou carcinoma *in situ*. Há casos onde a pele do lábio, mostra epitélio de aparência enrugada, geralmente ressecado, com crosta superficial e com ocasionais presenças de fissuras transversais e placas brancas elevadas ou acinzentadas decorrentes provavelmente da degeneração actínica subjacente ao colágeno. Após a reparação cirúrgica completa, o paciente recupera a função normal do lábio com um resultado estético satisfatório (BIRT¹⁰, 1977).

Alguns autores citam como vantagens da vermelhectomia a destruição controlada, localizada e hemostática, manutenção do contorno natural do lábio, morbidade mínima, sem necessidade de hospitalização, e ainda tem excelentes resultados estéticos e funcionais (DUFRESNE et al.²⁷, 1988; STANLEY & ROENIGK⁸⁸, 1988; ROBINSON⁷⁹, 1989; GIRARD & HOFFMAN³⁵, 1980; VAN DER WAL et al.⁹⁶, 1996).

Robinson⁷⁹ (1989), afirmou que a vaporização a laser de dióxido de carbono (CO₂) é um tratamento efetivo para a QA, porém, o tecido removido não pode ser enviado para análise histológica, podendo mascarar o desenvolvimento de um carcinoma proveniente da camada epitelial não removida, sendo necessário, portanto, realizar acompanhamento desses pacientes por um período de pelo menos quatro anos.

Epstein²⁸ (1977) fez o uso tópico de 5-fluorouracil a 5% no tratamento de QA e embora esta conduta tenha produzido um desconforto considerável temporário, houve recorrência das lesões em apenas dois dos doze casos tratados. A biópsia preliminar de áreas infiltradas suspeitas foi mandatória, assim como o cuidado e acompanhamento do paciente até atingir a cura completa. O fluorouracil destrói seletivamente as células danificadas e remove a queratose com resultados estéticos geralmente superiores a outras modalidades como: cirurgia, nitrogênio líquido, curetagem e eletrodissecação.

Robinson⁷⁹ (1989) verificou falhas no tratamento com 5-fluoracil, levando a recorrência das lesões e irritação aos tecidos adjacentes.

Stanley & Roenigk⁸⁸ (1988), também realizaram tratamento com 5-fluoracil e afirmaram que o processo esfoliativo é conseguido pela incorporação do produto ao ADN das células danificadas com a cicatrização se efetivando em semanas, no entanto tem o inconveniente de não impedir o desenvolvimento de novas lesões.

Smith et al.⁸⁷, 2002 propõe o uso tópico de imiquimod 5% no tratamento da QA. Os autores afirmam que a reação imunológica induzida pelo imiquimod é menor do que a reação citotóxica produzida pela aplicação tópica do fluoracil.

Estudos mostram que o tratamento de pele que sofreu dano solar pode ser realizado com uso tópico de ácido retinóico que reduz a atipia epitelial e promove a formação de matriz colágena, reduzindo o enrugamento da pele (CHO et al.²⁰, 2005; STRATIGOS & KATSAMBAS⁸⁹, 2005).

2.5 Elastose e degeneração basofílica do colágeno

As fibras do tecido conjuntivo são constituídas por proteínas que se polimerizam formando estruturas alongadas. Existem dois sistemas de fibras: o sistema elástico e o sistema colágeno. O colágeno é sintetizado por vários tipos celulares (fibroblastos, odontoblastos, osteoblastos, condroblastos, células musculares, endoteliais, epiteliais e de Schwann). As fibras elásticas distinguem-se das colágenas por serem mais delgadas e não apresentarem estriação longitudinal. O principal componente das fibras elásticas é a glicoproteína estrutural elastina (produzidas por fibroblastos e células musculares lisas dos vasos sanguíneos) que é circundada por microfibrilas. As fibras elásticas típicas apresentam abundância de elastina e uma quantidade muito menor de microfibrilas. As fibras eulanínicas (com muitas microfibrilas e pequena quantidade de elastina) e as fibras oxitalânicas (constituídas exclusivamente de microfibrilas) são encontradas com menor frequência (JUNQUEIRA & CARNEIRO⁴², 1999).

Kligman⁴⁵, 1969 comparou a pele exposta ao sol com pele protegida do sol. Ele notou que na pele protegida do sol não havia a

mesma deterioração da pele exposta e que na pele protegida havia, nos indivíduos após a quinta década de vida, uma hiperplasia de tecido elástico sem degeneração de suas fibras.

Em pacientes com degeneração solar evidente clinicamente, a coloração com hematoxilina e eosina revela feixes de colágeno eosinofílicos substituídos por um material granular amorfo (degeneração basofílica do colágeno), separado de uma epiderme atrófica por estreita faixa de colágeno normal. Essas áreas de degeneração basofílica se coram como fibras elásticas, portanto foram reconsideradas como material elastótico (CONSTANTINE & HARTLEY²², 1966; LEVER & SCHAUMBURG-LEVER⁵⁰, 1975; MIURA et al.⁶³, 2004), porém, a exata composição desse material ainda é desconhecida (HUNZELMANN et al.³⁹, 2001). Com a progressão da agressão solar, essas fibras aumentam em número, diâmetro e tortuosidade substituindo o colágeno. Nos estágios mais avançados, o terço superior da derme contem além de espessamento, fibras elásticas retorcidas e uma grande quantidade de material amorfo que também se cora com corantes para tecido elástico (CONSTANTINE & HARTLEY²², 1966).

HASE et al.³⁶, 2000 demonstrou, através de análise quantitativa, que há um intenso infiltrado inflamatório na pele exposta ao sol, e sugere que tanto os componentes do infiltrado inflamatório quanto os fibroblastos participam na degradação de colágeno.

A elastose não é resultado do envelhecimento, é proveniente da exposição solar crônica, pois as lesões são limitadas às áreas expostas ao sol (TSUJI⁹⁴, 1980; BHAWAN et al.⁹, 1995). A elastose solar é caracterizada clinicamente pela descoloração, afinamento, aparência enrugada da pele e múltiplas pápulas amareladas arranjadas em um padrão reticular. Exames microscópicos mostram um aumento no terço superior da derme de uma substância que se cora como fibras elásticas, entretanto, em contraste com as fibras elásticas, ele se cora basofilicamente com hematoxilina e eosina. Não há evidências

convincentes que suportam a hipótese de que a degeneração do colágeno participa na formação da elastose actínica. A continuidade entre as fibras elásticas e colágenas não pode ser usada como um critério para se concluir que a elastina é convertida em colágeno ou vice-versa. As fibras elastóticas que sofrem desintegração têm um padrão comprável à digestão enzimática. Macrófagos e mastócitos são freqüentemente encontrados ao redor dessas fibras alteradas, em contraste com a sua usual ausência ao redor das fibras normais na pele protegida do sol (FRANCES & ROBERT³², 1984).

A aparência da pele envelhecida ao microscópio de luz revela uma epiderme mais delgada do que a pele jovem. Isso ocorre primeiramente devido a retração da rede de fibras. A epiderme intrafolicular, entretanto, mantém seu espessamento constante. A retração da rede de fibras resulta em um aplainamento da interface entre a epiderme e a derme. Em adultos, a observação em microscópio eletrônico de elastina isolada revela uma quantidade extensa de componente fibroso separado por espaços vazios. Na junção derme/epiderme, as fibras elásticas são predominantemente cilíndricas e arranjadas verticalmente em relação à superfície da pele. Na derme reticular, as fibras aparecem maiores, são semelhantes a fitas e são alinhadas horizontalmente em relação à superfície. Elas parecem mais ramificadas do que na derme papilar. Nas porções mais profundas da derme reticular, a elastina é organizada em lençóis extensos e finos. Como esperado, a rede total de elastina aparece mais densa com o aumento da idade, devido não só pelo aumento da produção de elastina, mas também como resultado da redução na quantidade de espaços vazios. Outra característica das fibras elásticas em pele com mais idade é a dificuldade em decompor fibras individuais. Isso ocorre em parte devido a deposição de um material granular na superfície, que dificulta a separação de fibras individuais. Essa aparência confusa das fibras elásticas, bem como a superfície granulosa pode representar o efeito das enzimas elastóticas sobre as

fibras. Outra característica da idade cutânea é a elastogênese inicial seguida por uma lenta, espontânea, progressiva degradação das fibras elásticas. Essas alterações de degradação são altamente características e pode ser uma das mais fidedignas indicações de envelhecimento: a consequência que é a uma frouxidão cutânea e um fino enrugamento (LAVKER et al.⁴⁸, 1987).

O tecido elástico que sofreu dano solar mostra aumento de uma substância amorfa e hiperplasia das fibras elásticas. As fibras começam a ficar hipertróficas, ramificadas e entrelaçadas, tendendo a agregarem-se em massas densas. Na maioria dos casos mais severos, as alterações elastóticas clássicas, incluindo a degeneração basofílica com massas amorfas ficam facilmente visíveis (LEWIS et al.⁵¹, 2004).

Dawson et al.²⁴ (1984) estudou as fibras do sistema elástico em pele humana, pulmão de embrião humano e lábio de coelhos e ratos. As fibras elásticas mais jovens estavam evidentes abaixo da camada basal, e o grupo de tecido elástico no meio e na derme superior foi corado pelo HB8, um anticorpo monoclonal que reage com as fibras elásticas.

Bouisson et al.¹¹ (1988) sugerem que a elastose solar e a alteração das fibras elásticas com o envelhecimento são dois fenômenos distintos porque a aparência microscópica dos dois casos não é similar. Nas áreas expostas ao sol, as duas variedades de modificações podem ser identificadas juntas. Nas áreas protegidas do sol, somente as modificações relacionadas com a idade são observadas. A natureza do material elastótico ainda está sob discussão. Esses autores encontraram que:

- a) o material elastótico e o componente elástico normal têm praticamente a mesma afinidade por colorações histoquímicas;

- b) o anticorpo monoclonal anti-elastina HB 8 cora o material elastótico, fibras oxitalânicas, elaunínicas e elásticas maduras;
- c) o material elastótico e os três tipos de fibras elásticas são digeridas por elastases e insensíveis às collagenases.

Este fato confirma que o material elastótico tem, na verdade natureza e origem elástica. A principal característica de envelhecimento cutâneo espontâneo que os autores descreveram é diferente da degeneração elastótica actínica. O envelhecimento cutâneo espontâneo inicia-se na derme papilar do corpo por volta dos 30 anos de idade, através de um progressivo desaparecimento da fibras oxitalânicas e por alguma anormalidade nas fibras elaunínicas e elásticas. Aos 40 anos, a idade cutânea é mais marcante com o completo desaparecimento das fibras oxitalânicas (mais jovens), mais anormalidades e lise das fibras eulanínicas e elásticas. A degeneração elastótica actínica ocorre somente nas áreas expostas ao sol, e, sobretudo na derme reticular. As fibras elásticas começam a ficar mais espessas, com uma massa microfibrilar densa e cada vez maior. As fibras elásticas tornam-se então elastóticas. Essas alterações aumentam e massas de material elastótico granular começam a aparecer. A baixa exposição solar sobre a pele mostra somente lesões cronológicas de envelhecimento; a exposição severa mostra ambas alterações. Eles sugerem que:

- a) as lesões associadas com o envelhecimento das fibras elásticas da derme podem estar ligadas a presença de proteases originadas dos fibroblastos que aumenta com a idade que ocasiona a elastose progressiva;
- b) o material elastótico pode ser consequência da excessiva produção de fibras elásticas normais ou

anormais devido á estimulação actínica dos fibroblastos.

O mecanismo de formação da elastose actínica no dano solar à pele é incerto. Subprodutos da reação de peroxidação lipídica são encontrados no material elastótico da elastose actínica, sugerindo que esses produtos estão associados com a elastose actínica. Esses subprodutos devem estar envolvidos de alguma maneira nas alterações celulares e de proteínas do tecido conjuntivo via efeitos moduladores diretos nas células ou expressão de TGF- β 1. Na elastose actínica, a elastina alterada pelos subprodutos da reação de peroxidação lipídica pode adquirir uma resistência relativa a degradação pelas proteases, tal como a metaloprotease (MMP), e pode se acumular na derme superior (MA et al.⁵³, 2001; TANAKA et al.⁹¹, 2001). As fibras elásticas também são degradadas pela MMP (LEWIS et al.⁵¹, 2004).

As metaloproteases são enzimas específicas separadas em quatro grupos: collagenases, estromelisinases, gelatinases e MMPs ligadas à membrana plasmática. As collagenases atuam sobre as moléculas de colágeno, as estromelisinases agem sobre proteoglicanos, fibronectina, laminina e colágeno. As gelatinases agem sobre praticamente todas as proteínas da matriz extracelular e as MMPs ligadas à membrana são importantes para ativar as outras MMPs (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998).

O colágeno e a elastina promovem a integridade estrutural da pele. As metaloproteases, induzidas pela luz solar, degradam o colágeno e a elastina. Essa degradação parece ser o primeiro mecanismo que irá provocar o envelhecimento pelo sol. Embora vários componentes da matriz extracelular sofram alterações, a elastina parece ser a mais afetada. A radiação UV pode induzir alterações qualitativas na organização das fibras colágenas, somadas as alterações quantitativas nas moléculas precursoras de colágeno. Portanto, o dano solar pode reduzir tanto a maturação normal quanto os níveis de moléculas

precursoras do colágeno (FISHER et al.³⁰, 1996; BERNSTEIN et al.⁸, 1994; TALWAR et al.⁹⁰, 1995).

A radiação UV em pele humana resulta em um aumento na expressão e na ativação das MMPs, contribuindo para a degradação do tecido conjuntivo e consequentemente provocando envelhecimento precoce (FISHER et al.³¹, 1998).

A geração de radicais hidroxil (OH[•]) e a peroxidação lipídica estão identificados como eventos precoces da exposição solar que leva à indução de MMPs. Em condições normais, há um equilíbrio entre a produção e a inativação de radicais livres, o que impede o aparecimento de lesões. Quando esse equilíbrio se rompe, quer por aumento na produção de radicais livres, quer por redução nos mecanismos antioxidantes, inicia-se um processo de estresse oxidativo que pode resultar em lesões (BRASILEIRO FILHO¹⁴, 1998; BRENNEISEN et al.¹⁵, 1998).

Watson et al.⁹⁹ (2001) afirmou que há redução na quantidade de colágeno tipo I, III e VII em pele exposta cronicamente aos raios solares. Eles avaliaram a quantidade de colágeno tipo VI na pele exposta ao sol e concluíram que esse tipo de colágeno parece não ser afetado pelo dano solar.

Yano et al.¹⁰² (2005) demonstrou que a aplicação de radiação UV aguda na pele resulta em um aumento significativo na densidade e no tamanho dos vasos sanguíneos, acompanhado pelo aumento da proliferação de células endoteliais. A angiogênese da derme foi associada com infiltração de neutrófilos produtores de elastase e com dano na elastina após radiação aguda. Os achados do estudo indicam que a radiação UVB na pele resulta em reação de reparação do tecido, e sugerem que a angiogênese tenha um papel importante na mediação do dano na pele induzido por radiação UVB.

Exposição solar repetidas vezes é o fator que mais contribui para as mudanças clínicas e histológicas da pele (SEITÉ et al.⁸⁶,

2004). Porém, o processo de envelhecimento fisiológico também provoca alterações. Oriá et al.⁶⁸ (2003) comparou amostras de pele de indivíduos jovens e pele de indivíduos idosos (com mais de sessenta anos), e verificou que nesse último grupo, ocorria uma redução na espessura da derme e da epiderme além da fragmentação das fibras elásticas. É impossível determinar somente as alterações actínicas, pois elas coexistem com as mudanças provocadas pelo envelhecimento (BOUISSON et al.¹¹, 1988; WULF et al.¹⁰¹, 2004).

Mera et al.⁶¹ (1987) afirmaram que as fibras elásticas que sofreram ação do sol tornam-se alteradas, passando a apresentar degradação ou síntese e deposição de material modificado. As fibras colágenas diminuem de tamanho, de espessura e tornam-se desorganizadas (VARANI et al.⁹⁷, 2001).

As fibras do sistema elástico contêm uma proteína chamada de elastina. Essas fibras não são observadas nas colorações rotineiras, sendo reveladas pela orceína e resorcina-fucsina de Weigert (LEONARDI et al.⁴⁹, 2001; RODRIGUES JUNIOR et al.⁸⁰, 2002; AZULAY³, 2003).

O conhecimento sobre queilite actínica auxilia no diagnóstico, tratamento e previne a evolução dessa condição porque, em alguns casos, essa afecção tem um alto potencial de malignidade (BENTLEY et al.⁵, 2003). Ao contrário dos outros carcinomas da cavidade bucal, o carcinoma de lábio inferior freqüentemente tem sua origem em tecidos que sofreram transformações devido à idade e à radiação ultravioleta. Entre essas condições alteradas estão a queilite actínica, a queratose senil e elastose (PINDBORG et al.⁷⁴, 1997).

Ainda não está claro como se processa a reparação do colágeno após a exposição intermitente e/ou crônica aos raios solares (WALTHER et al.⁹⁸, 2004).

3 PROPOSIÇÃO

A proposição do estudo foi quantificar as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico presentes na queilite actínica e correlacionar esse conteúdo fibroso com o grau de atipia encontrado no epitélio.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Amostragem

Participaram da amostra 51 casos de pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de queilite actínica que foram atendidos e acompanhados no ambulatório da Disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista.

Os participantes desta pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido exemplificado no apêndice A.

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", e aprovada em 07 de dezembro de 2004 sob o protocolo número 099/2004 PH/CEP (Anexo A).

4.2 Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada com o preenchimento de uma ficha (Apêndice B) onde constam os dados pessoais do paciente, as condições de saúde, uso de medicamentos, hábitos, nutrição e condições de higiene bucal. As características clínicas do lábio foram anotadas na mesma ficha. 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).

4.3 Procedimentos cirúrgicos

As biópsias foram incisionais e envolviam a área com maior expressividade clínica da lesão (Figura 1). Posteriormente os espécimes foram enviados para o laboratório da disciplina de Patologia Bucal da FOSJC-UNESP, para que pudessem ser processados e submetidos à análise anátomo-patológica

4.4 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 5µm de espessura foram estendidos em lâminas de vidro e corados pela técnica da hematoxilina e eosina (H/E), resorcina-fucsina de Weigert e tricromo de Mallory.

A coloração pela resorcina-fucsina de Weigert visa corar as fibras do sistema elástico.e o colágeno é corado pelo tricromo de Mallory.



FIGURA 1 – Lábio com QA. A seta (↑) mostra a região onde foi realizada a biópsia.

4.5 Análise histológica

A técnica da coloração pela hematoxilina-eosina já é utilizada como rotina no laboratório de análise anátomo-patológica da disciplina de Patologia Bucal da FOSJC-UNESP e foi utilizada na identificação dos achados histológicos de atipia celular epitelial (Apêndice C) através da classificação de Van Der Waal et al⁹⁵(1986), onde avaliamos:

- a) perda da polaridade das células basais: perda da disposição em paliçada e colunar assumida pelas células da camada basal;
- b) duplicação da camada basal: camada basal ou germinativa com mais de duas camadas de células (Figura 2.a);

- c) projeção dos cones epiteliais em gota: projeções epiteliais na qual a porção terminal da projeção é mais ampla do que sua base (Figura 2.b);
- d) aumento da relação núcleo/citoplasma: geralmente devido a aumento do volume nuclear (Figura 2.a);
- e) hiperchromatismo nuclear: os núcleos apresentam-se mais basofílicos, do que o normalmente observado (Figura 2.a);
- f) nucléolos aumentados: podendo ser único ou múltiplos;
- g) aumento de figuras mitóticas: aumento do número das divisões celulares;
- h) mitoses atípicas: ocorrência de divisões celulares aberrantes ou bizarras;
- i) figuras mitóticas na porção mediana do epitélio;
- j) pleomorfismo celular e nuclear: variações da forma e do tamanho das células e do núcleo; (Figura 3.a);
- k) perda de estratificação epitelial: maturação alterada que pode se estender por toda a espessura do epitélio;
- l) perda de coesão celular: perda da união ou união reduzida entre as células por alteração de suas junções; (Figura 3.b);
- m) queratinização individual ou de grupos de células na camada espinhosa ou em camada mais profundas.

A gradação da atipia epitelial foi efetuada segundo a proposta de Bánóczy & Csiba⁴ (1976) (Quadro 1), 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 grave: mais de cinco critérios presentes;

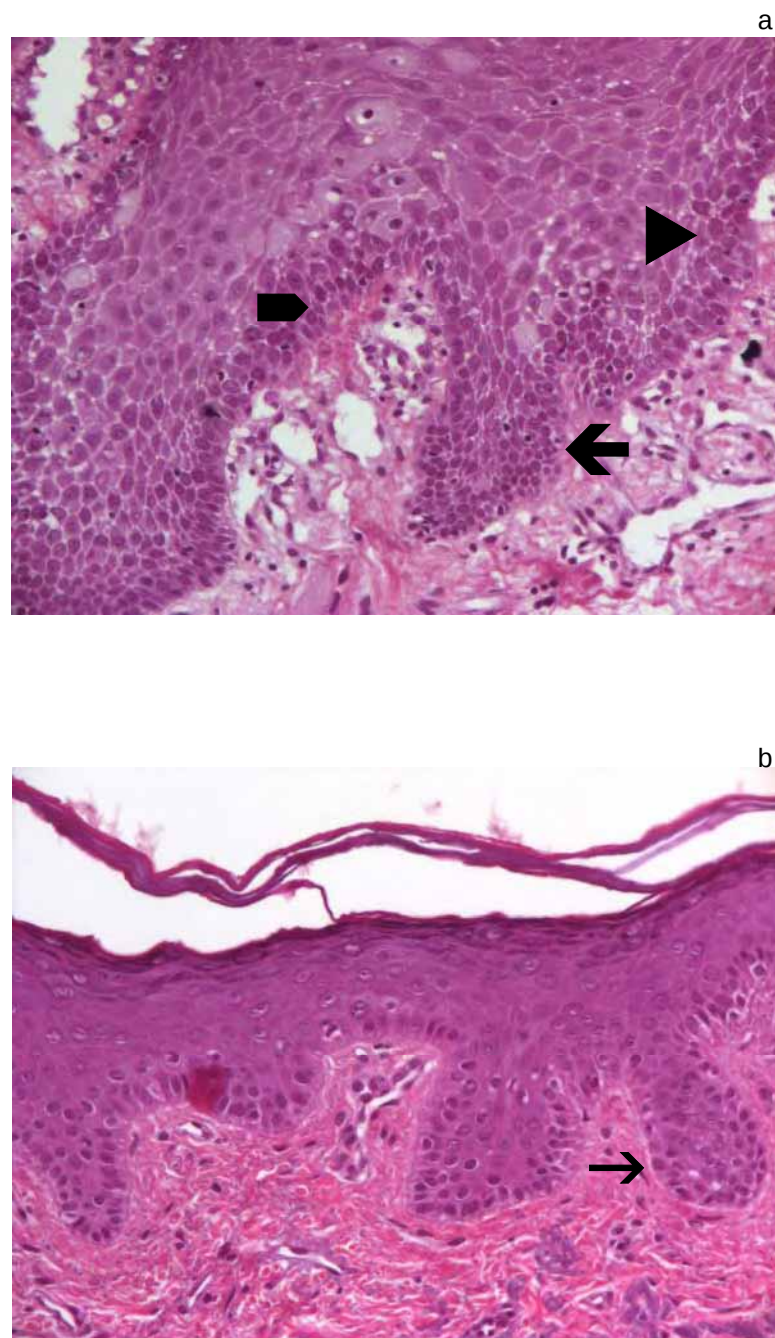


FIGURA 2 – - Epitélio da QA corado pelo H/E: duplicação da camada basal(◄); aumento da relação entre o núcleo e o citoplasma(►); hipercromatismo nuclear(■) (a); projeção epitelial em gota(→) (b) (200X).

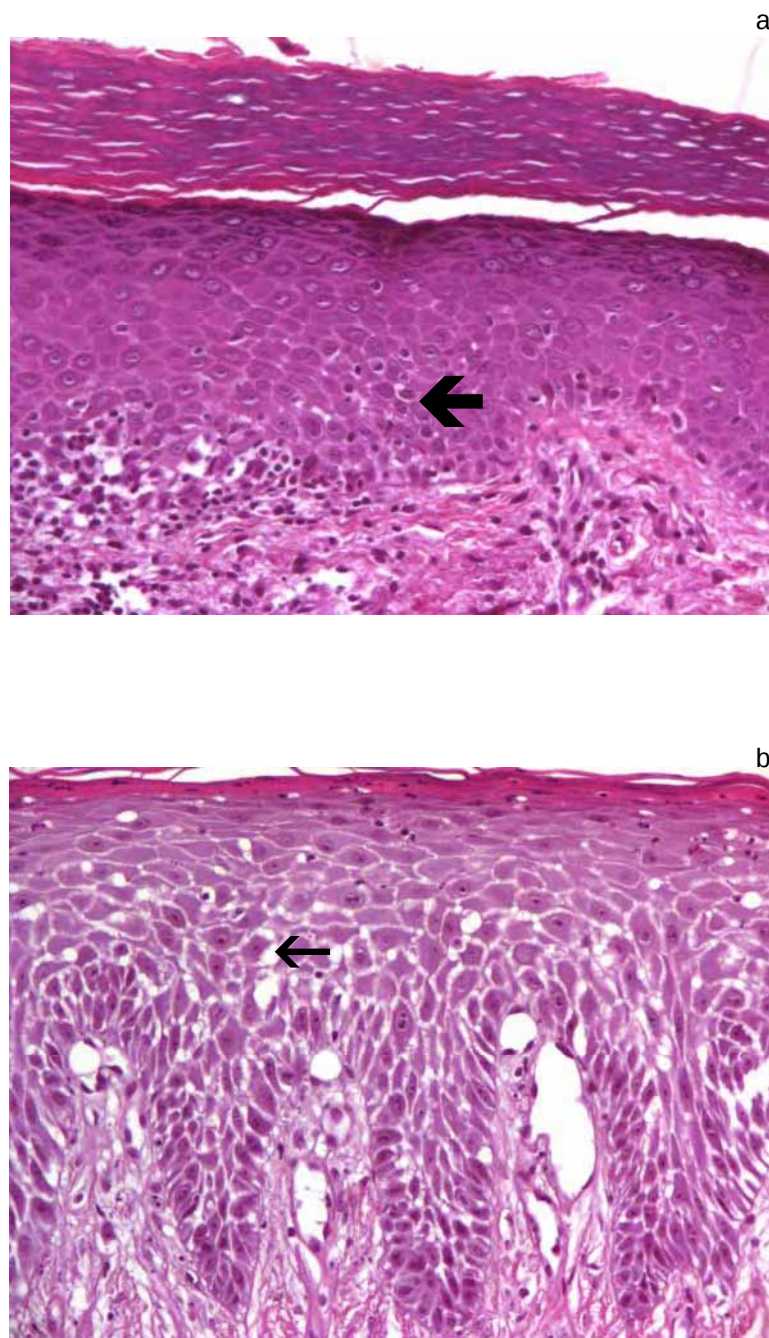


FIGURA 3 – Epitélio da QA- Epitélio da QA corado pelo H/E: pleomorfismo celular (↔) (a) e perda da coesão celular (↔) (b) (200X).

Quadro 1 - Classificação dos graus de atipia epitelial, segundo a proposta de Bánóczy & Csiba⁴ (1976).

Alterações presentes no epitélio	Classificação
Menos de 02 critérios	Sem atipia
02 critérios	Atipia discreta
De 02 a 04 critérios	Atipia moderada
05 ou mais critérios	Atipia grave

4.6 Análise histomorfométrica

Para análise histomorfométrica, utilizamos a coloração pela resorcina-fucsina de Weigert para corar as fibras do sistema elástico e o tricromo de Mallory para fibras colágenas (BRADBURY & RAE¹², 1996).

Os fragmentos foram submetidos a cortes histológicos semi-seriados, no qual foram obtidas 153 lâminas com aproximadamente três cortes histológicos cada. Um corte de cada lâmina foi separado para análise histomorfométrica. Para o procedimento foram utilizadas a objetiva 20x/0,80 (ACHROPLAN, Carl Zeiss) e a ocular 10x (W-PI, Carl Zeiss) de um microscópio de luz (Axioskop 40, Carl Zeiss, Alemanha).

Foram escolhidos três campos de cada corte para quantificação das fibras do sistema elástico e fibras colágenas. Um campo da extremidade esquerda, um campo da região central e o terceiro da extremidade direita do corte escolhido. A lâmina própria para a análise histomorfométrica foi fotografada logo abaixo da projeção epitelial mais profunda.

Utilizamos um programa para processamento de imagens de microscopia óptica geradas por uma câmera digital acoplada ao microscópio e transferidas para o computador com ajuda do *software* fornecido pelo fabricante da câmera (AxioCam MRc5, Carl Zeiss,

Alemanha). Para cada imagem, foi confeccionada uma máscara que quantificou a porcentagem de fibras do sistema elástico (Figura 2) e fibras colágenas (Figura 3) para aquela área, através do programa Axiovision 4.3 (Carl Zeiss Vision Imaging Systems, Carl Zeiss, Alemanha).

4.7 Análise estatística

Todos os dados, histológicos foram tabulados e transportados para uma planilha do Excel®. A análise dos valores foi feita com auxílio de um software estatístico (Minitab®).

Os dados histológicos avaliados receberam tratamento estatístico através da análise da correlação linear de Pearson e da análise de Regressão Lógica Ordinal.

A razão pela qual se optou pelos testes de regressão linear reside no fato de que apesar das variáveis de atipia serem de fato um número, este era na verdade altamente subjetivo, formando assim uma escala ordinal. O teste analisa se as variáveis possuem o mesmo tipo de distribuição sem fazer inferências acerca do tipo de distribuição que está sendo testada, levando em consideração a magnitude da diferença entre os pares, dando mais peso para aqueles onde a diferença é grande e menor peso nos com pequena diferença. Este teste é baseado na ordem dos valores absolutos das diferenças entre as duas variáveis analisadas.

Os testes Qui-Quadrado, Somer's D e Goodman-Kruskal Gamma têm o objetivo de avaliar se os resultados obtidos concordam com modelos de estudo padronizados.

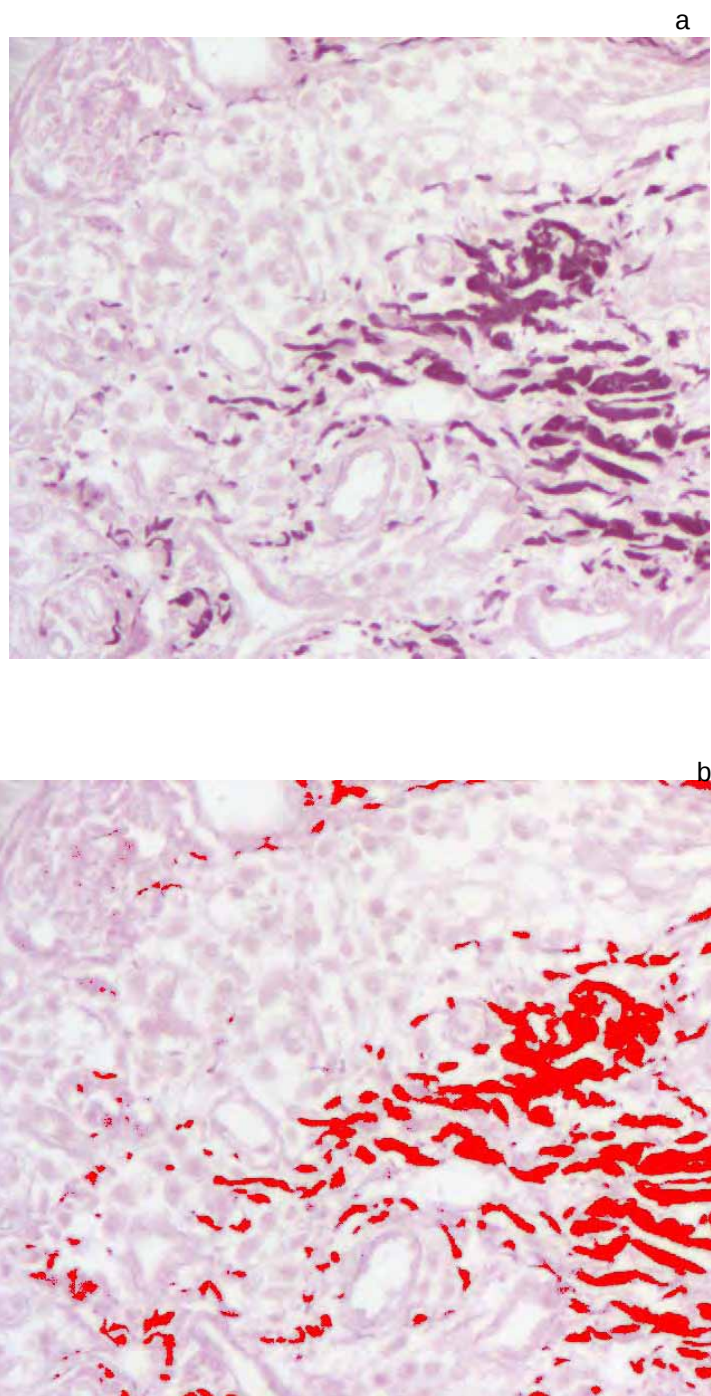


FIGURA 4 – - Histomorfometria pelo programa Axiovision 4.3: a) fibras do sistema elástico coradas pela resorcina-fucsina de Weigert; b) máscara com a imagem das fibras do sistema elástico em vermelho (200x).

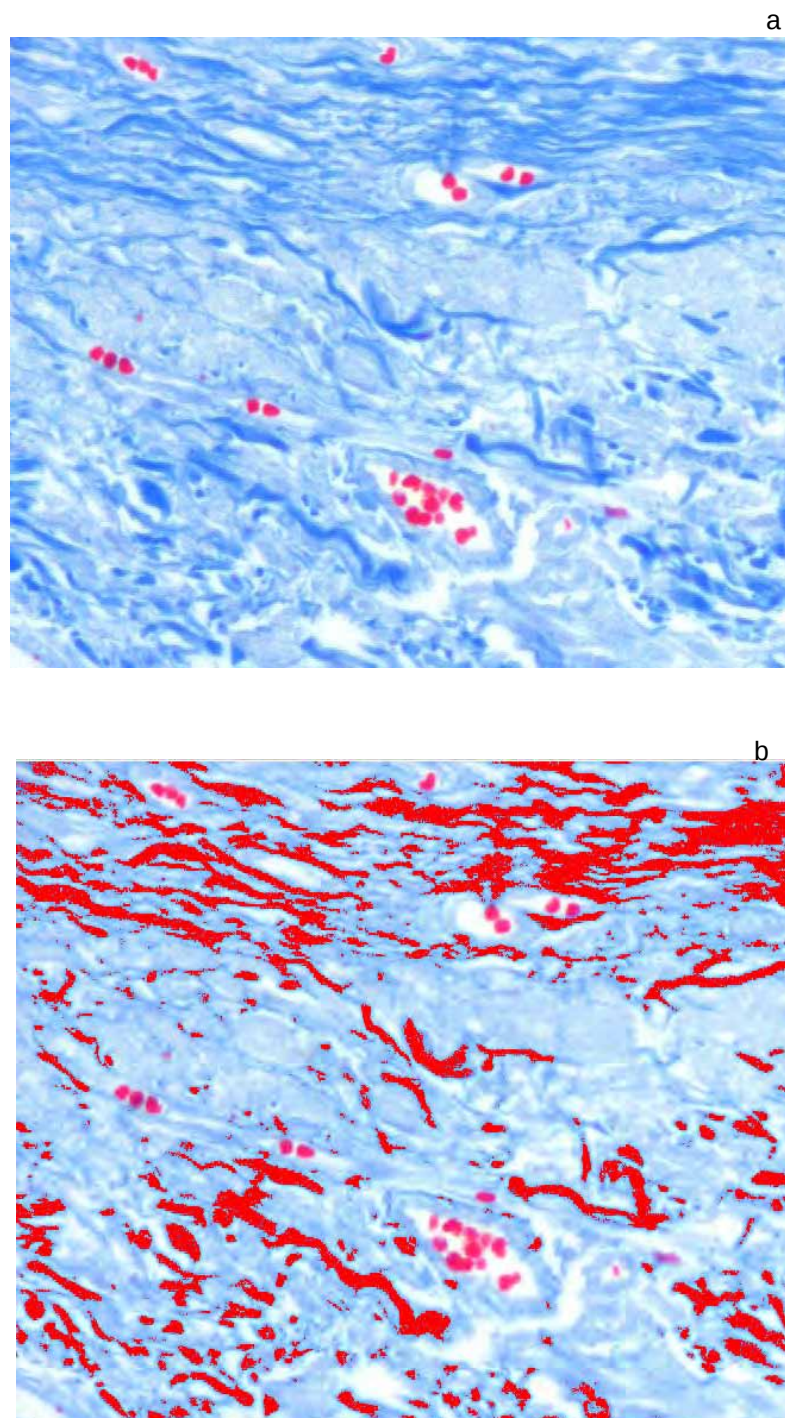


FIGURA 5 – Histomorfometria pelo programa Axiovision 4.3: a) fibras colágenas coradas pelo tricromo de Mallory; b) máscara com a imagem das fibras colágenas em vermelho (200x).

5 RESULTADOS

5.1 Avaliação histológica

Durante a avaliação histológica das lâminas coradas pela resorcina-fucsina de Weigert observou-se que as fibras elásticas normais, as fibras elásticas dos vasos sangüíneos e as degradadas pela radiação solar tinham a mesma afinidade por esse corante, sem alteração na intensidade da coloração (Figura 6).

Observou-se também que as áreas coradas pela resorcina-fucsina de Weigert correspondiam às áreas coradas pela elastose encontradas na coloração pelo H/E (Figuras 7 e 8) e que essas regiões tinham pouca afinidade pelo tricromo de Mallory (Figuras 9 e 10).

5.2.1 Classificação do epitélio segundo o grau de atipia

Dos 51 casos estudados 16 não apresentaram atipia, o que corresponde a 31,38% dos casos e, enquanto que os outros 35 casos (68,62%) apresentaram algum grau de atipia.

Pela gradação de atipia epitelial, sete foram classificados como atipia discreta (13,73%); 24 foram classificados como atipia moderada (47,06%) e quatro foram classificados como atipia grave (7,84%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação dos graus de atipia epitelial.

Classificação	Contagem	Porcentagem (%)
Sem atipia	16	31,37
Discreta	7	13,73
Moderada	24	47,06
Grave	4	7,84
Total	51	100

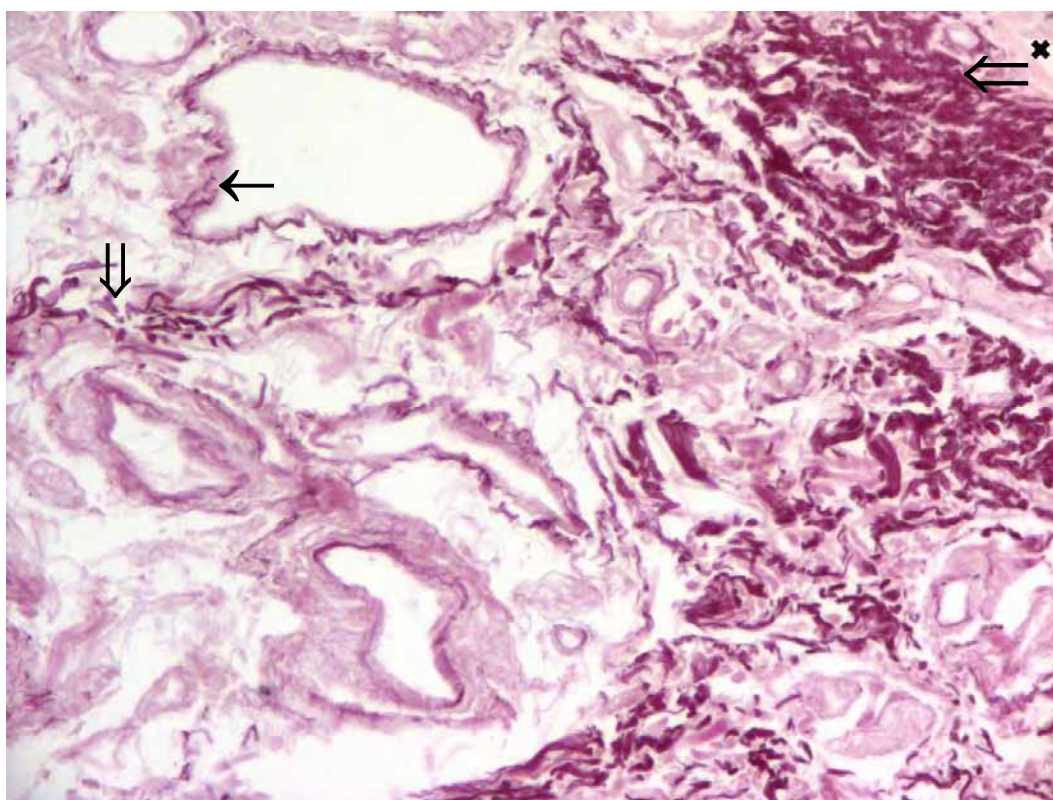


FIGURA 6 – Lâmina própria corada pela resorcina-fucsina de Weigert: fibra elástica aparentemente normal (⇓); fibra elástica do vaso sangüíneo (←) e fibra elástica degradada pelos raios solares (elastose) (⇐) (200x).

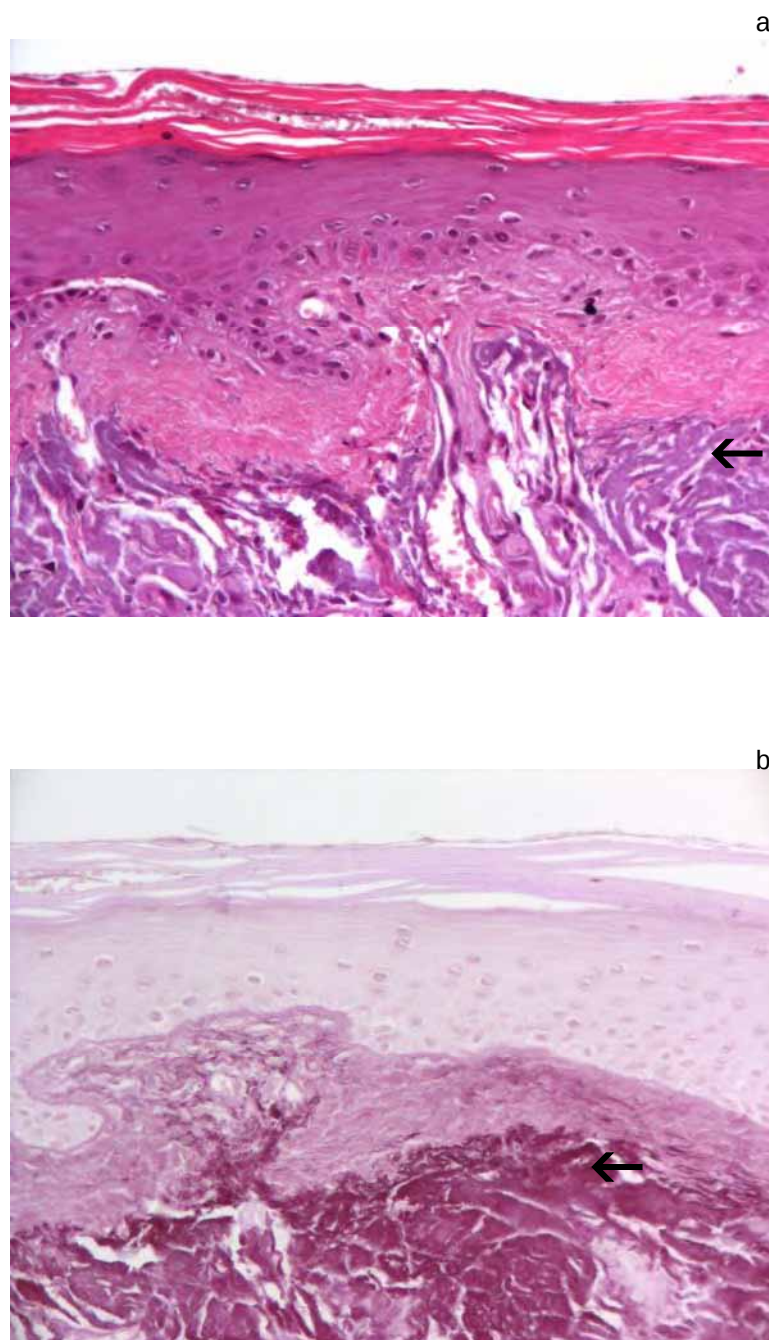


FIGURA 7 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pela resorcina-fucsina de Weigert (b). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).

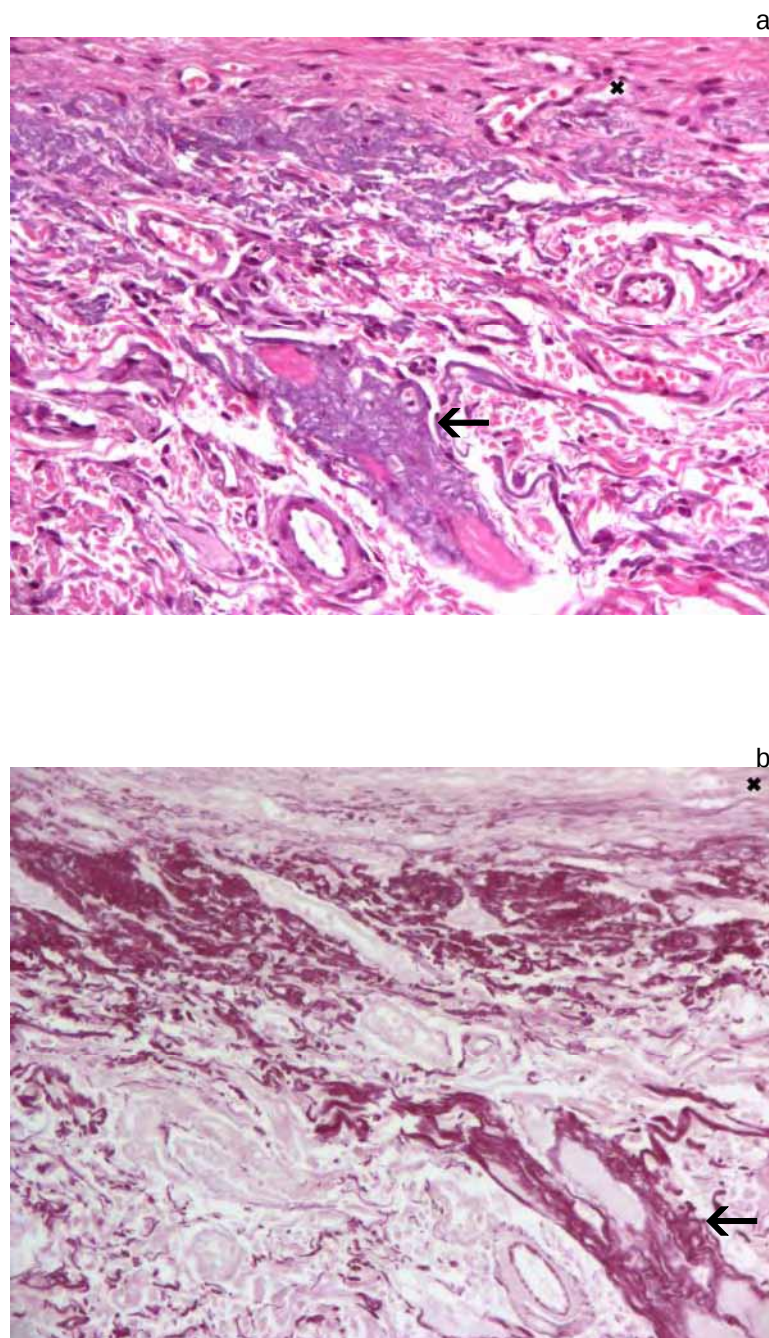


FIGURA 8 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pela resorcina-fucsina de Weigert (b), logo abaixo da papila epitelial (x). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).

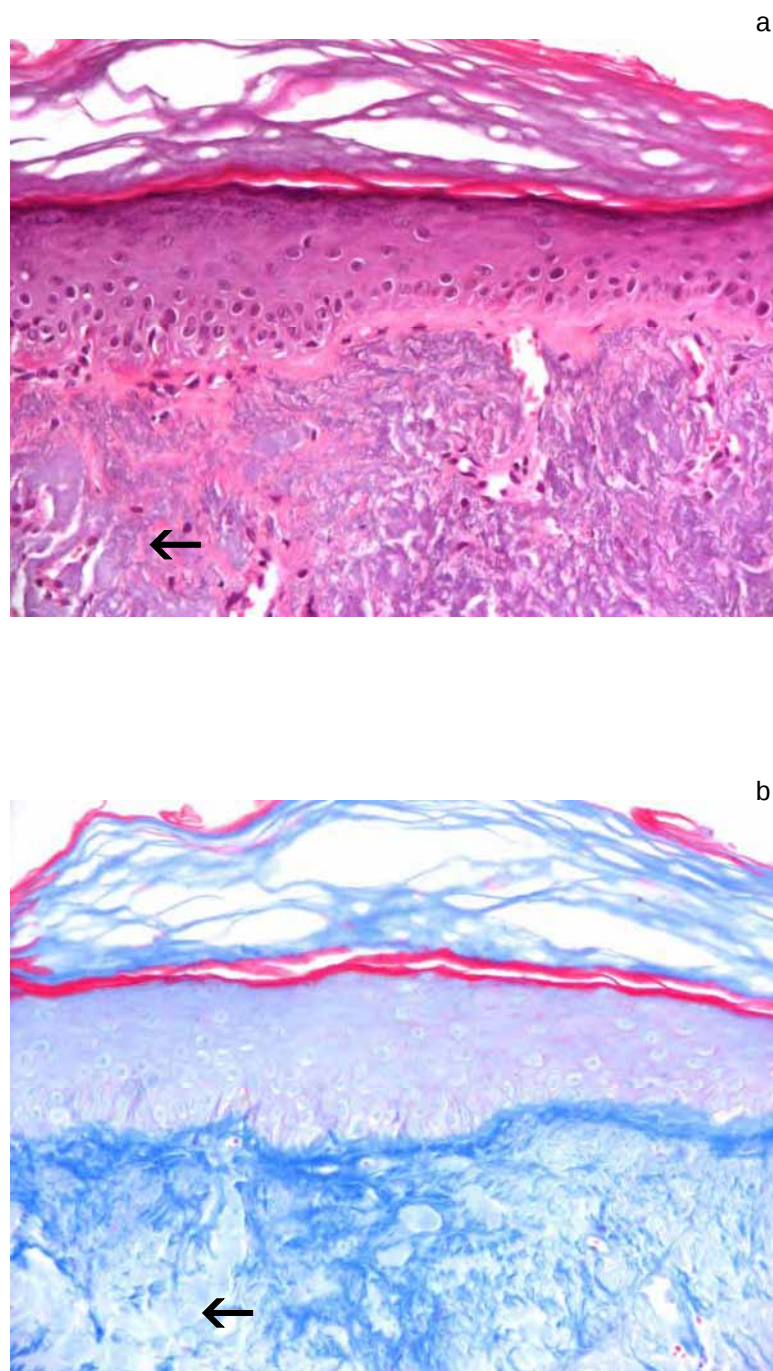


FIGURA 9 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pelo tricromo de Mallory (b). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).

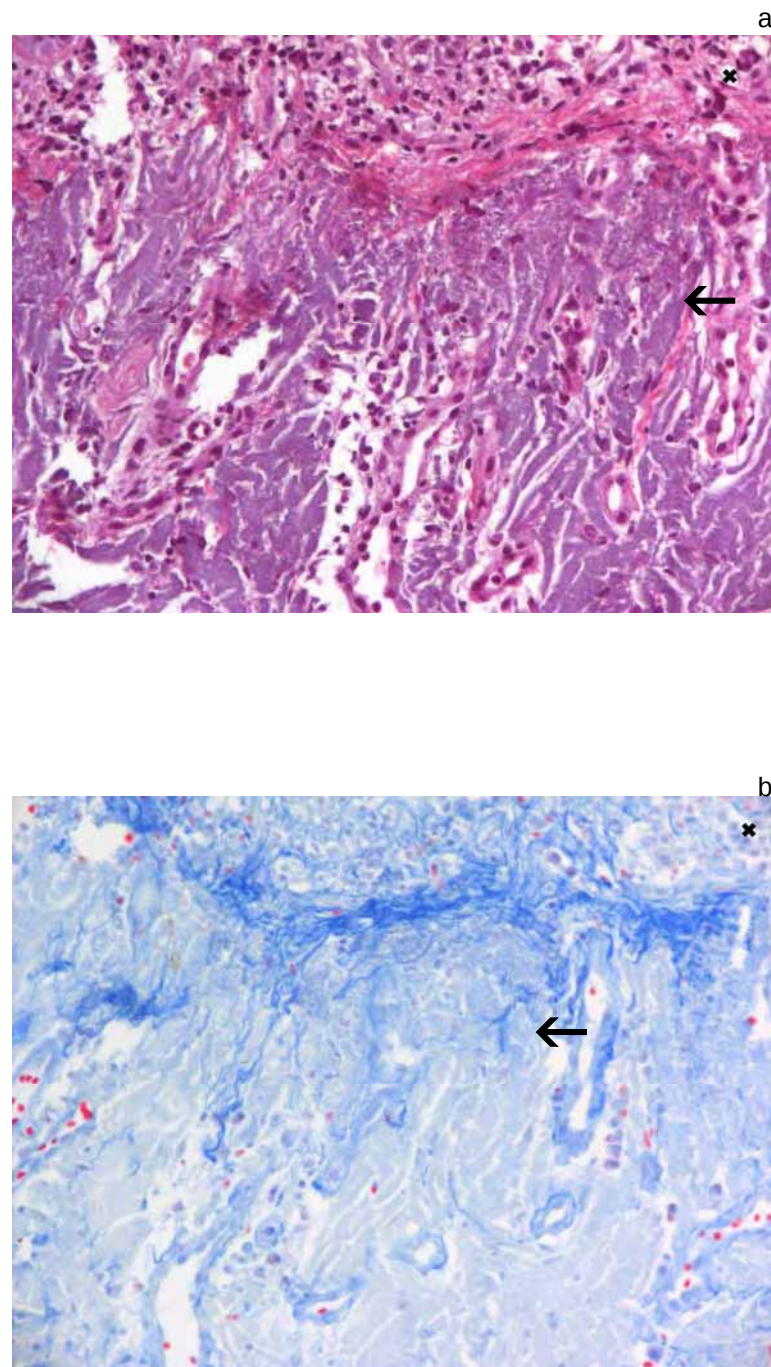


FIGURA 10 - Lâminas coradas pelo H/E (a) e pelo tricromo de Mallory (b), logo abaixo da papila epitelial (x). A região assinalada pela seta (←) corresponde à elastose (200x).

5.2.2 Correlação entre as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico

Nossos resultados não mostraram correlação entre a quantidade de fibras do sistema elástico e a quantidade de fibras colágenas, conforme a Figura 11.

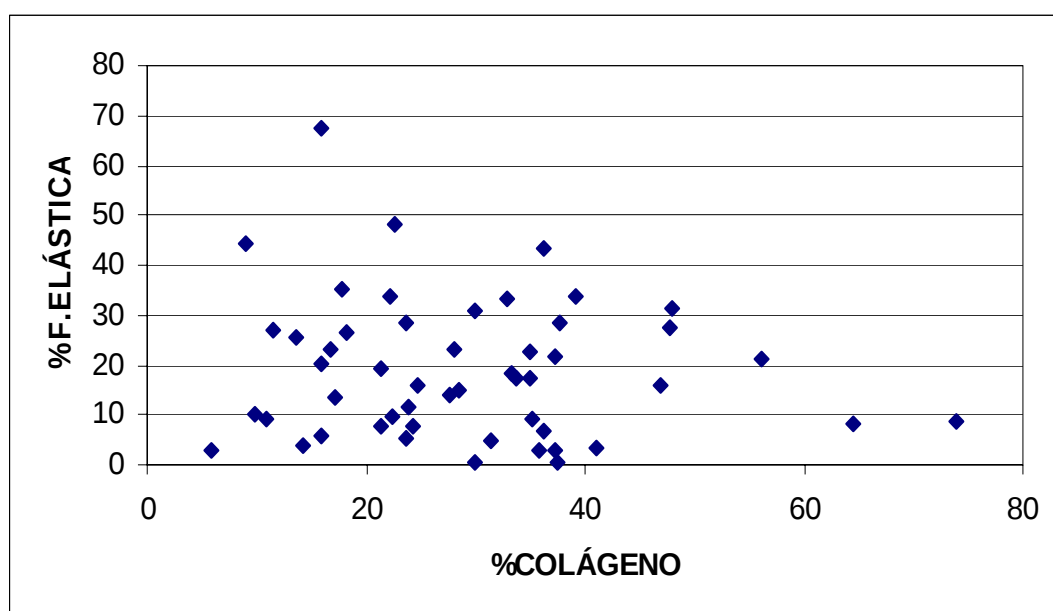


FIGURA 11 - Correlação entre as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico.

5.2.3 Correlação entre as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico segundo os graus de atipia

A análise estatística pela correlação linear de Pearson entre os as fibras colágenas em relação aos valores de fibras do sistema elástico, para pacientes sem atipia, mostrou que o coeficiente de relação é fraco, negativo e estatisticamente não significativo ($r = -0,141$; $p = 0,603 > 0,05$) (Figura 12.a). A correlação é nula e estatisticamente não

significante ($r = 0,054$; $p = 0,803 > 0,05$) entre as fibras colágenas e os valores de fibras do sistema elástico, para pacientes com atipia moderada (Figura 12.b). Na correlação linear entre os valores das fibras colágenas e os valores das fibras do sistema elástico, nos pacientes com atipia discreta, verificou-se que o coeficiente de relação é fraco e negativo e estatisticamente não significativo ($r = -0,417$; $p = 0,352 > 0,05$) (Figura 12.c). Nossa amostra não foi suficiente para uma análise estatística consistente de uma eventual correlação linear entre os valores das fibras colágenas e os valores de fibras do sistema elástico, para pacientes com atipia grave (Figura 12.d).

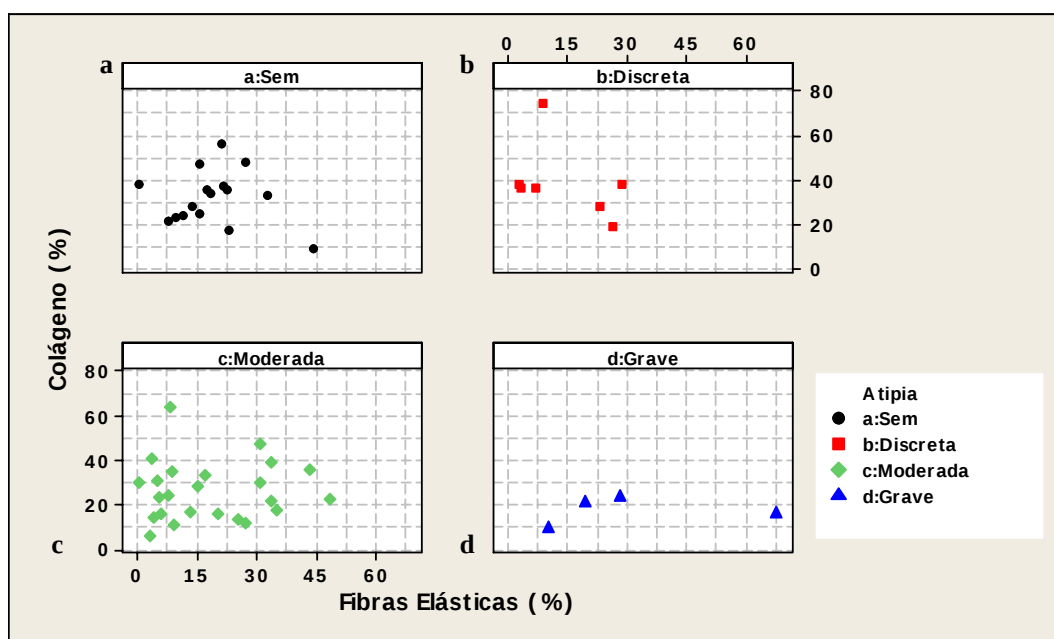


FIGURA 12 - Diagramas de dispersão, referente às variáveis: fibras colágeno e fibras elásticas, segundo os graus de atipia (painéis a,b,c e d).

Avaliando-se o grupo de fibras colágenas em relação ao grau de atipia, isoladamente, através da análise estatística de regressão lógica ordinal verificou-se que há relação significativa ($p = 0,006 < 0,05$). Quanto mais grave a atipia, menor a porcentagem de fibras colágenas

(Figura 13.a). O coeficiente de relação é fraco e estatisticamente não significativo ($p = 0,231 > 0,05$) para o grupo de fibras do sistema elástico em relação ao grau de atipia (Figura 13.b).

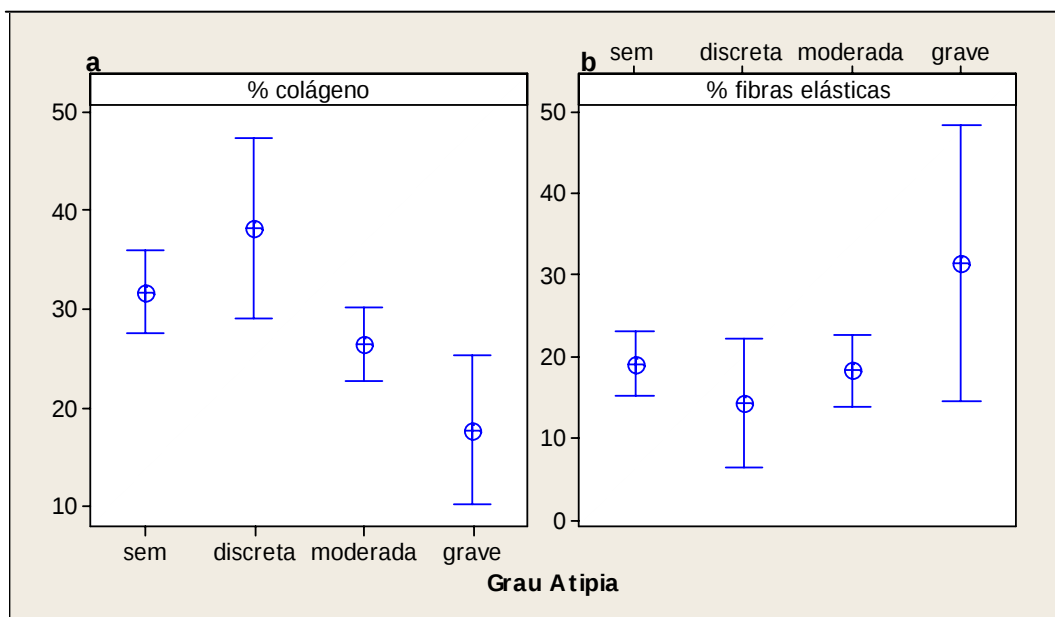


FIGURA 13 - Valores médios das fibras colágenas e fibras elásticas, segundo os graus de atipia (painéis a e b).

Realizamos ainda testes estatísticos que avaliam a fidelidade entre um modelo de estudo padrão com as amostras estudadas. O teste de Qui Quadrado mostrou boa correlação entre o comportamento previsto pelo modelo de regressão linear e o comportamento das amostras analisadas, apresentando $p = 0,617$ e $1,00$ para o desvio ($p > 0,05$) indicando que a regressão lógica ordinal é um bom modelo para a representação dos nossos dados. Os testes Somer's D e Goodman-Kruskal Gamma indicam concordância entre modelo e observação, ou seja, 62,1% dos casos de QA encontrados na população em geral terão o mesmo comportamento da nossa amostra. Para melhorar esse percentual, há a necessidade de se elevar o número de amostras.

6 DISCUSSÃO

A QA crônica apresenta um potencial de transformação maligno e não deve ser tratada baseada somente nos aspectos clínicos, mas também avaliar sempre as características histopatológicas (KAUGARS et al.⁴⁴,1999; MARKOPOULOS et al.⁵⁹, 2004).

As atipias ou displasias são alterações histológicas na epiderme que indicam uma possível evolução para degeneração maligna e quando do tipo severa, esta evolução parece ter maior potencial de malignidade. No entanto, a displasia não pode ser quantificada objetivamente e, além disso, uma proporção significativa de lesões displásicas regride ou permanecem estáticas (CAWSON et al.¹⁹, 1995).

Uma lesão cancerizável do epitélio escamoso estratificado apresenta atipia celular e o potencial de desenvolvimento em carcinoma epidermóide aumenta com a severidade da atipia. Porém deve-se considerar que um menor grau de atipia pode estar presente em condições inflamatórias e em processo de regeneração do epitélio (PINDBORG et al.⁷⁴ 1997). Odell & Morgan⁶⁶ (1998) adverte que a presença de um intenso infiltrado inflamatório pode mascarar a atipia encontrada no epitélio.

A atipia epitelial estava presente em 35 dos 51 casos estudados que corresponde a 68,62%. Nos estudos de Kaugars et al.⁴⁴ (1999); Cavalcante¹⁸ (2000); Markopoulos et al.⁵⁹ (2004), todos os pacientes apresentaram algum grau de atipia.

De todos os casos estudados, 16 apresentaram-se sem atipia, o que corresponde a 31,37%; sete apresentaram atipia discreta (13,73%); 24 com atipia moderada (47,06%) e quatro atipia grave (7,84%). Em nossa amostra, quase 50% dos casos tinham atipia

moderada enquanto que dos 157 casos de QA estudados por Kaugars et al.⁴⁴ (1999), mais da metade tinha atipia leve, levando este autor a afirmar que esses pacientes não necessitam de cirurgia, mas devem ser continuamente monitorados e orientados quanto à proteção solar, conduta também estabelecida em nosso atendimento aos pacientes.

As alterações basofílicas do tecido conjuntivo são achados característicos da QA (GIRARD et al.³⁵, 1980; CATALDO & DOKU¹⁷, 1981; MAIN & PAVONE⁵⁵, 1994; NEVILLE et al.⁶⁴, 1998; KAUGARS et al.⁴⁴, 1999; CAVALCANTE¹⁸, 2000; SANTOS et al.⁸³, 2003; MARKOPOULOS et al.⁵⁹, 2004; ROJAS et al.⁸¹, 2004), porém são características pouco estudadas quando comparado aos estudos desta condição encontrada em pele. Foram usados, como referência para nossos estudos, os trabalhos encontrados na literatura que tratam do dano solar na pele, onde essa alteração, chamada de elastose, é formada por vários componentes, entre eles elastina, metaloproteases e lisozimas (MIURA et al.⁶³, 2004). O material da elastose pode ser corado com colorações para fibras do sistema elástico, porém sua composição exata ainda é desconhecida (HUNZELMANN et al.³⁹, 2001; MIURA et al.⁶³, 2004). Há também a perda de fibras colágenas maduras chamada de degeneração do colágeno (MA et al.⁵³, 2001).

Na elastose actínica, as fibras elásticas sofrem alterações que resultam no acúmulo de material elastótico anormal (MIURA et al.⁶³, 2004). A presença da elastose na pele pode ser observada por colorações histoquímicas e imunohistoquímicas específicas para fibras do sistema elástico, sugerindo que a elastose solar contém componentes de fibras elásticas maduras (MERA et al.⁶¹, 1987). No presente estudo, a coloração usada para as fibras do sistema elástico corou a elastose encontrada na QA com a mesma intensidade que corou as fibras do sistema elástico normais, não sendo possível separar as fibras degradadas das fibras íntegras.

Em pele humana, as fibras do sistema elástico da derme sem exposição solar variam de uma fração de microns até muitas micras de diâmetro. Na derme superior normal, não são encontradas fibras elásticas. Alterações histopatológicas da elastose actínica podem ser notadas na pele que sofreu exposição solar próximo da terceira década de vida. Estas alterações consistem no acúmulo de fibras no terço superior da derme que se cora como tecido elástico. A derme superior que sofreu ação do sol apresenta-se preenchida com fibras elastóticas que lembram as fibras do sistema elástico normais. A estrutura das fibras elastóticas indica a sua derivação das fibras do sistema elástico. A elastose actínica pode ser vista como um processo que tem dois componentes: o acúmulo de fibras do sistema elástico e a degeneração dessas fibras. Com o progresso do processo degenerativo, as fibras do sistema elástico começam a perder a sua neutralidade ao tingimento. Fibras elásticas normais não se unem por ligações iônicas com os pigmentos como acontece em quase todos os outros componentes teciduais; por isso eles não se coram com corantes histológicos usuais. Quando as fibras se degeneram devido à exposição solar crônica, perdem a sua neutralidade e mais locais de ligações ficam disponíveis. Elas ligam-se à hematoxilina nas colorações H/E, de onde vem o termo degeneração basofílica (CONSTANTINE & HARTLEY²², 1966). As fibras do sistema elástico e a elastose têm a mesma afinidade por colorações específicas para os componentes das fibras do sistema elástico e ambas são degradadas pelas elastases e não são pelas collagenases (BOUISSOU et al.¹¹, 1988). Durante a avaliação microscópica, observou-se que a elastose encontrada nas lâminas coradas pelo H/E era encontrada nas lâminas coradas pelo resorcina-fucsina de Weigert (coloração usada para marcar as fibras do sistema elástico) nas mesmas regiões (Figuras 7 e 8), sugerindo que a elastose na QA tem a mesma afinidade histoquímica das fibras do sistema elástico, como ocorre em pele.

Segundo Lewis et al.⁵¹ (2004) a proporção entre tecido elástico e colágeno fica aumentada e esse aumento é proporcional à severidade do dano solar. Quando avaliamos nossos resultados estatísticos, a quantidade de fibras do sistema elástico (degradadas e normais) e a quantidade de fibras colágenas, não apresentaram relação de proporcionalidade entre elas, ou seja, o aumento de fibras elásticas (degradadas e normais) não levou nem a aumento nem a diminuição das fibras colágenas.

A produção excessiva de material elastótico é consequência da estimulação das fibras do sistema elástico pelos raios solares (BOUISSOU et al.¹¹, 1998). As fibras do sistema elástico sofrem degradação progressiva com o passar do tempo e esse material elastótico é um sinal de exposição contínua da pele aos raios solares (LAVKER et al.⁴⁸, 1987; MIURA et al.⁶³, 2004).

Relacionamos os graus de atipia com a quantidade de fibras do sistema elástico, degradadas ou não, pois se considerarmos a afirmação de Mitchell et al.⁶² (1999) onde a dose de radiação solar no tecido é cumulativa e pode ser usada como prognóstico para a quantificação do dano residual acumulado, e, o dano residual pode ser usado para estimar a quantidade de exposição solar, podemos esperar que quanto maior o dano solar, maior o número de alterações no epitélio, portanto, maior o grau de atipia e maior quantidade de fibras elásticas degradadas. Em nossos resultados não encontramos valores estatisticamente significantes que demonstrasse um aumento na quantidade de fibras do sistema elástico nos casos com maior grau de atipia. Parece que a severidade na atipia não acarretou em um aumento na quantidade de fibras do sistema elástico.

Na região logo abaixo da epiderme as fibras colágenas não estão arrançadas tão perto e não adquirem formas de feixes. Ao contrário, elas tendem a formar redes contínuas que dão suporte à epiderme. A única diferença entre o colágeno na elastose e o colágeno na

derme normal é a ausência de feixes largos da derme com elastose (CONSTANTINE & HARTLEY²², 1966).

A ação dos raios solares sobre a pele promove, com o passar do tempo, um aumento da ativação proteolítica anormal na matriz extracelular levando a degradação de colágeno e das fibras do sistema elástico (PILLAI et al.⁷³, 2005). A ação dos raios UVB é mais absorvida nos queratinócitos na epiderme que induzem a expressão de metaloproteases (MMPs). Existem evidências que as MMPs têm um papel importante na patogênese do fotoenvelhecimento, pois elas têm a capacidade de digerir colágeno (BERNEBURG et al.⁷, 2000).

O estudo de Talwar et al.⁹⁰ (1995) mostrou que os níveis dos precursores de colágeno estão significativamente reduzidos na pele que sofreu dano solar severo, sugerindo que a radiação UV induz alterações qualitativas na organização das fibras colágenas e alterações quantitativas das moléculas precursoras de colágeno. Varani et al.⁹⁷ (2001) acrescentou ainda que a radiação UV promove redução na quantidade e na capacidade de biossíntese dos fibroblastos, que contribui para a diminuição na quantidade de colágeno na pele, o que nos fez supor que a quantidade de colágeno também estaria diminuída nos casos mais severos de QA.

Na pele exposta cronicamente à radiação UV ocorre um aumento nos níveis de oxigênio reativo que não só destrói o colágeno intersticial como também induz a síntese de metaloproteases, amplificando a degradação de colágeno (MA et al.⁵³, 2001). Hase et al.³⁶ (2000), diz que a perda de colágeno é consequência da sua excessiva degradação pelas enzimas proteolíticas secretadas pelo infiltrado inflamatório presente na pele que sofreu dano solar. A QA pode apresentar infiltrado inflamatório (CATALDO & DOKU¹⁷, 1981; GIBSON & PERRY³⁴, 1985; MARKOPOULOS et al.⁵⁹, 2004) que associado à ação da exposição crônica dos raios solares sobre as MMPs supostamente favorece a diminuição do colágeno como o descrito na pele. Quando

relacionamos os graus de atipia com as fibras colágenas, encontramos valores estatisticamente significantes para aquela amostragem, revelando que nos casos sem atipia e nos casos de atipia leve, a quantidade de colágeno é praticamente a mesma. A partir da gradação de atipia moderada, até atipia grave, há uma tendência para a diminuição da quantidade de fibras colágenas.

Existem vários artigos na literatura sobre a ação dos raios solares sobre a pele, porém poucos relatos sobre a ação na lâmina própria do lábio com QA. São necessárias mais pesquisas sobre a degeneração basofílica do colágeno e a elastose encontradas na QA para podermos traçar um paralelo entre as alterações encontradas no lábio e as encontradas na pele que sofreu dano solar, avaliando-se os aspectos clínicos e histológicos para atuar preventivamente.

7 CONCLUSÃO

Concluimos que:

- a) não houve correlação entre a quantidade de fibras do sistema elástico e a quantidade de fibras colágenas encontradas na QA;
- b) a presença de atipia epitelial não tem correlação com as fibras do sistema elástico;
- c) a quantidade de fibras colágenas parece diminuir progressivamente para os casos de atipia moderada e grave.

8 REFERÊNCIAS*

- 1 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.
- 2 AYRES, S. Chronic actinic cheilitis. **J Am Med Assoc**, v. 81, n. 14, p. 483-6, Oct, 1923.
- 3 AZULAY, M. M. **Efeitos clínicos e histológicos resultantes da aplicação da vitamina C tópica a 5% no tratamento do fotoenvelhecimento**. 82f. Tese (Doutorado em Dermatologia), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2003.
- 4 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.
- 5 BENTLEY, J.M.; BARANKIN, B.; LAUZON, G. J. Paying more than lip service to lip lesions. **Can Fam Physician**, v. 49, p. 1111-6, Sept. 2003.
- 6 BERKING, C. et al. Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 1, p. 181-7, 2002.

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

- 7 BERNEBURG, M.; PLETTENBERG, H.; KRUTMANN, J. Photoaging of human skin. **Photodermathol Photoimmunol Photomed**, v. 16, n. 6, p. 239-44, Dec. 2000.
- 8 BERNSTEIN, E. F. et al. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. **J Invest Dermatol**, v. 103, n. 2, p. 182-6, Aug. 1994.
- 9 BHAWAN, J. et al. Photoaging versus intrinsic aging: amorphologic assessment of facial skin. **J Cutan Pathol**, v. 22, n. 2, p. 154-9, Apr. 1995.
- 10 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.
- 11 BOUISSOU, H. et al. The elastic tissue of the skin: a comparison of spontaneous and actinic (solar) aging. **Int J Dermatol**, v. 27, n. 5, p.327-35, June 1988.
- 12 BRADBURY, P.; RAE, K. Connective tissues and stains. BANCROFT, J.D.; STEVES, A. **Theory and prattice of histological techniques**. London: Churchill Livingstone, 1996. Cap. 7, p. 113-34.
- 13 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e da mortalidade por câncer no Brasil 2005**. Disponível em: <[http:// www.inca.gov.br/ estimativa/ 2006/ index.asp?link=conteúdo_view.asp&ID=5](http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteúdo_view.asp&ID=5)>. Acesso em: 17/04/2006.

- 14 BRASILEIRO FILHO, G. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In:___ **Patologia geral**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. Cap. 8, p.148-92.
- 15 BRENNEISEN, P. et al. Central Role of ferrous/ferric iron in the ultraviolet B irradiation mediated signaling pathway leading to increased interstitial collagenase (matrix degrading metalloprotease (MMP-1)) and stromelysin-1 (MMP-3) mRNA levels in cultured human dermal fibroblasts. **J Biol Chem**, v. 273, n. 9, p. 5279-87, Feb. 1998.
- 16 BRUNETTI, R.; MONTENEGRO, L. F. **Odontogeriatrics**: noções de interesse clínico. São Paulo: Artes Médicas, 2002. 481p.
- 17 CATALDO, L. E.; DOKU, H. C. Solar cheilitis. **J Dermatol Surg Oncol**, v. 7, n.12, p. 989-90, Dec. 1981.
- 18 CAVALCANTE, A. S. R. **Queilite actínica**: estudo clínico e metodológico. 2000. 97f. Tese (Livre Docência em Semiologia)- Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos.
- 19 CAWSON, R. A.; BINNIE, W. H.; EVESON, J. W. **Atlas colorido de enfermidades da boca**: correlações clínicas e patologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1995. 21p.
- 20 CHO et al. Long-term treatment of photoaged human skin with topical retinoic acid improves epidermal cell atypia and thickens the collagen band in papillary dermis. **J Am Acad Dermatol**, v. 53, n. 3, p. 769-74, Nov. 2005.

- 21 CLYDESDALE, G. J.; DANDIE, G. W.; MULLER, H. K. Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. **Immunol Cell Biol**, v. 79, p. 547-68, 2001.
- 22 CONSTANTINE, V.S.; HARTLEY, M.W. Collagen and elastic fibers in normal dermis and severe actinic (senile) elastosis. A light and electron microscopic study. **Ala J Med Sci**, v.3, n.3, p.329-42, 1966.
- 23 DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana básica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1986.184p.
- 24 DAWSON, J. F. et al. Elastic fibers:histological correlation with orcein and a new monoclonal antibody, HB8. **Br J Dermatol**, v. 110, p. 539-46, 1984.
- 25 DI FIORE, M. S. H. **Atlas de Histologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 229p.
- 26 DUFRESNE, R. G.; CURLIN, M. U. Actinic cheilitis: a treatment review. **Dermatol Surg**, v. 23, n. 1, p. 15-21, 1997.
- 27 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.
- 28 EPSTEIN, E. Treatment of lip keratoses (actinic cheilitis) with topical fluorouracil. **Arch Dermatol**, v. 113, p. 906-8, July 1977.
- 29 FISCHER, D. J. et al. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 33, p. 65-70, 2004.

- 30 FISHER, G. J. et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. **Nature**, v. 376, p. 335-9, Jan. 1996.
- 31 FISHER, G. J. et al. Retinoic acid inhibits induction of c-jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen activated protein kinase pathways in human skin in vivo. **J Clin Invest**, v. 101, p. 1432-40, 1998.
- 32 FRANCES, C.; ROBERT, L. Elastin and elastic fibers in normal and pathologic skin. **Int J Dermatol**, v.23, n.3, p. 166-79, Apr. 1984.
- 33 FU, W.; COCKERELL, C. J. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. **Arch Dermatol**, v. 139, n. 1, p. 66-70, Jan. 2003.
- 34 GIBSON, L.E.; PERRY, H.O. Skin lesions from sun exposure: a treatment guide. **Geriatrics**, v.40, n.5, p.87-92, May 1985.
- 35 GIRARD, K. R.; HOFFMAN, B. L. Actinic cheilitis: report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 50, n. 1, p. 21-4, July 1980.
- 36 HASE, T. et al. Histological increase in inflammatory infiltrate in sun-exposed skin of female subjects: the possible involvement of matrix metalloproteinase-1 produced by inflammatory infiltrate on collagen degradation. **Br J Dermatol**, v. 142, n. 2, p. 267-73, 2000.
- 37 HILDESHEIM, J.; AWWAD, R. T.; FORNACE JUNIOR, A. J. p38 mitogen activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. **J Invest Dermatol Symp Proc**, v. 122, n. 2, p. 497-502, Feb. 2004.

- 38 HILDESHEIM, J. et al. Gadd45a protects against UV irradiation-induced skin tumors, and promotes apoptosis and stress signaling via MAPK and p53. **Cancer Res**, v. 62, p. 7305-15, Dec. 2002.
- 39 HUNZELMANN, N. et al. Increased deposition of fibulin-2 in solar elastosis and its colocalization with elastic fibres. **Br J Dermatol**, v.145, p.217-22, 2001.
- 40 JU, D. M. C. On the etiology of cancer of lower lip. **Plastic Reconstr Surg**, v. 52, n. 2, p. 151-4, Aug. 1973.
- 41 JUCHEM, P. P. et al. Riscos à saúde da radiação ultravioleta. **Ver Soc Bras Cir Plast**, v. 13, n. 2, 1998. Disponível em http://cirurgiaplastica.org.br/revista/indice/vol13_n2/ultravioleta. (acesso em: 11 abr 2005)
- 42 JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 428p.
- 43 KATALINIC, A.; KUNZE, U.; SCHAFER, T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). **Br J Dermatol**, v. 149, p.1200-6, 2003.
- 44 KAUGARS, G. E. et al. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 88, n. 2, p. 181-6, Aug. 1999.
- 45 KLIGMAN, A. M. Early destructive effect of sunlight on human skin. **J Am Med Assoc**, v. 210, n. 13, p. 2377-80, Dec. 1969.

- 46 KOTEN, J. W.; VERHAGEN, A. R. H. B.; FRANK, G. L. Histopathology of actinic cheilitis. **Dermatologica**, v. 135, n. 6, p. 465-71, 1967.
- 47 LANE, D. P. p53, guardian of the genome. **Nature**, v. 358, n. 6381, p. 15-6, July 1992.
- 48 LAVKER, R. M.; ZHENG, P.; DONG, G. Aged skin: a study by light, transmission electron, and scanning electron microscopy. **J Invest Dermatol**, v. 88, n.3 Suppl, p.44s-51s, March, 1987.
- 49 LEONARDI, R. et al. Histochemical study of the elastic fibers in pathologic human temporomandibular joint discs. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 59, p. 1186-92, 2001.
- 50 LEVER, W. F.; SCHAUMBURG-LEVER, M. D. Degenerative diseases. In___: **Histopathology of the skin**. 5 ed. Philadelphia-Toronto: J. B. Lippincott, 1975. Cap. 15, p.249-51.
- 51 LEWIS, K. G. et al, Acquired disorders of elastic tissue: part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. **J Am Acad Dermatol**, v. 51, n.1, p. 1-21, July 2004.
- 52 LINDQVIST, C.; TEPPÖ, L. Is upper lip cancer "true" lip cancer? **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 97, n. 2, p. 187-91, 1980.
- 53 MA, W. et al. Chronological ageing and photoaging of the fibroblasts and the dermal connective tissue, **Clin Exp Dermatol**, v.26, p. 592-9, 2001.

- 54 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.
- 55 MAIN, J. H. P.; PAVONE, M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. **J Can Dent Assoc**, v. 60, n. 2, p. 113- 6, Feb. 1994.
- 56 MAINO, F. O. R.; RAMSEYER, R. M.; MARMOL, J. J. Importância del tratamiento precoz de las queillites 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.
- 57 MALTZMAN, W.; CZYZYK, L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. **Mol Cel Biol**, v. 4,n. 9, p. 1689-94, Sept. 1984.
- 58 MARCUCCI, G. Lesões cancerízáveis da mucosa bucal. **Rev Paul Odontol**, v. 19, n. 2, p. 22 -7, mar./abr. 1997.
- 59 MARKOPOULOS, A.; ALBANIDOU-FARMAKI, E.; KAYAIRS, I. Actinic cheilitis clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral Dis**, v. 10, p. 212-6, 2004.
- 60 MARTÍNEZ, A. et al. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in actinic cheilitis. **J Oral Pathol Med**, v. 34, p. 257-62, 2005.
- 61 MERA, S.L. et al. Elastic fibers in normal and sun-damage skin: an immunohistochemical study. **Br J Dermatol**, v.117, p.21-7, 1987.

- 62 MITCHELL, D.L. et al. Effects of chronic low-dose ultraviolet B radiation on DNA damage and repair in mouse skin. **Cancer Res**, v. 59, n.15, p. 2875-84, June 1999.
- 63 MIURA, Y. et al. Immunohistochemical study of chronological and photo-induced aging skins using the antibody raised against d-aspartyl residue-containing peptide. **J Cutan Pathol**, v. 31, n. 1, p. 51-6, 2004.
- 64 NEVILLE, B. W. et al. Patologia epitelial. In__: **Patologia oral e maxilofacial**: Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. Cap. 10, p. 252-313.
- 65 NICOLAU, S. G.; BALUS, L. Chronic actinic cheilitis and cancer of the lower lip. **Br J Dermatol**, v. 76, p. 278-89, 1964.
- 66 ODELL, E. W.; MORGAN, P. R. Oral squamous carcinoma and premalignancy. In: __ **Biopsy pathology of the oral tissues**. London: Chapman & Holl Medical, 1998. Cap. 8, p.181-244.
- 67 ONOFRE, M. A. et al. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. **Oral Dis**, v. 3, n. 3, p. 148-52, Sept. 1997.
- 68 ORIÁ, R. B. et al. Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana,utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. **An Bras Dermatol**, v.78, n. 4, p.425-34, July/Ago. 2003.
- 69 PADILLA, H. C. Queilitis por fotosensibilidad. **Med Cut Ibero Lat Am**, n. 2, p. 93-102, 1975.

- 70 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.
- 71 PENNINI, S. N.; REBELLO, P. F. B; RAMOS SILVA, M. Queilites. **J Bras Med**, v. 78, n. 6, p. 104-10, 2000.
- 72 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, Aug. 1987.
- 73 PILLAI, S.; ORESAJO, C.; HAYWARD, J. Ultraviolet radiation and skin aging: roles of reactive oxygen species, inflammation and protease activation, and strategies for prevention of inflammation-induce matrix degradation – a review. **Int J Cosmetic Sci**, v. 27, p. 17-34, 2005.
- 74 PINDBORG, J. J. et al. **Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa**. Berlin: Springer, 1997, p. 21-31.
- 75 QUINN, A. G. Ultraviolet radiation and skin carcinogenesis. **Br J Hosp Med** v.58, n.6, p.261-4, 1997.
- 76 REIBEL, J. Prognosis of oral pré-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, n. 1, p. 47-62, 2003.
- 77 RHEE, J. S. et al. Quality of life assessment in nonmelanoma cervicofacial skin cancer. **Laryngoscope**, v. 113, p.215-20, Feb. 2003.
- 78 RIJKEN, F. et al. Responses of black and white skin to solar-simulating radiation: differences in DNA photodamage, infiltrating neutrophils,

proteolytic enzymes induced, keratinocyte activation, and IL-10 expression. **J Invest Dermatol**, v.122, p. 1448-55, 2004.

79 ROBINSON, J. K. Actinic cheilitis: a prospective study comparing four treatment methods. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 115, p. 848-52, July 1989

80 RODRIGUES JUNIOR, A. J. et al. Quantitative analysis of collagen and elastic fibers in the transversalis fascia in direct and indirect inguinal hernia. **Rev Hosp Clin**, v. 57, n. 6, p. 265-70, Nov./Dec. 2002.

81 ROJAS, G. et al. Increased mast cell density and protease content in actinic cheilitis. **J Oral Pathol Med**, v. 33, p. 567-73, 2004.

82 RUDOLPH, R.; ZELAC, D. Squamous cell carcinoma of the skin. **Plast Reconstr Surg**, v. 114, n. 6, p. 82-94, Nov. 2004;

83 SANTOS, J. N. et al. Altered cytokeratin expression in actinic cheilitis. **J Cutan Pathol**, v. 30, n. 4, p. 237-42, Apr. 2003.

84 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.

85 SCIUBBA, J. J. Oral cancer: the importance of early diagnosis and treatment. **Am J Clin Dermatol**, v. 2, n. 4, p. 239-51, 2001.

86 SEITÉ, S. et al. Changes in matrix gene and protein expressions after single or repeated exposure to one minimal erythral dose of solar-simulated radiation in human skin *in vivo*. **Photochem Photobiol**, v. 79, n. 3, p. 265-71, 2004.

- 87 SMITH, K. J. et al. Topical 5% imiquimoid for the therapy of actinic cheilitis. **J Am Acad dermatol**, v. 47, p. 497-501, Oct. 2002.
- 88 STANLEY, R. J.; ROENIGK, R. K. Actinic cheilitis: treatment with the carbon dioxide laser. **Mayo Clin Proc**, v. 63, p. 230-5, Mar. 1988.
- 89 STRATIGOS, A. J.; KATSAMBAS, A. D. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. **Drugs**, v. 65, n.8, p. 1061-72, 2005.
- 90 TALWAR, H. S. et al. Reduced type I and III procollagens in photodamaged adult human skin. **J Invest Dermatol**, v. 105, n. 2, p. 285-90. Aug. 1995.
- 91 TANAKA, N. et al. Immunohistochemical detection of lipid peroxidation products, protein-bound acrolein and 4-hydroxynonenal protein adducts, in actinic elastosis of photodamaged skin. **Arch Dermatol Res**, v. 293, n. 7, p. 363-7, 2001.
- 92 TEREZHALMY, G. T.; NAYLOR, G. D. Actinic cheilitis. **J Ind Dent Assoc**, v. 72, n. 4, p. 12-5, July/Aug. 1993.
- 93 THORNHIL, 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.
- 94 TSUJI, T. Loss of dermal elastic tissue in solar elastosis. **Arch Dermatol**, v. 116, p. 474-5, Apr. 1980.
- 95 VAN DER WAAL, I. Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 15, p. 790-8, 1986.

- 96 VAN DER WAL, J. E. et al. Oncologic aspects of vermilionectomy in microinvasive squamous cell carcinoma of the lower lip. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 25, n. 6, p. 446-8, Dec. 1996.
- 97 VARANI, J. et al. Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen *in vitro*. **Am J Pathol**, v. 158, n. 3, p. 931-42, Mar. 2001.
- 98 WALTHER, U. et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. **Br J Dermatol**, v.151, p. 170-8, 2004.
- 99 WATSON, R. E. B. et al. Distribution and expression of type VI collagen in photoaged skin. **Br J Dermatol**, v. 144, p.751-9, 2001.
- 100 WIKONKAL, N. M.; BRASH, D. E. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. **J Investig Dermatol Symp Proc**, v. 4, n. 1, p. 6-10, Sept. 1999.
- 101 WULF, H. C. et al. Skin aging and natural photoprotection. **Micron**, v. 35, p. 185-91, 2004.
- 102 YANO, K. et al. Ultraviolet B irradiation of human skin induces an angiogenic switch that is mediated by upregulation of vascular endothelial growth factor and by downregulation of thrombospondin-1. **Photobiology**, v. 152, n.1, p. 115-21, Jan. 2005.
- 103 ZUGERMAN, C. The lips: anatomy and differential diagnosis. **Cutis**, v. 38, p. 116-20, Aug. 1986.

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

 **UNESP**
Av. Dr. Armando José Lange, 777 - Jd. São Eliseu
13201-970 - F. (51) 2947-3029

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

 **CERTIFICADO**

Comitê de Ética em Pesquisa-Local

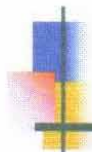
CERTIFICAMOS, que o protocolo nº **099/2004-PH/CEP**, sobre **“Aspecto clínico da queilite actínica e sua relação com as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico”**, sob a responsabilidade de **FLAVIA CELINA SGARBI**, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa, envolvendo seres humanos, conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa

São José dos Campos, 07 de dezembro de 2004.



Profa. Dra. Suely Carvalho Mutti Naressi
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-Local

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

	 UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS FACULDADE DE ODONTOLOGIA
Av. Eng. Francisco José Longo, 777 – São Dimas – CEP 12201-970 – F. (12) 3947-9000 – FAX (12) 3947-9028 –	
 Comitê de Ética em Pesquisa-Local	
São José dos Campos, 22 de maio de 2006	
Ofício nº 029/06-CEP	
Prezado(a) Sr.(a)	FLAVIA CELINA SGARBI
Projeto	Aspecto clínico da queilite actínica e sua relação com as fibras colágenas e as fibras do sistema elástico
PARECER	
Foi aprovada a emenda ao projeto acima mencionado, com referência a ALTERAÇÃO DO TÍTULO, passando para "Histomorfometria das fibras colágenas e das fibras do sistema elástico da queilite actínica e a sua relação com os níveis de atipia". Convalidando dessa forma o Protocolo nº 099/2004-PH/CEP de 07/12/2004	

Atenciosamente,


 Profa.Dra. **SUELY CARVALHO MUTTI NARESSI**
 Coordenadora do CEP/FOSJC

Apêndice A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO" FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA

Caro(a) Senhor(a)

Flávia Celina Sgarbi, portadora do CIC 173670138-07, RG 9981818, CROSP-SP 45203, juntamente com a sua orientadora, Profª. Adj. Ana Sueli Rodrigues Cavalcante, estabelecida na Avenida Eng. Francisco José Longo, 777 – CEP: 12245-000, na cidade de São José dos Campos, cujo telefone de contato é (12) 3947-9079, iremos desenvolver uma pesquisa cujo o título é **"ASPECTO CLÍNICO INFILTRATIVO DA QUEILITE ACTÍNICA E SUA RELAÇÃO COM AS FIBRAS COLÁGENAS E AS FIBRAS DO SISTEMA ELÁSTICO"**.

Este trabalho tem por finalidade estudar o lábio inferior de indivíduos portadores de queilite actínica (que é uma alteração do tecido provocada principalmente pelos raios solares), através de exame microscópico da área afetada. Para isso, será utilizado o material da biópsia (remoção de um pequeno fragmento do lábio sob anestesia local) realizada para confirmar o diagnóstico de queilite actínica. Necessito que o(a) Sr(a) permita a utilização do material de documentação (ficha clínica, biópsia e fotografia) para fazerem parte da pesquisa.

Informamos que o(a) Sr(a) terá garantia de acesso em qualquer etapa do estudo sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP, situada na Avenida Eng. Francisco José Longo, 777 – CEP: 12245-000 nessa cidade, telefone 3947-9000, e comunique-se com a Coordenadora Sueli Carvalho Mutti Naressi. Também é garantida a liberdade da retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo. Garanto que as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum dos pacientes. O(a) Sr(a) terá o direito de ser mantido(a) atualizado(a) sobre os resultados parciais das pesquisas e caso seja solicitado, daremos todas as informações que solicitar.

Não existirá despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Nos comprometemos a utilizar os dados coletados somente para a pesquisa e os resultados serão veiculados por meio de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível sua identificação.

Abaixo está o consentimento livre e esclarecido para ser assinado caso não tenha ficado qualquer dúvida.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito dos detalhes do estudo que foram lidos para mim, descrevendo a pesquisa: **"ASPECTO CLÍNICO INFILTRATIVO DA QUEILITE ACTÍNICA E SUA RELAÇÃO COM AS FIBRAS COLÁGENAS E AS FIBRAS DO SISTEMA ELÁSTICO"**. Eu discuti com a aluna da pós-graduação, Flávia Celina Sgarbi, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do mesmo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso aos resultados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Concordo, voluntariamente, em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Nome.....
RG.....
Endereço.....
Telefone de contato.....

Assinatura do(a) entrevistado(a)

Assinatura do(a) pesquisador(a)

Data ____/____/____.

Apêndice B – Prontuário clínico

Nome:.....
 Sexo:.....Raça:.....Idade:.....Data de nascimento:...../...../.....
 Residência:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 Fone:.....Escolaridade:.....
 Profissão:.....Data:...../...../.....

ANAMNESE

(S) (N) Diabético.....
 (S) (N) Hipertenso.....
 (S) (N) Colesterol alto.....
 (S) (N) Cardiopatia.....
 (S) (N) Outras doenças.....
 (S) (N) Toma algum medicamento.....
 (S) (N) Tabagista.....
 (S) (N) Dipsomaniaco.....
 (S) (N) DST/AIDS/Hepatite.....
 (B) (M) (R) Higiene bucal.....
 (B) (M) (R) Estado nutricional.....
 (B) (M) (R) Estado clínico geral.....

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

(S) (N) Lesão branca.....
 (S) (N) Sintomatologia.....
 (S) (N) Aspecto moteado (bco/erit).....
 (S) (N) Descamação.....
 (S) (N) Fissuras.....
 (S) (N) Ressecamento.....
 (S) (N) Ulceração.....
 (S) (N) Alt. da linha de transição.....
 (S) (N) Crosta.....
 (S) (N) Manchas ou placas.....
 (S) (N) Palidez labial.....
 (S) (N) Atrofia.....
 (S) (N) Infiltração.....
 Extensão.....
 Localização.....
 Tempo de evolução.....
 Estado clínico atual.....
 Uso de protetor solar.....

Apêndice C – Ficha para graduação de atipia

EPITÉLIO

ATIPIAS	PP	
	MCCB	
	PEG	
	ARN/C	
	H	
	NA	
	AFM	
	MA	
	FMPME	
	PNC	
	EIE	
	PCC	
	QIC	
GRAU DA ATIPIA	Sem atipia	
	Discreta	
	Moderada	
	Grave	

SGARBI FC. **Histomorphometry of collagen and elastic fibers in actinic cheilitis and their relationship with the degree of atypia.** 2006, 86f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos, 2006.

ABSTRACT

Actinic cheilitis (AC) is a premalignant condition intimately related to chronic exposure of the lips to sun rays, which may progress to spinocellular carcinoma. Histological findings of epithelial atypia are frequent but subjective. The underlying lamina propria is characterized by acellular and amorphous basophilic abnormalities, known as solar elastosis, and basophilic collagen degeneration. The best preventive measure is to avoid constant exposure to sun rays. The objective of this study was to histologically correlate the presence of elastic fibers and collagen fibers in the lamina propria of AC. In addition, the presence of epithelial atypia was evaluated and classified as absent, discrete, moderate and severe. The degree of atypia was then correlated with the quantity of elastic and collagen fibers. Fifty-one cases of AC were investigated. For each case, three slides were prepared for histological analysis. One slide was stained with hematoxylin-eosin for the evaluation of atypia, the second was stained with Weigert's resorcin-fuchsin for the assessment of elastic fibers, and the third was stained with Mallory's trichrome for the analysis of collagen fibers. Pearson's correlation test showed a weak and nonsignificant correlation for all degrees of atypia ($p > 0.05$). However, ordinal logistic regression analysis revealed a significant correlation between the presence of atypia and collagen fibers ($p < 0.05$). It was concluded that there is not correlate with the presence of elastic fibers and collagen fibers in the lamina propria. The quantity of elastic fibers (degraded and intact) is not related to the degree of atypia and there seems to be a reduction in the quantity of collagen fibers in cases of mild, moderate and severe atypia.

KEYWORDS: Cheilitis; sunlight; collagen; tissue elastic.