

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Sarah Freygang Mendes Pilati

**ESTUDO DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS DA QUEILITE ACTÍNICA E
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LÁBIO**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-graduação em Odontologia da
Universidade Federal de Santa
Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Diagnóstico Bucal.
Orientador: Prof. Dr. Filipe Modolo
Siqueira

Florianópolis
2012

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

P637e Pilati, Sarah Freygang Mendes

Estudo de características clínicas e histopatológicas da queilite actínica e carcinoma epidermóide de lábio [dissertação] / Sarah Freygang Mendes Pilati ; orientador, Filipe Modolo Siqueira. - Florianópolis, SC, 2012.
89 p.: il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. Lábios - Câncer. 3. Displasia. I. Siqueira, Filipe Modolo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU 616.314

Sarah Freygang Mendes Pilati

**ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
HISTOPATOLÓGICAS DAS QUEILITES ACTÍNICAS E
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LÁBIO**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia

Local, 03 de fevereiro de 2012.

Prof. Dr. Ricardo de Souza Magini
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Filipe Modolo Siqueira
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Liliane Janete Grando
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Aline Cristina Batista Rodrigues Johann
Pontifícia Universidade Católica do Paraná

Dedico este trabalho a Jeová Deus, que me deu a vida e esperança de que um dia viveremos num mundo em que não haverá mais morte, nem pranto, nem clamor, nem dor e que nenhum residente na Terra dirá: “Estou doente” (Apocalipse 21: 3,4 e Isaías 33: 24).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Plauto e Janete, meus primeiros orientadores. Pelo incentivo, amor e paciência que foram decisivos para minha formação humana e profissional. Quantas foram as vezes que me aconselharam e consolaram com ternura, que me ampararam nos momentos de desafios.

Ao meu marido, Paulo Vinícius, que com paciência me ajudou nessa fase da vida. Que esteve sempre ao meu lado me apoiando e me assegurando que tudo iria dar certo, que transformou meu mundo e minha vida. Eu te amo!

Aos meus irmãos, Rafael e Raquel, que mesmo com a distância e os afazeres sempre estavam disponíveis quando precisei, mesmo para um simples desabafo.

À minha Tia Sueli e minha Avó Anne, que sempre me incentivaram a buscar meu sonho, minhas grandes amigas que sempre pude contar. Duas pessoas especiais, que amo muito e que sempre participaram da minha vida!!! Agradeço também a todos os meus familiares que me apoiaram nessa jornada.

A todos os meus amigos e irmãos que entenderam e aceitaram a minha ausência. Que muitas vezes compreenderam minhas ansiedades, que acompanharam e torceram pela minha conquista.

Meus sinceros agradecimentos ao meu orientador e amigo, Dr. Filipe Modolo Siqueira, pela paciência, dedicação, exemplo de ética e pela transmissão de conhecimento, importantes para este trabalho, porém muito mais importantes para a minha formação profissional e ética. Muito obrigada pelo ensino, estímulo e confiança que sempre me fizeram sentir capaz de completar essa jornada, além do carinho. Sou muito grata por ter sido sua orientada, foi um privilégio ser sua aluna de iniciação científica e de mestrado. Obrigada!

À Dra Liliane Janete Grando, coordenadora dessa área de concentração, pela dedicação e competência com que conduz essa árdua tarefa. Obrigada pelo seu exemplo, pela sua postura e porque muito do que aprendi sobre lidar com o paciente de forma carinhosa e ética agradeço a você.

À Dra Elena Riet Corrêa Rivero, pelo caráter ímpar, seriedade e pela firmeza com que conduz as nossas atividades no Laboratório de Patologia Bucal. Pelo aprendizado acadêmico e por nos mostrar a pesquisa de forma positiva.

À Dra Maria Inês Meurer, Maninha, pela atenção oferecida, pela oportunidade de engrandecimento e maturidade, e por ter me ajudado a superar algumas dificuldades. Por estar ao nosso lado nos momentos mais difíceis.

À todos vocês meu muito obrigada! Por dividirem suas experiências e pela vivência acadêmica. Por me ensinarem pelo seu exemplo e postura, porque muitas vezes vocês ensinaram no silêncio!

À colega, Grasieli, grande amiga desde o início. Quantas ajudas prestadas, idéias trocadas e confidências. Vivemos juntas esse grande caminho e isso nos deixou marcas. Minha grande dupla!

Ao colega, Gonçalo, grande companheiro nessa caminhada.

À professora, Daniela Couto Vieira, pela parceria, sugestões, idéias e participação importantíssima nesse trabalho. Sem a sua participação o mesmo não teria sido realizado.

Aos funcionários, Ana, Sérgio, Vânia, Rose, Manoel e Nil que nos ajudam incondicionalmente.

A todos os funcionários do SAP/HU e especialmente a Eliete, pela ajuda e atenção dispensada.

Aos alunos de iniciação científica, Eduardo e Bianca, que muito ajudaram neste trabalho e que viraram amigos.

Aos alunos estagiários da Patologia Bucal, Suzely, Fábio, Ellis, Juliana e Natália que nos prestaram ajuda, que muito nos apoiaram no laboratório. Pessoas atenciosas, queridas e prestativas.

Às alunas, Caroline e Mariah, amigas e companheiras. Agradeço pelo companheirismo, pelo estímulo e pelos momentos de descontração. Pelas conversas, pelas risadas e por ser um ombro amigo quando precisei.

Aos profissionais voluntários e professores do Ambulatório de Estomatologia do Hospital Universitário: Prof Sônia, Prof Ayra, Prof Bea, Prof. Filipe Daniel, Ms Alessandra, Ms. Caroline, Dra Carla e Maíra, muito obrigada por todas as terças-feiras que aprendi com vocês!

À Dra. Renata Goulart Castro e ao Professor Sérgio Freitas pela ajuda com a análise estatística. Vocês me fizeram gostar e entender mais dessa parte do trabalho.

Ao CAPES pelo apoio financeiro concedido pela bolsa de estudos que permitiu a realização do mestrado e elaboração desse estudo.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho e para minha formação.

"A sabedoria não nos é dada. É preciso descobri-la por nós mesmos, depois de uma viagem que ninguém nos pode poupar ou fazer por nós".

(Marcel Proust, 1871-1922)

RESUMO

A queilite actínica (QA) é uma doença potencialmente malignizável causada pela exposição solar crônica e excessiva. A radiação ultravioleta (UV) presente nos raios solares pode levar a alterações genotípicas e fenotípicas nas células epiteliais, as chamadas displasias epiteliais. O diagnóstico correto desta doença é de extrema importância, pois permite a prevenção da sua progressão para o carcinoma epidermóide de lábio (CEL), uma doença maligna e de prognóstico ruim. Este estudo retrospectivo teve como objetivo determinar o perfil clínico dos pacientes portadores de QA e CEL diagnosticados na UFSC e correlacioná-lo com os achados histopatológicos dos mesmos. Foram avaliadas informações clínicas dos pacientes presentes nos prontuários e fichas de solicitação de exame histopatológico e as características histológicas das lesões, conforme os critérios de displasia epitelial segundo a OMS, a classificação das displasias epiteliais segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o sistema binário de classificação de 64 casos de QA, e o estágio de invasão, o padrão de invasão e o grau de ceratinização em 70 casos de CEL presentes nos arquivos do Laboratório de Patologia Bucal/UFSC e do Serviço de Anatomia Patológica do HU/UFSC. A correlação dos dados foi realizada por meio de análise estatística. Observou-se que a presença de disceratose e pérolas de ceratina está fortemente associada à QA classificada como displasia intensa e que estas podem ser consideradas características representativas de proximidade entre as QA mais graves e o CEL. Também as alterações relacionadas com o núcleo como, por exemplo, hiper cromatismo nuclear, pleomorfismo nuclear, anisonucleose, aumento do número e tamanho dos nucléolos, maior número de mitoses e mitoses atípicas sinalizam maior gravidade da lesão e indicam piora no grau da displasia. Critérios que foram observados nesse trabalho e podem ser auxiliares na diferenciação do carcinoma *in situ* para o CEL invasivo foram perda de adesão intercelular, presença de mitoses, pérolas de ceratina e disceratose. O conhecimento das características clínicas e histológicas da QA e do CEL propicia uma melhor compreensão dos fatores que, possivelmente, estão associados com a transformação maligna a partir da displasia epitelial. Os resultados obtidos devem ser ratificados por trabalhos que abrangam um volume maior de casos, e podem ser decisivos para determinar o prognóstico dos pacientes portadores de QA.

Palavras-chave: Queilite Actínica. Carcinoma Epidermóide de Lábio. Displasia epitelial oral.

ABSTRACT

Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant disease caused by chronic and excessive sun exposure. Ultraviolet (UV) radiation from sunlight can lead to genotypic and phenotypic alterations in epithelial cells, called epithelial dysplasia. The correct diagnosis of this disease is extremely important because it allows the prevention of progression to squamous cell carcinoma of the lip (SCCP), a malignant disease with poor prognosis. This retrospective study aimed to determine the clinical profile of patients diagnosed with AC and SCCP at UFSC and correlate them with histopathological findings. Clinical information present in medical and histopathological solicitation records and histopathological features of lesions according to the WHO's classification of dysplasia and according to WHO's classification criteria for epithelial dysplasias and according the binary system of classification were evaluated. Also in SCCP were evaluated pattern of invasion, stage of invasion and degree of keratinisation. 64 cases of AC and 70 cases of SCCP present in the Oral Pathology Laboratory/UFSC and the Service of Pathology HU / UFSC were studied. The correlation of the data was performed using statistical analysis. It was observed that the presence of dyskeratosis and keratin pearls is strongly associated with severe dysplasia and may be characteristics representative of proximity between the severe AC and SCCP. Also the changes related to the nuclei, for example, nuclear hyperchromatism, nuclear pleomorphism, anisonucleosis, increase in the number and size of nucleoli, increased number of mitoses and atypical mitoses indicate severity of injury and indicate progression in the dysplasia spectrum. Criteria observed in this work which can help in differentiation between carcinoma *in situ* and invasive CEL were loss of intercellular adhesion, presence of mitoses, dyskeratosis and keratin pearls. Knowledge of clinical and histological features of AC and SCCP lead to a better understanding of the factors that are possibly associated with malignant transformation of epithelial dysplasia. The parameters in this work must be reinforced by studying a larger volume of cases, and can be decisive in determining the prognosis of patients with AC.

Keywords: Actinic cheilitis. Squamous cell carcinoma of the lip. Epithelial dysplasia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação das displasias epiteliais segundo a OMS (2005)	35
Figura 2 – Critérios de displasia epitelial (Projeções em forma de gota, Alteração da polaridade das células basais, Estratificação epitelial irregular, Pérolas de ceratina, Aumento do número e tamanho dos nucléolos, Anisocitose e anisonucleose)	36
Figura 3 – Critérios de displasia epitelial (Hiperchromatismo nuclear, Proporção núcleo/citoplasma alterada, Pleomorfismo nuclear e celular, Aumento do tamanho dos núcleos, Duplicação da camada basal, Perda da adesão intercelular).....	37
Figura 4 – Critérios de displasia epitelial (Mitoses superficiais anormais, Número aumentado de figuras mitóticas, Figuras mitóticas atípicas, Disceratose).....	38
Figura 5 – Classificação histológica dos carcinomas epidermóides segundo a OMS (2005)	39
Figura 6 – Padrão de invasão	39
Figura 7 – Estágio de invasão	40
Figura 8 – Grau de ceratinização.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Critérios de displasia epiteliais segundo a OMS.....	26
Tabela 2- Casos válidos e perdidos de Queilite Actínica.....	43
Tabela 3- Teste de Frequência para QA.....	44
Tabela 4- Casos válidos e perdidos de CEL.....	45
Tabela 5- Teste de Frequência para CEL de lábio.....	46
Tabela 6- Distribuição dos critérios de displasia epitelial entre as classes de displasia segundo a OMS.....	47
Tabela 7- Distribuição dos critérios de displasia epitelial entre as classes segundo o sistema binário de classificação.....	48
Tabela 8- Porcentagem dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS na classificação do CEL.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

QA- Queilite Actínica
CEL- Carcinoma epidermóide de lábio
UV- Ultravioleta
OMS- Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	27
1.1. OBJETIVOS	30
1.1.1 Objetivos Gerais	30
1.1.2 Objetivos Específicos	31
2. METODOLOGIA	33
2.1. ASPECTOS ÉTICOS	33
2.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES	33
2.3. MÉTODO DE ANÁLISE DO MATERIAL	33
2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
3. RESULTADOS	45
3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS QA	45
3.1.1. Frequências dos resultados obtidos e esperados para a QA	46
3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CEL.....	47
3.2.1. Frequência dos resultados obtidos e esperados para o CEL	48
3.3 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA QA	48
3.3.1 Correlação das características clínicas e histopatológicas	51
3.3.2 Correlação dos critérios de displasias epiteliais segundo a OMS com o sistema de classificação binário	52
3.3.3 Correlação dos critérios de displasias epiteliais segundo a OMS com a classificação de displasias segundo a OMS	52
3.4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DO CEL.	54
3.4.1 Teste de Proporções	57
3.4.1.1 Comparação entre os critérios de displasia epitelial segundo a OMS e a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS. ...	57
3.4.1.2 Comparação entre o estágio de invasão do CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a da OMS.....	58
3.4.1.3 Comparação entre o padrão de invasão do CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a OMS.	59
3.4.1.4 Comparação entre o grau de ceratinização dos CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a OMS.....	60
3.4.2 Teste Qui-quadrado	61
3.4.2.1 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o estágio de invasão.	61
3.4.2.2 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o padrão de invasão.....	61
3.4.2.3 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o grau de ceratinização.....	62

3.4.2.4 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e a apresentação clínica da lesão, o tempo de evolução da lesão, a idade e o tamanho da lesão.....	62
4. DISCUSSÃO.....	63
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	63
4.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	66
5. CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICE A – Ficha para coleta das características clínicas.....	81
APÊNDICE B – Ficha para tabulação dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS em cada espécime de QA.....	82
APÊNDICE C – Ficha para classificação das displasias segundo a OMS nos espécimes de QA (OMS, 2005)	83
APÊNDICE D – Ficha para classificação da gravidade das displasias pelo Sistema Binário de Classificação (Kujan <i>et al</i>, 2006)	84
APÊNDICE E – Ficha para tabulação dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS nos CEL	85
APÊNDICE F – Ficha para classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS	86
APÊNDICE G – Quadro de referência utilizado para Padrão de invasão.....	87
APÊNDICE H – Quadro de referência utilizado para Estágio de Invasão	88
APÊNDICE I – Quadro de referência utilizado para Grau de Ceratinização.....	89
ANEXO A – Parecer Substanciado do Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos da UFSC (Processo 078/08).....	90
ANEXO B – Parecer Substanciado do Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos da UFSC (Processo 758).....	91

1. INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA), também denominada queilite solar, é uma doença considerada potencialmente malignizável, ou seja, uma doença com risco eminente de crescimento celular descontrolado e transformação em carcinoma epidermóide de lábio (CEL), um dos principais tipos de câncer de boca (KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; MARTÍNEZ *et al.*, 2005; CURY *et al.*, 2007).

A QA acomete normalmente pacientes do gênero masculino, etnia leucoderma, faixa etária de sexta a sétima décadas de vida e caracteriza-se clinicamente por alterações como atrofia e ressecamento da semimucosa labial (vermelhão labial), hiperpigmentação ou perda de nitidez da linha muco-cutânea, formação de áreas hiperkeratóticas com descamação e até a formação de áreas ulceradas, sendo que estas alterações acometem principalmente o lábio inferior (CATALDO; DOKU, 1981; KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS, ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; SILVA, F. D. *et al.*, 2006; CAVALCANTE, ANBINDER, CARVALHO, 2008). Sua etiologia está relacionada à exposição crônica e excessiva à radiação ultravioleta (UV) (KAUGARS *et al.*, 1999).

É sabido que a exposição à radiação UV pode levar a alterações genótípicas e fenótípicas nas células epiteliais, muitas das quais consideradas potencialmente malignizáveis e chamadas de atipias ou displasias epiteliais (OUHTIT *et al.*, 2000). Estima-se que a presença de tais displasias em lesões potencialmente malignizáveis esteja associada a um aumento de 10% do risco de transformação em carcinoma epidermóide bucal, uma doença muito grave, associada a altos índices de morbidade e mortalidade e com taxa de sobrevivência de aproximadamente 50% (SANTOS *et al.*, 2003; VAN DER WAAL, 2009; PEREIRA *et al.*, 2011).

Assim como a QA, o CEL acomete normalmente pacientes leucodermas, do gênero masculino, com idade entre sexta e sétima décadas de vida e expostos de forma crônica à radiação UV (KAUGARS *et al.*, 1999). O CEL apresenta-se clinicamente de forma variável, desde lesões similares a QA de aspecto grave, até ulcerações endurecidas, indolores, crostosas e exsudativas, frequentemente em lábio inferior (LOBER; LOBER, 2000; NICO; RIVITTI; LOURENÇO., 2007).

Segundo a mais recente classificação dos tumores de cabeça e pescoço da Organização Mundial da Saúde - OMS (BARNES *et al.*,

2005) as displasias epiteliais são caracterizadas tanto por alterações nas células isoladas quanto no seu arranjo arquitetural e, portanto, os critérios utilizados para o seu diagnóstico são citológicos e arquiteturais (**Tabela 1**) (SANTOS, *et al.*, 2003; BARNES *et al.*, 2005; CURY *et al.*, 2007). A partir deste momento tais critérios serão denominados “critérios de displasia epitelial segundo a OMS”. Dentre os critérios citológicos destacam-se o pleomorfismo nuclear e celular, a anisonucleose, a anisocitose, a proporção núcleo-citoplasma alterada, o aumento no tamanho dos núcleos, as figuras mitóticas atípicas e aumento no número e tamanho dos nucléolos (SANTOS *et al.*, 2003; BARNES *et al.*, 2005; KUJAN *et al.*, 2006; CURY *et al.*, 2007). Dentre os critérios arquiteturais destacam-se a estratificação epitelial irregular, a alteração da polaridade nuclear das células basais, as projeções epiteliais em forma de gota, o número aumentado de figuras mitóticas, as mitoses superficiais anormais, a disceratose e a formação de pérolas de ceratina (SANTOS *et al.*, 2003; BARNES *et al.*, 2005; KUJAN *et al.*, 2006; CURY *et al.*, 2007).

Tabela 1. Critérios de displasias epiteliais segundo a OMS

Critérios Citológicos	Critérios Arquiteturais
Pleomorfismo nuclear	Estratificação epitelial irregular
Pleomorfismo celular	Alteração da polaridade das células basais
Alterações no tamanho do núcleo	Pérolas de ceratina
Alterações no tamanho da célula	Número aumentando de figuras mitóticas
Aumento no tamanho do núcleo	Mitoses superficiais anormais
Proporção núcleo/citoplasma alterado	Disceratose
Figuras mitóticas atípicas	
Aumento no número e tamanho dos nucléolos	
Hiperchromatismo nuclear	

Ainda segundo a OMS, as displasias epiteliais, quando presentes em um epitélio alterado, podem ser classificadas em leves, moderadas e intensas (BARNES *et al.*, 2005). A partir deste momento essa classificação será denominada “classificação das displasias segundo a OMS”. A displasia epitelial leve é caracterizada pela presença de

alterações celulares e arquiteturais restritas ao terço inferior do epitélio. Na displasia epitelial moderada as alterações se estendem até o terço médio do epitélio afetado. Já na displasia epitelial intensa as alterações ultrapassam o terço médio e estendem-se pelo terço superior. Finalmente, quando a lesão apresenta displasias em abundância e abrangendo todos os terços do epitélio passa a ser diagnosticada como carcinoma *in situ* (BARNES *et al.*, 2005; KUJAN *et al.*, 2006).

Diversas outras classificações alternativas foram criadas com o objetivo de padronizar um sistema reprodutível e não-subjetivo (KUJAN *et al.*, 2006). Um desses sistemas é o sistema binário de classificação, que divide as displasias em alto risco de malignização (presença de, no mínimo, quatro critérios arquiteturais e cinco critérios citológicos no epitélio) e baixo risco (menos de quatro critérios arquiteturais e cinco critérios citológicos no epitélio) (KUJAN *et al.*, 2006).

Já o carcinoma epidermóide apresenta alterações celulares e arquiteturais compatíveis com os critérios de displasia epitelial segundo a OMS em toda a sua extensão e tem como uma de suas características principais a invasão das células neoplásicas de origem epitelial no tecido conjuntivo adjacente (BARNES *et al.*, 2005). Segundo a classificação histológica dos carcinomas epidermóides da OMS, esta doença pode ser graduada como bem diferenciada, ou seja, muito similar ao epitélio de origem, pouco diferenciada, ou seja, uma lesão em que predominam células imaturas, com numerosas mitoses típicas e atípicas, além de mínima ceratinização, fazendo com que, muitas vezes, seja difícil identificar seu tecido de origem ou moderadamente diferenciada, com características entre esses dois extremos (ANNEROTH; HANSEN; SILVERMAN, 1986; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; BARNES *et al.*, 2005). No entanto, essa classificação depende muito da área do tumor observada e do critério individual do patologista e tem valor prognóstico limitado (DE ARAÚJO *et al.*, 1997; BARNES *et al.*, 2005).

Além disso, outros fatores importantes devem ser observados nos carcinomas epidermóides como o padrão de invasão, variando desde superficial e pontual, progredindo para lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e culminando com a formação de ilhas soltas de células neoplásicas (DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WEIJERS *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010), e o estágio de invasão, variando desde carcinoma *in situ* (lesões que apresentam alterações neoplásicas restritas ao epitélio, sem invasão do conjuntivo adjacente e com preservação da lâmina própria) até o carcinoma epidermóide invasivo, que exhibe infiltração dos tecidos adjacentes, inicialmente na lâmina própria, posteriormente na submucosa e finalmente nos tecidos profundos como

osso. Finalmente, pode ser determinado o grau de ceratinização da lesão, sendo considerada altamente ceratinizada quando apresenta 50% das células ceratinizadas, moderadamente ceratinizada quando apresenta 20-50% das células ceratinizadas, pouco ceratinizada aquela com 5-20% das células ceratinizadas e não-ceratinizada aquela que apresenta somente 0-5% das células ceratinizadas (DE ARAÚJO *et al.*, 1997).

A contagem de mitoses também pode ser um importante elemento na determinação da gravidade do carcinoma epidermóide, pois pode determinar a taxa de proliferação de cada lesão (ANNEROTH; HANSEN; SILVERMAN, 1986; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WEIJERS *et al.*, 2009). Todas estas características podem ser correlacionadas com a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS, buscando a definição de um sistema de classificação mais eficiente e uma correlação deste com o prognóstico (DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WEIJERS *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010).

Embora os critérios de determinação das displasias pareçam ser bem definidos, existem dificuldades práticas reais em graduar as displasias epiteliais, pois seu processo de evolução é contínuo, sendo difícil prever com segurança a evolução de todas as displasias epiteliais com base apenas no diagnóstico histopatológico (LOBER; LOBER, 2000; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007). Portanto, faltam critérios morfológicos e biológicos seguros para distinguir entre os diversos graus de displasia nas lesões potencialmente malignizáveis, bem como para distinguir a QA com displasia epitelial intensa, o carcinoma *in situ* e o CEL em fase inicial, dificultando o diagnóstico precoce e prejudicando a busca de um melhor prognóstico (LOBER; LOBER, 2000; KUJAN *et al.*, 2006; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007). Além disso, a literatura diverge sobre quais os critérios analisados são realmente importantes, ou se existe algum critério que indique potencial maior de malignização e como usá-los de forma objetiva (PINDBORG; REIBEL; HOLMSTRUP, 1985; WEIJERS *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010).

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 Objetivos Gerais

Caracterizar os aspectos clínicos dos pacientes portadores de QA e CEL atendidos na Universidade Federal de Santa Catarina e os aspectos histopatológicos das lâminas utilizadas para seu diagnóstico.

1.1.2 Objetivos Específicos

Realizar, a partir de dados de prontuários e fichas de solicitação de exames anatomopatológicos, o levantamento de características clínicas dos pacientes portadores de QA e CEL como idade, etnia, gênero, ocupação profissional, tempo de evolução da lesão, tamanho da lesão, apresentação clínica e localização da lesão.

Correlacionar as características clínicas das QA e CEL entre si.

Avaliar a presença ou ausência dos critérios de displasias epitelial segundo a OMS nas QA. Quando estes estiverem presentes, classificá-los de acordo com a classificação das displasias segundo a OMS e o sistema binário de classificação.

Comparar o sistema de classificação de displasias de acordo com a OMS com o sistema binário de classificação.

Avaliar presença ou ausência das alterações celulares e arquiteturais aceitos como critérios de displasia epitelial segundo a OMS nos CEL.

Avaliar o estágio de invasão, padrão de invasão e grau de ceratinização dos CEL.

Correlacionar as características histopatológicas das QA e CEL entre si.

2. METODOLOGIA

2.1. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina sob os protocolos 078/2008 e 758/2010.

2.2. SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os casos estudados foram selecionados nos arquivos de casos do Laboratório de Patologia Bucal da UFSC (LPB) e do Serviço de Anatomia Patológica da UFSC (SAP-HU), considerados dois serviços de referencia na região da Grande Florianópolis. Todos os pacientes portadores de QA e CEL diagnosticados em ambos os serviços no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2009 foram catalogados. Em seguida, foram analisadas as fichas de solicitação de exame anatomopatológico e os prontuários dos pacientes. Também foram pré-selecionadas as lâminas convenientemente preservadas e, portanto, confiáveis para a análise, como universo inicial da pesquisa.

Todos os pacientes pré-selecionados tinham idade acima de 18 anos e foram atendidos nas clínicas odontológicas da UFSC ou nos diversos ambulatórios do HU/UFSC (espécimes que não cumpriam esses requisitos foram retirados do pré-seleção).

2.3. MÉTODO DE ANÁLISE DO MATERIAL

A partir da análise das fichas e prontuários selecionados foram coletados os seguintes dados dos pacientes: idade, etnia, gênero, ocupação profissional, tempo de evolução da lesão, tamanho da lesão, apresentação clínica e localização da lesão, segundo a ficha 1 (APÊNDICE A).

As lâminas coradas em hematoxilina e eosina (H/E) presentes nos arquivos de ambos os serviços e, portanto, anteriormente utilizadas para o diagnóstico histopatológico, foram analisadas em microscópio óptico Nikon modelo Optphot multiobservador com as ampliações de 40X, 100X e 400X por três observadores (1 Patologista Bucal, 1 Patologista Médico e 1 aluno de pós-graduação em Odontologia) ao mesmo tempo e em consenso. As características observadas eram discutidas, visando a identificação da presença ou ausência dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS, a saber: projeções em forma de gota (Fig. 1A),

alteração da polaridade das células basais (Fig. 1B), estratificação epitelial irregular (Fig. 1C), pérolas de ceratina (Fig. 1D), aumento do número e tamanho dos nucléolos (Fig. 1E), anisonucleose (Fig. 1F), anisocitose (Fig. 1F), hiperchromatismo nuclear (Fig. 2A), proporção núcleo citoplasma alterada (Fig. 2B), pleomorfismo nuclear (Fig. 2C), pleomorfismo celular (Fig. 2C), aumento do tamanho dos núcleos (Fig. 2D), mitoses superficiais anormais (Fig. 3A), número aumentado de figuras mitóticas (Fig. 3B), figuras mitóticas atípicas (Fig. 3C), disceratose (Fig. 3D) (BARNES *et al*, 2005; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007) (APÊNDICE B).

Os casos de QA que exibiam os critérios de displasia epitelial segundo a OMS foram graduados de acordo com a classificação das displasias segundo a OMS (BARNES *et al*, 2005), sendo a displasia leve determinada pela presença de alterações displásicas somente no terço inferior do epitélio, a displasia moderada determinada pela presença de alterações displásicas até o terço médio e a displasia intensa determinada pela presença de alterações displásicas ultrapassando o terço médio (Fig. 4). Se as displasias ocorriam em toda a extensão do epitélio e em quantidade abundante a lesão deixou de ser classificada como QA e foi classificada como carcinoma *in situ*. Para tanto foi utilizada a ficha para classificação das displasias segundo a OMS (APÊNDICE C). Além disso, foi também adotado o sistema binário de classificação (KUJAN *et al*, 2006) em alto risco quando ocorreram 4 ou mais alterações arquiteturais e 5 ou mais alterações citológicas e baixo risco quando ocorreram menos de 4 alterações arquiteturais e menos de 5 alterações citológicas (APÊNDICE D). Posteriormente foi realizada a comparação entre a classificação das displasias segundo a OMS o sistema binário de classificação.

Nos casos de CEL foi avaliada a presença dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS (BARNES *et al*, 2005) complementados por critérios adotados por Neville *et al* (2009) e Warnakulasuriya (2001) a saber: duplicação da camada basal (Fig. 3E) e perda da adesão intercelular (Fig. 3F) (APÊNDICE E). Tal avaliação levou em conta somente as áreas da lesão onde havia a manutenção de revestimento, ou seja, onde as células epiteliais, apesar de neoplásicas, permaneciam recobrando a superfície. Nos casos de lesões ulceradas a análise foi feita nas células neoplásicas presentes na área de borda da ulcera. Tais áreas foram escolhidas para que pudesse ser feita a correlação desta análise com a análise dos casos de QA.

Além disso, foi realizada a classificação histológica dos CEL segundo a OMS (APÊNDICE F) onde o CEL bem diferenciado era

similar ao epitélio de origem, altamente ceratinizado com displasias e invadindo o tecido conjuntivo e o CEL moderadamente diferenciado tinha maior quantidade de pleomorfismo nuclear, atividade mitótica, incluindo mitoses atípicas e menor quantidade de ceratinização. No CEL pouco diferenciado predominavam células imaturas, grande quantidade de mitoses e mínima ceratinização (Fig. 5) (BARNES *et al*, 2005).

O padrão de invasão foi classificado em superficial e pontual, lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e ilhas de células soltas no conjuntivo (Fig. 6) (APÊNDICE G). Foi avaliado também o estágio de invasão, sendo os CEL classificados em *in situ*, infiltrando a lâmina própria, infiltrando a submucosa e infiltração óssea (Fig. 7) (APÊNDICE H). Além disso, o grau de ceratinização foi classificado em altamente ceratinizado (50% das células), moderadamente ceratinizado (20-50% das células), ceratinização mínima (5-20% das células) e ausência de ceratinização (0-5% das células) (Fig. 8) (APÊNDICE I).

Nos casos em que havia mais de uma lâmina utilizada para o diagnóstico, foi avaliada a lâmina mais representativa da lesão. A impossibilidade da avaliação de algum critério ou classificação nos casos levou à variação da amostra na análise correspondente.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em uma planilha do Microsoft Excel 2010 e os softwares utilizados para análise descritiva e inferencial foram o SPSS 17.0, o GraphPad InStat 3.0 e o Arcus.

Para a análise dos resultados clínicos foi utilizado o Teste de Frequência com a função de verificar se entre as frequências observadas neste estudo e as esperadas de acordo com o teste (sendo sempre 50% para cada grupo) na população eram reais ou se ocorreram por acaso.

Para comparação entre as características clínicas e histopatológicas das QA e CEL foram utilizados o Teste de Fischer e o Teste Qui-Quadrado. Ambos os testes fazem uma análise estatística não-paramétrica para verificar a existência de associações entre as variáveis independentes e nominais, sendo que o teste de Fischer foi utilizado somente quando as frequências observadas foram baixas. Quando estes testes não se aplicavam, devido ao baixo número de casos e maior quantidade de grupos, foi utilizado o Teste de Proporções que também avalia a associação entre as variáveis.

Para todos os testes estatísticos o valor $p < 0,05$ foi considerado.

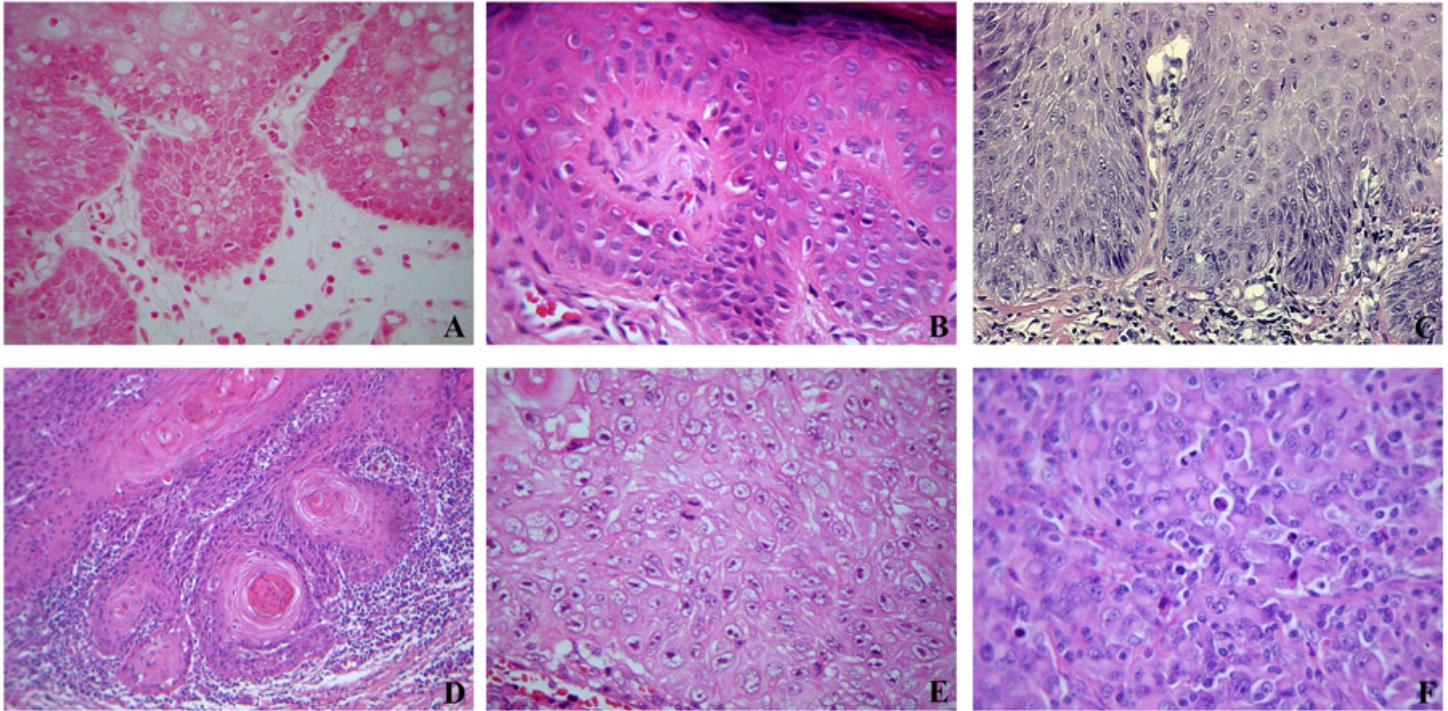


Figura 1. Critérios de displasia epitelial. A- Projeções em forma de gota (100x); B- Alteração da polaridade das células basais (100x); C- Estratificação epitelial irregular (100x); D- Pérolas de ceratina (40x); E- Aumento do número e tamanho dos núcleos (100x); F- Anisocitose e anisonucleose (100x).

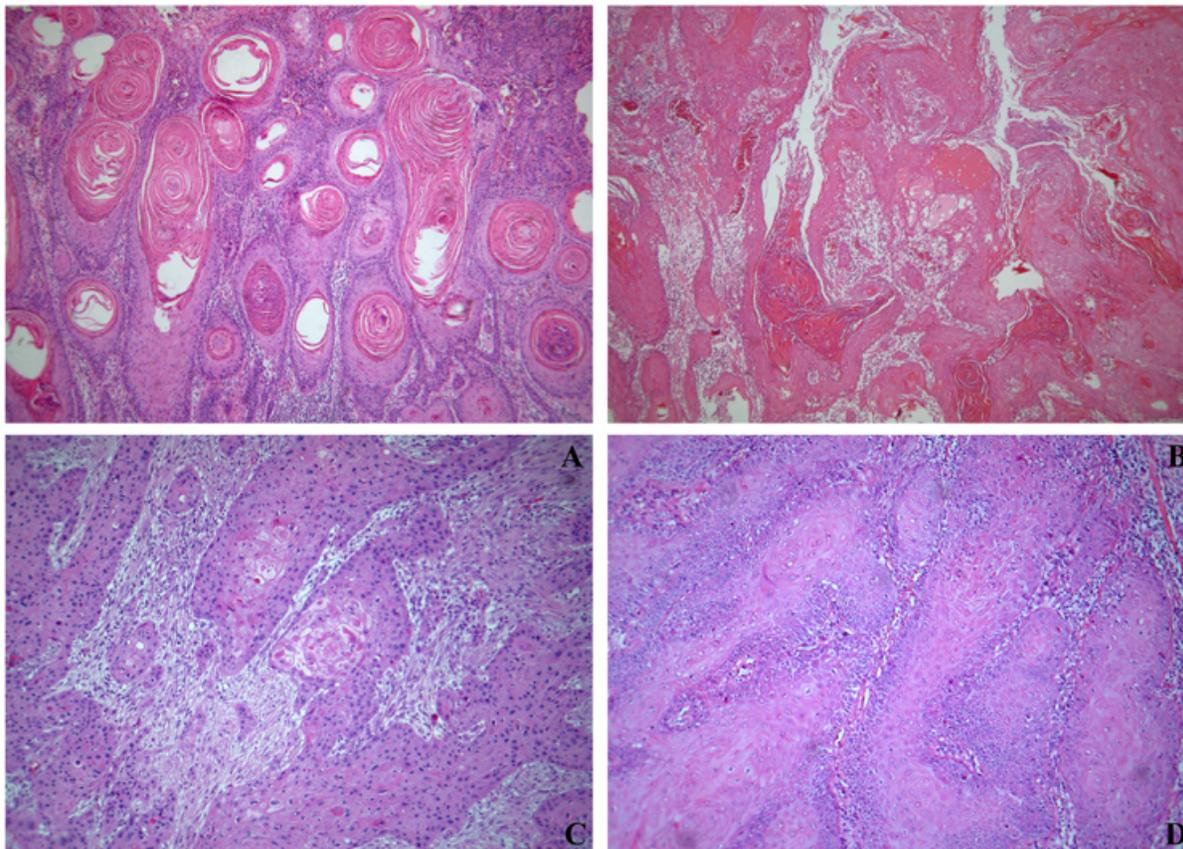


Figura 8. Grau de ceratinização. A- Altamente ceratinizado (40x); B- Moderadamente ceratinizado (40x); C- Ceratinização mínima (40x); D- Ausência de ceratinização (40x).

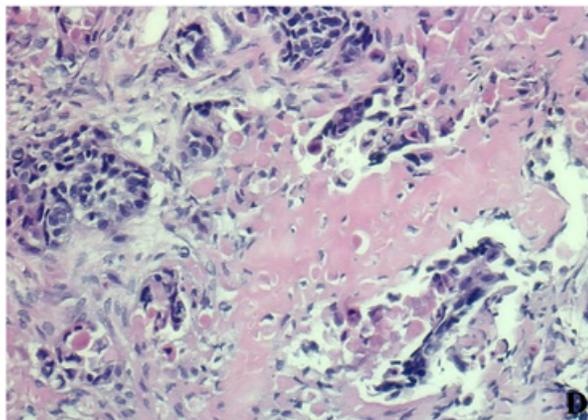
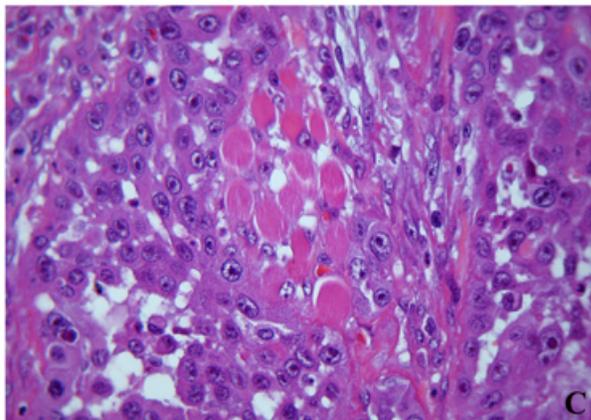
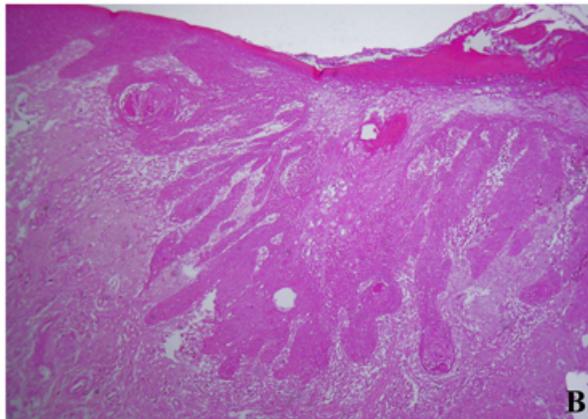
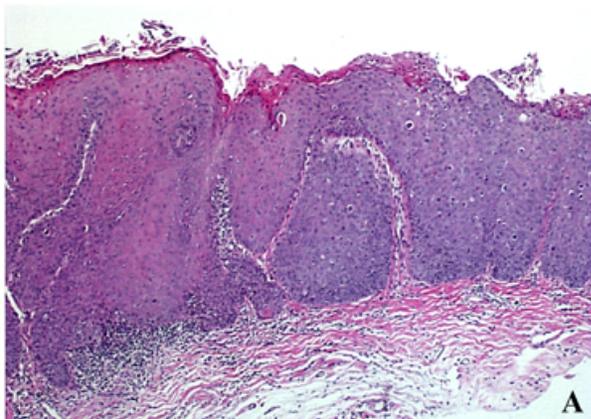


Fig 7. Estágio de invasão. A- *in situ* (40x); B- Lâmina própria (40x); C- Submucosa (400x); D- Infiltração óssea (400x).

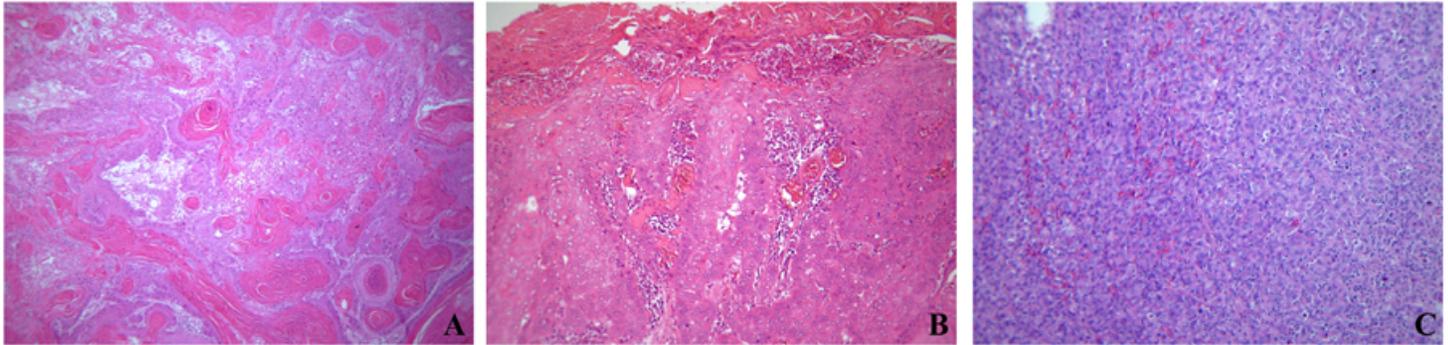


Figura 5. Classificação histológica dos carcinomas epidermóides segundo a OMS. A- Carcinoma bem diferenciado (40x); B- Carcinoma moderadamente diferenciado(40x); C- Carcinoma pouco diferenciado (40x).

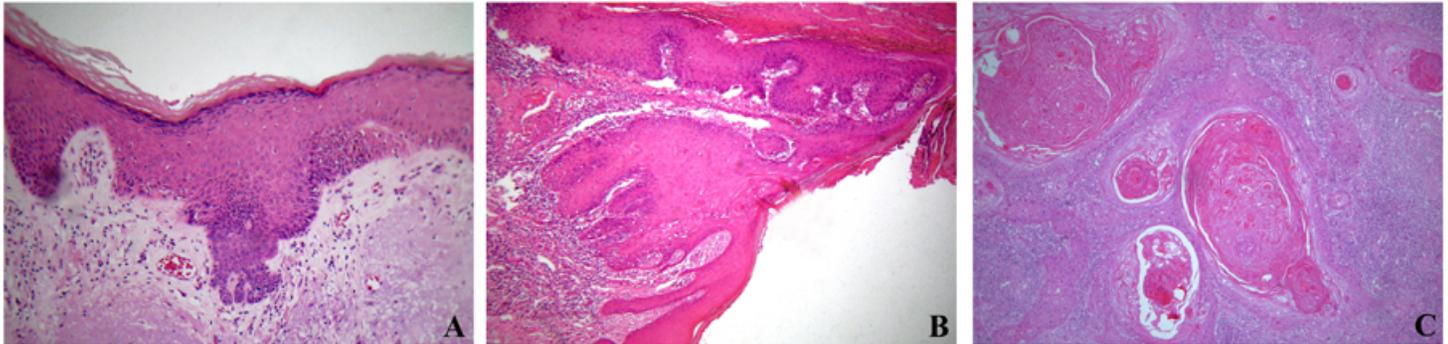


Figura 6. Padrão de invasão. A- Superficial e pontual (40x); B- Lençóis de células unidas ao epitélio de superfície (40x); C- Ilhas de células soltas (40x).

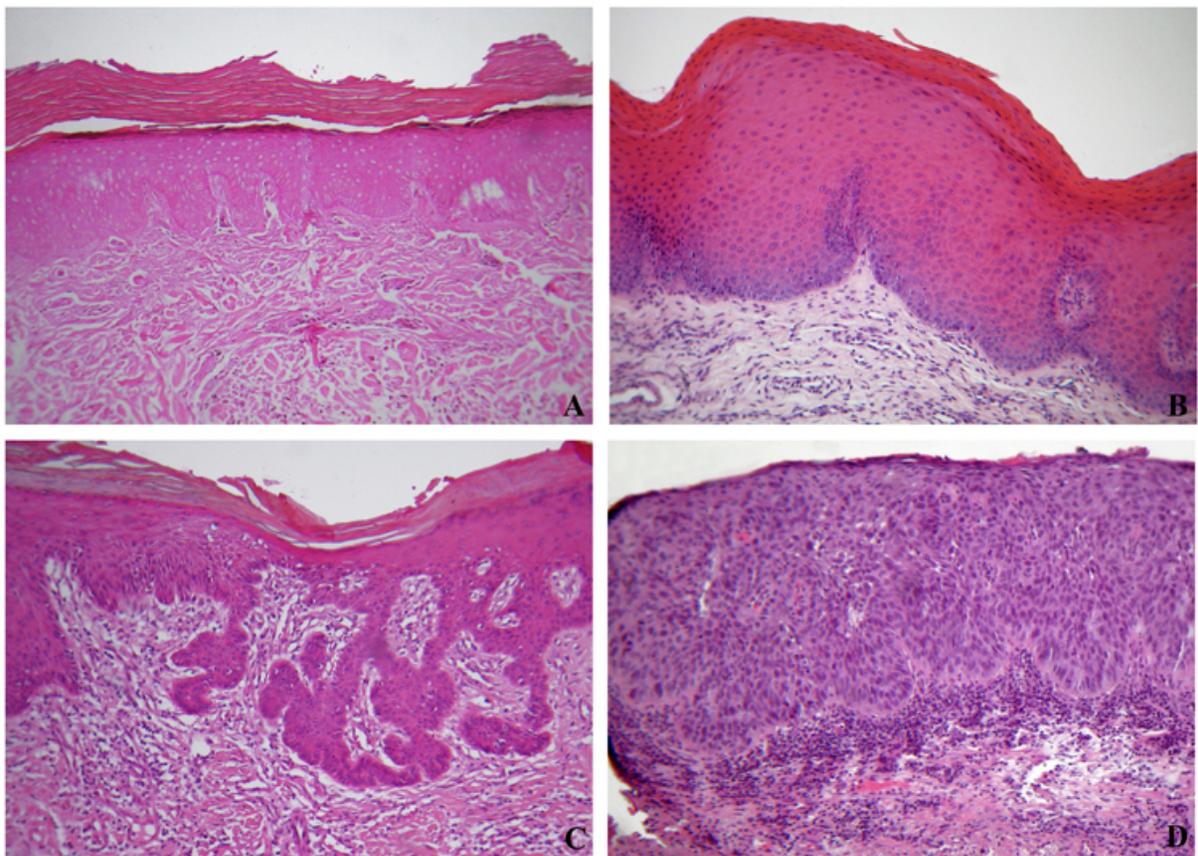


Figura 4. Classificação das displasias epiteliais segundo a OMS. A- Ausência de displasia (40x); B- Displasia leve (40x); C- Displasia moderada (40x); D- Displasia intensa (40x).

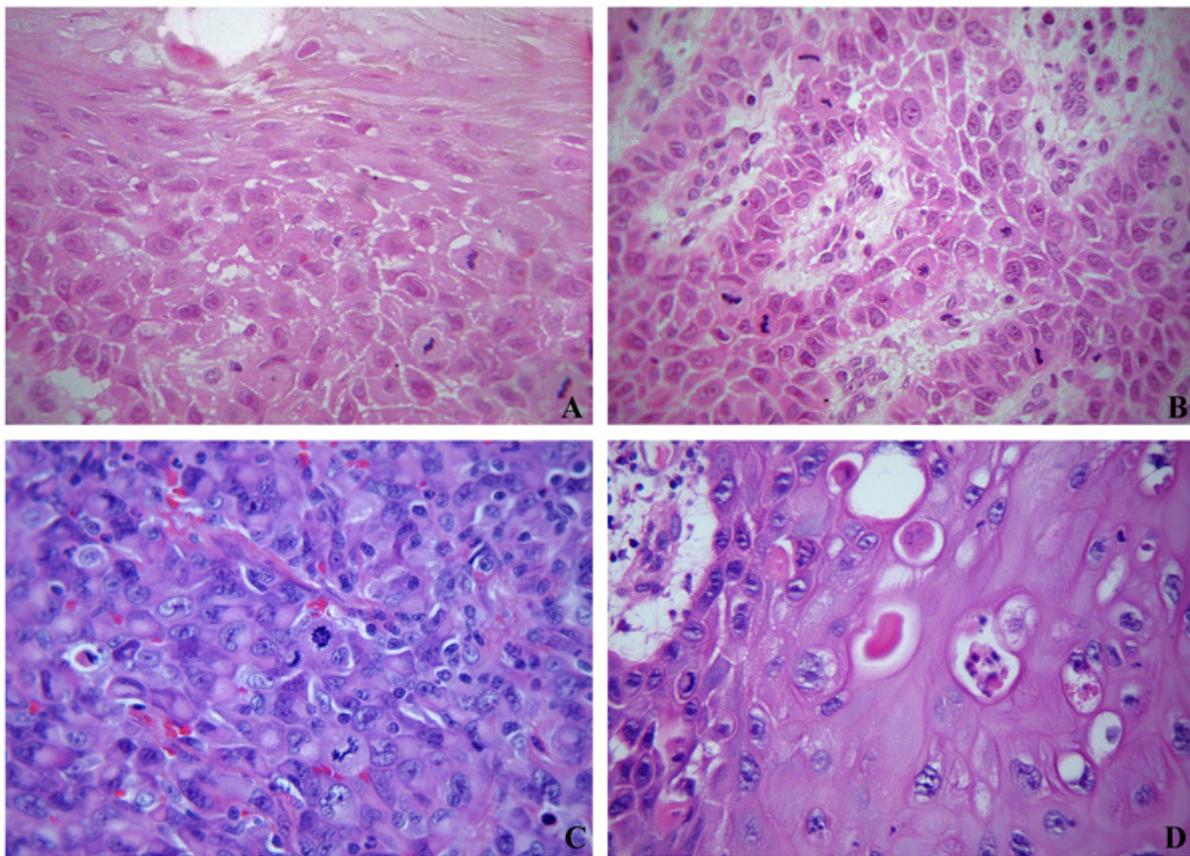


Figura 3. Critérios de displasia epitelial. A- Mitoses superficiais anormais (400x); B- Número aumentado de figuras mitóticas (400x); C- Figuras mitóticas atípicas (400x); D- Disceratose (400x).

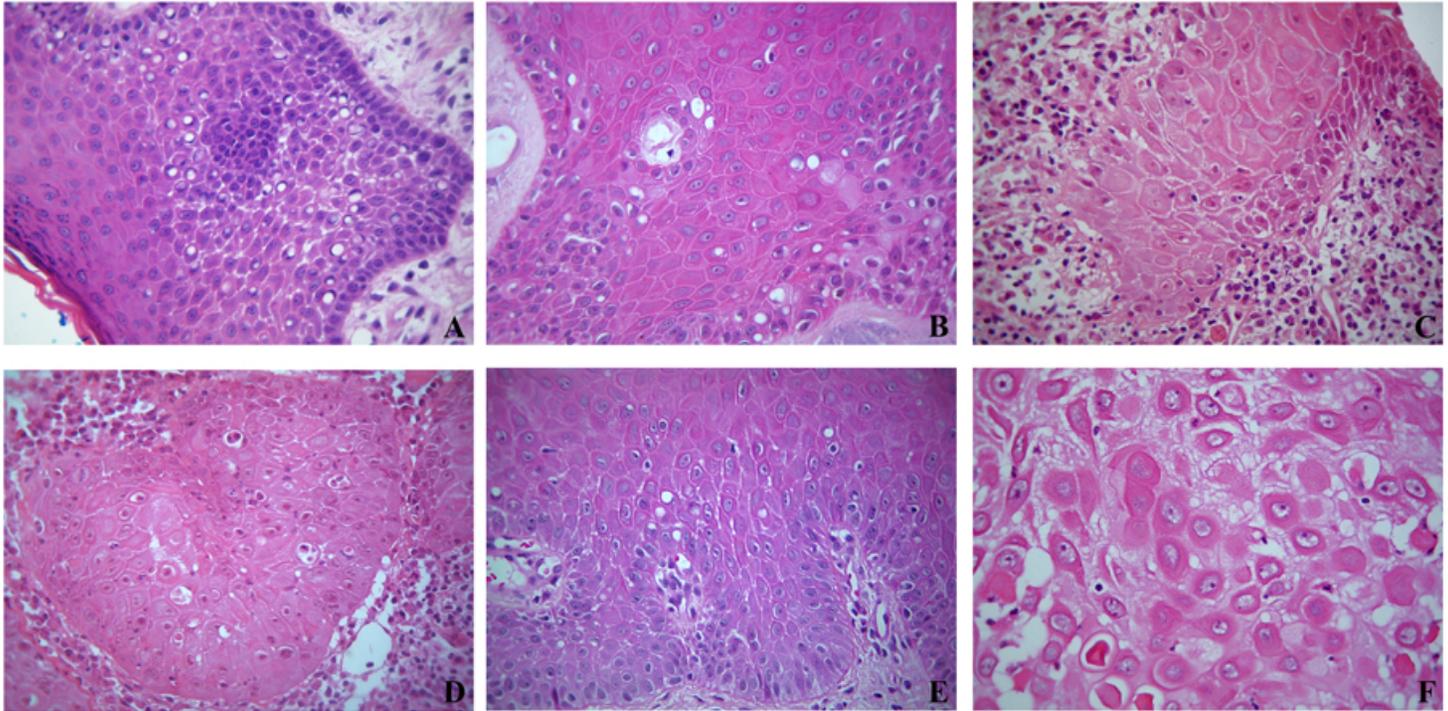


Figura 2. Critérios de displasia epitelial. A- Hiper cromatismo nuclear(100x); B- Proporção núcleo/citoplasma alterada (100x); C- Pleomorfismo nuclear e celular (100x); D- Aumento do tamanho dos núcleos (100x); E- Duplicação da camada basal (100x); F- Perda da adesão intercelular (400x).

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS QA

Foram selecionados 64 casos de pacientes diagnosticados com QA em ambos os serviços supracitados e os valores referentes encontram-se na Tabela 2. Os casos denominados perdidos são casos onde não havia o relato do dado a ser analisado ou onde este não era preciso ou confiável para o trabalho.

Tabela 2. Casos válidos e casos perdidos de QA

Parâmetros	Número de casos (n)	
	Válidos	Perdidos
Idade	56	8
Etnia	58	6
Gênero	58	6
Ocupação profissional	36	28
Tempo de evolução da lesão	22	42
Tamanho da lesão	18	46
Apresentação clínica da Lesão	34	30
Localização da lesão	58	6

A média de idade dos pacientes diagnosticados com QA foi de 50,39 anos ($\pm 14,17$) e mediana de 51 anos. A média do tempo de evolução relatado foi de 37,5 meses ($\pm 35,8$) e mediana de 24 meses, sendo que 63,6% dos casos apresentavam tempo de evolução até 24 meses.

Já a média do tamanho da lesão foi de 11,94mm ($\pm 11,13$) e mediana de 8mm. A apresentação clínica principal da lesão foi de placa em 61,8% dos casos, úlcera em 26,5% e nódulo em 11,8% dos casos. 99% dos pacientes estudados eram de etnia leucoderma (1% feoderma),

69% eram do gênero masculino e 80,6% apresentavam exposição solar ocupacional. 100% das lesões acometiam o lábio inferior.

3.1.1. Frequências dos resultados obtidos e esperados para a QA

Foi realizado também o teste de frequência para a observação da diferença entre a frequência dos resultados obtidos e a frequência dos resultados esperados ($p=0,05$), e os resultados estatisticamente significantes, ou seja, que não ocorreram por acaso encontram-se na tabela 3.

Tabela 3. Teste de Frequência para QA

Parâmetro avaliado	Valor de $p < 0,05$
Idade (menos de 60 anos ou mais de 60 anos)	0,000001
Gênero (masculino ou feminino)	0,004
Ocupação profissional (com ou sem exposição solar)	0,000001
Apresentação clínica da Lesão (placa, úlcera ou nódulo)	0,001

Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas características tempo de evolução e tamanho da lesão (avaliadas a partir da mediana devido ao seu maior nível de confiabilidade em relação à média). No parâmetro etnia, como 99% dos pacientes estudados eram leucodermas, o teste de frequência não é recomendado, assim como no caso da localização da lesão que ocorreu em 100% dos casos. Pode-se dizer, portanto que os pacientes portadores de QA atendidos na UFSC apresentam, em sua maioria, idade menor do que 60 anos, pertencem ao gênero masculino, apresentam ocupação profissional com exposição solar e lesões em forma de placa.

3.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO CEL

Foram selecionados 70 casos de pacientes diagnosticados com CEL em ambos os serviços supracitados e os valores referentes encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Casos válidos e perdidos de CEL

Parâmetros	Número de casos (n)	
	Válidos	Perdidos
Idade	52	18
Etnia	49	21
Gênero	53	17
Ocupação profissional	28	42
Tempo de evolução da lesão	32	38
Tamanho da lesão	27	43
Apresentação clínica da Lesão	33	37
Localização da lesão	43	27

A média de idade dos pacientes diagnosticados com CEL foi de 56,1 anos ($\pm 15,23$) e mediana de 57 anos. A média do tempo de evolução foi de 21,66 meses ($\pm 24,7$) com mediana de 12 meses. Já a média do tamanho da lesão foi de 16,85mm ($\pm 10,27$) e mediana de 15 mm. A apresentação clínica da lesão em 66,7% dos pacientes foi na forma de uma úlcera, em 21,2% nódulo e 12,1% em placa. Em 100% dos casos os CEL ocorreram em lábio inferior. 81,1% dos pacientes incluídos na amostra eram do gênero masculino, 67,9% tinham ocupação profissional com exposição solar e 100% eram de etnia leucoderma.

3.2.1. Frequência dos resultados obtidos e esperados para o CEL

Foi realizado o teste de frequência, no qual se observou a diferença entre a frequência dos resultados obtidos e dos esperados ($p=0,05$). Os casos onde foram observadas diferenças estatisticamente significantes encontram-se na tabela 5.

Tabela 5. Teste de Frequência para CEL

Parâmetro avaliado	Valor de $p < 0,05$
Gênero (masculino/feminino)	0,0001
Apresentação clínica da lesão (placa, úlcera, nódulo)	0,00001

Não foi observada diferença estatística nas seguintes características avaliadas: idade, etnia, ocupação profissional (com ou sem exposição solar), tempo de evolução e tamanho da lesão (avaliadas a partir da mediana devido ao seu maior nível de confiabilidade em relação à média). No parâmetro localização, como 100% dos casos válidos eram em lábio inferior, o teste de frequência não é recomendado.

Pode-se dizer, portanto que os pacientes portadores de CEL atendidos na UFSC são, em sua maioria, do gênero masculino e apresentam lesões em forma de úlcera. No entanto, as demais características não foram conclusivas por meio desse teste, sendo assim descritas pela média da população estudada.

3.3 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DA QA

Do total de 64 casos pré-selecionados, 6 foram excluídos da amostra devido a impossibilidade de análise das características a serem estudadas no material, resultando num total de 58 casos.

Na análise da classificação das displasias de acordo com a OMS 1,7% não apresentavam displasia, 31% apresentavam displasia leve, 53,4% apresentava displasia moderada enquanto 13,8% dos casos apresentavam displasia intensa (tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos critérios de displasia epitelial entre as classes de displasia segundo a OMS

Crítérios de displasia epitelial segundo a OMS	Ausência displasia (n=1)	Displasia leve (n=18)	Displasia moderada (n=31)	Displasia Intensa (n=8)
Projeções em forma de gota	0% a	72,2% a	100% b	87,5% c
Alteração da polaridade das células basais*	100% a	100% a	100% a	100% a
Estratificação epitelial irregular	0% a	89,9% b	96,8% b	100% b
Número aumentado de figuras mitóticas	0% a	22,2% a	35,5% a	75% b
Mitoses superficiais anormais	0% a	11,1% a	6,5% a	25% a
Disqueratose	0% a	55,6% a	71% a	50% a
Pérolas de ceratina	0% a	5,6% a	16,1% a	12,5% a
Aumento do tamanho dos núcleos	0% a	22,2% a	77,4% b	75% b
Pleomorfismo nuclear	0% a	66,7% a	96,8% b	100% b
Pleomorfismo celular	0% a	22,2% a	74,2% b	100% b
Anisonucleose	0% a	66,7% a	96,8% b	100% b
Anisocitose	0% a	50% a	90,3% b	100% b
Proporção núcleo citoplasma alterada	0% a	44,4% a	48,4% a	100% b
Figuras mitóticas atípicas	0% a	11,1% a	19,4% a	25% a
Aumento do número e do tamanho dos nucléolos	0% a	88,9% a	96,8% a	100% a
Hipercromatismo nuclear	0% a	50% a	93,5% b	100% b

Nota: Letras iguais entre os grupos significam que não houve diferença estatística entre ambos enquanto letras diferentes demonstram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no Teste de Proporções. As comparações foram realizadas entre os grupos para cada critério específico.

Já na análise segundo o sistema binário de classificação 36,2% das lesões foram classificadas como baixo risco e 63,8% como alto risco (tabela 7).

Tabela 7. Distribuição dos critérios de displasia epitelial entre as classes sistema binário de classificação

Crítérios de displasia epitelial segundo a OMS	Baixo risco (n =21)	Alto risco (n=37)
Projeções em forma de gota	71,42% a	97,29% b
Alteração da polaridade das células basais	100%	100%
Estratificação epitelial irregular	80,95% a	100% b
Número aumentado de figuras mitóticas	14,28% a	51,35% b
Mitoses superficiais anormais	9,52% a	10,81% a
Disceratose	28,57% a	81,08% b
Pérolas de ceratina	4,76% a	16,21% a
Aumento do tamanho dos núcleos	28,57% a	75,67% b
Pleomorfismo nuclear	61,90% a	100% b
Pleomorfismo celular	38,09% a	72,97% b
Anisonucleose	66,66% a	100% b
Anisocitose	52,38% a	91,89% b

(Continua)

Crítérios de displasia epitelial segundo a OMS	Baixo risco (n =21)	Alto risco (n=37)
Proporção núcleo citoplasma alterada	52,38% a	56,75% a
Figuras mitóticas atípicas	9,52% a	21,62% a
Aumento do número e do tamanho dos nucléolos	85,71% a	97,29% a
Hipercromatismo nuclear	57,14% a	91,89% b

(Conclusão)

Nota: Letras iguais entre os grupos significam que não houve diferença estatística entre ambos enquanto letras diferentes demonstram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no Teste de Proporções. As comparações foram realizadas entre os grupos para cada critério específico.

Na comparação entre ambos os sistemas de classificação 87,5% das displasias intensas, 77,4% das displasias moderadas e 33% das displasias leves foram classificadas como alto risco enquanto apenas 12,5% das displasias intensas, 22,6% das displasias moderadas, e 66,7% das displasias leves foram classificadas como baixo risco.

Dessa forma sugere-se aqui que o sistema binário de classificação seja compatível com a classificação de displasias segundo a OMS, ou seja, que a maioria das lesões poderia ser graduada em níveis semelhantes, a saber: lesões classificadas como alto risco são em sua grande maioria aquelas classificadas como displasias moderadas e intensas, enquanto as lesões classificadas como baixo risco são em sua grande maioria displasias leves. No entanto o sistema binário de classificação seria mais apropriado, pois apresenta critérios mais definidos para classificação.

3.3.1 Correlação das características clínicas e histopatológicas

Foi realizado teste de Fischer para avaliar possível a correlação entre características clínicas estudadas e a classificação das displasias segundo a OMS, porém não foram encontradas associações nas seguintes categorias: idade ($p=0,44$), tempo de evolução ($p=0,65$), tamanho da lesão ($p=0,66$), gênero ($p=0,67$) e apresentação clínica da lesão ($p=0,35$), o que sugere que o grau de displasia independe dessas

características clínicas na população estudada. Não foi utilizado teste de Fischer para as outras características clínicas, pois o mesmo é indicado apenas para variáveis não paramétricas nominais, sendo necessário que a amostra seja mínima, porém não pode alcançar 100% dos casos.

3.3.2 Correlação dos critérios de displasias epiteliais segundo a OMS com o sistema de classificação binário

Posteriormente, foi realizada a comparação dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS com o sistema de classificação binária, onde observou-se que os critérios: projeções em forma de gota ($p=0,0071$), anisocitose ($p=0,009$), anisonucleose ($p=0,0004$), aumento do tamanho dos núcleos ($p=0,0008$), disceratose ($p=0,0002$), pleomorfismo nuclear ($p=0,0001$), pleomorfismo celular ($p=0,0127$), hiper cromatismo nuclear ($p=0,0049$), número aumentado de figuras mitóticas ($p=0,0057$) e estratificação epitelial irregular ($p=0,0141$) foram estatisticamente significantes, ou seja, a presença desses critérios tende a ser maior nas lesões classificadas como alto risco.

Já os critérios proporção núcleo/citoplasma alterado, figuras mitóticas atípicas, mitoses superficiais anormais, aumento do número e do tamanho dos nucléolos e pérolas de ceratina não foram estatisticamente significantes. A polaridade alterada das células basais não pôde ser analisada, pois foi constante, ocorrendo em 100% dos casos. Esta é uma característica presente em todos os casos, portanto não é indicada para auxiliar na classificação das displasias.

Quando foram comparados o sistema binário de classificação e a classificação das displasias segundo a OMS, observou-se que houve diferença estatística apenas entre a displasia leve e a moderada ($p=0,0023$). Este resultado corrobora com os resultados obtidos por meio da frequência, em que as lesões classificadas como alto risco são em sua grande maioria aquelas classificadas como displasias moderadas e intensas, enquanto as lesões classificadas como baixo risco são em sua grande maioria displasias leves.

3.3.3 Correlação dos critérios de displasias epiteliais segundo a OMS com a classificação de displasias segundo a OMS

Realizando o teste de proporções entre os critérios de displasia epitelial segundo a OMS e a classificação das displasias segundo a OMS (Tabela 6) observou-se que entre a ausência de displasia e displasia leve não houve diferença estatística da presença do critério projeções em

forma de gota. Porém quando se analisou a presença deste critério entre displasia leve e moderada observou-se resultado estatisticamente significativo ($p=0,0020$). Também se observou diferença estatística da presença deste critério entre displasia moderada e intensa ($p=0,0461$). Isso demonstra que a ausência de displasias e a displasia leve são similares quanto à presença de projeções em forma de gota, enquanto a displasia leve, a moderada e a intensa tem diferença significativa quanto à presença deste critério, havendo um aumento da mesma na transição displasia leve para moderada e uma redução na transição da moderada para a intensa.

Na análise da presença do critério número aumentado de figuras mitóticas só se observou resultado estatisticamente significativo na comparação entre a displasia moderada e intensa ($p=0,0445$), ou seja, a presença de figuras mitóticas é similar entre os casos classificados como ausência displasia, displasia leve e moderada, sofrendo incremento significativo apenas na displasia intensa. Dessa forma, este critério pode ser um importante indicativo de gravidade da lesão. No entanto, quando se comparou a presença de mitoses superficiais anormais, não houve diferença estatística entre nenhuma das displasias.

Quando foi comparada a presença de áreas de estratificação epitelial irregular entre as classes ausência de displasia e displasia leve houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,0177$), enquanto na comparação entre as outras classes, onde este critério foi observado com alta frequência não houve diferença estatística. Este dado sugere que a presença de áreas de estratificação epitelial irregular possa ser um parâmetro útil na caracterização precoce da presença ou ausência de displasia epitelial.

Na análise da presença do critério proporção núcleo/citoplasma alterada observou-se diferença estatística apenas entre a displasia moderada e intensa ($p=0,0081$). A presença deste critério é similar entre a displasia leve e moderada e pode ser um indicativo de gravidade da lesão, pois está presente em 100% das displasias intensas.

Não se observaram diferenças estatísticas entre as displasias quando se avaliou a presença dos critérios: aumento do número e tamanho dos nucléolos, figuras mitóticas atípicas, disqueratose e pérolas de ceratina. Diante de tal uniformidade de distribuição destes critérios entre as classes de displasias, sugere-se que eles sejam critérios decisivos para a classificação de displasia. A polaridade alterada das células basais não pôde ser analisada, pois foi constante, ocorrendo em 100% dos casos.

Quando foi avaliada a presença dos critérios aumento do tamanho dos núcleos e pleomorfismo nuclear, o resultado foi estatisticamente significativo entre a displasia leve e moderada para ambos ($p=0,0002$ e $p=0,0037$ respectivamente), enquanto na comparação entre outros grupos não houve diferença estatística, ou seja, a presença de ambos os critérios pode ser relevante para diferenciar as displasias leves das displasias moderadas e intensas. Resultados semelhantes, ou seja, diferença estatisticamente significativa somente entre a displasia leve e moderada, foram obtidos na avaliação da presença dos critérios pleomorfismo celular ($p=0,0004$), anisonucleose ($p=0,0037$), anisocitose ($p=0,0016$) e hiper cromatismo nuclear ($p=0,0004$). Portanto, estes critérios também podem ser considerados relevantes na diferenciação entre displasia leve e moderada. Tais resultados demonstram que as classes displasia moderada e displasia intensa são muito similares entre si quanto à presença e frequência de diversos critérios, diferindo de forma marcante das classes ausência de displasia e displasia leve.

3.4 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DO CEL.

Analisou-se um total de 70 casos de CEL. No entanto, devido a limitações inerentes ao estudo de lâminas histológicas de arquivo, alguns dos dados estudados não estavam presentes em todos os casos, levando a variação no número total de casos em cada uma das análises.

Na classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS, dentre os 68 casos estudados, 4,4% apresentaram-se como carcinoma *in situ*, 19,1% CEL bem diferenciados, 47,1% CEL moderadamente diferenciado e 29,4% CEL pouco diferenciados, sendo que 80,1% dos casos estudados eram oriundos de remoções cirúrgicas totais da lesão.

Na avaliação do padrão de invasão, dentre os 67 casos selecionados, observou-se os seguintes resultados: 6% dos casos apresentavam invasão superficial e pontual, 11,9% apresentavam lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e 82,1% dos casos apresentavam ilhas de células soltas em meio ao conjuntivo. Ressalta-se que os casos de carcinoma *in situ* foram excluídos dessa avaliação. Já no estudo do estágio de invasão, entre os 60 casos selecionados (oriundos de remoções cirúrgicas totais da lesão), observou-se que 3,3% dos casos eram carcinomas *in situ*, 21,7% já haviam invadido lâmina própria, 73,3% invadiam submucosa e apenas 1,7% apresentavam infiltração óssea.

Já na avaliação do grau de ceratinização foram selecionados 67 casos e em 13,4% dos casos observou-se ausência de ceratinização,

25,4% apresentavam ceratinização mínima, 44,8% eram moderadamente ceratinizados e 16,4% das lesões eram altamente ceratinizados.

A distribuição dos critérios de displasia segundo a OMS nas áreas de CEL que apresentavam-se revestindo a superfície ou nas áreas de borda da ulcera pode ser observada na Tabela 8.

Tabela 8. Porcentagem dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS na classificação do CEL

Crítérios de displasia epitelial segundo a OMS	Carcinoma <i>in situ</i> (n=3)	CEL bem diferenciado (n=13)	CEL moderadamente diferenciado (n=32)	CEL pouco diferenciado (n=20)
Projeções em forma de gota	100%	100%	100%	100%
Alteração da polaridade das células basais	100%	100%	100%	100%
Duplicação da camada basal*	100%	100%	100%	100%
Estratificação epitelial irregular	100%	100%	100%	100%
Perda da adesão intercelular*	33,3% a	7,7% a	28,1% a	10% a
Número aumentado de figuras mitóticas	33,3% a	76,9% a	96,9% b	90% b

(continua)

Crítérios de displasia epitelial segundo a OMS	Carcinoma <i>in situ</i> (n=3)	CEL bem diferenciado (n=13)	CEL moderadamente diferenciado (n=32)	CEL pouco diferenciado (n=20)
Mitoses superficiais anormais	33,3% a	25% a	54,8% a	75% a
Disceratose	33,3% a	92,3% b	100% b	85% b
Pérolas de ceratina	33,3% a	92,3% b	90,6% b	55% c
Aumento do tamanho dos núcleos	100% a	61,5% a	93,8% b	80% b
Pleomorfismo nuclear	100% a	75,9% a	93,8% a	80% a
Pleomorfismo celular	66,7% a	76,9% a	90,6% a	85% a
Anisonucleose	100% a	92,3% a	100% a	95% a
Anisocitose	100% a	76,9% a	93,8% a	85% a
Proporção núcleo citoplasma alterada	83,8% a	76,9% a	90,6% a	80% a
Figuras mitóticas atípicas	66,7% a	69,2% a	81,3% a	100% b
Aumento do número e do tamanho dos nucléolos	100%	100%	100%	100%
Hipercromatismo nuclear	100% a	92,3% a	90,3% a	90% a

*Warnakulasuriya (2001)

(conclusão)

Nota: Letras iguais entre os grupos significa que não houve diferença estatística entre ambos enquanto letras diferentes demonstram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no Teste de Proporções. As comparações foram realizadas entre os grupos para cada critério específico.

3.4.1 Teste de Proporções

3.4.1.1 Comparação entre os critérios de displasia epitelial segundo a OMS e a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS.

Observou-se que não houve diferença estatística entre os grupos CEL bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado quando se avaliou a presença de perda da adesão intercelular, mitoses superficiais anormais, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, anisonucleose, anisocitose, proporção núcleo/citoplasma alterada, hiper cromatismo nuclear. Dessa forma, como a frequência de tais critérios foi similar em todas as classes, estes não devem ser indicados para uso na diferenciação entre os CEL. Tal comparação não foi realizada com os critérios que ocorreram em 100% dos casos de CEL, a saber: projeções em forma de gota, alteração da polaridade das células basais, duplicação da camada basal, estratificação epitelial irregular e aumento do número e tamanho dos nucléolos, pois estes não auxiliam na diferenciação da lesão.

Quando se comparou a presença de disqueratose entre o carcinoma *in situ* e o CEL invasivo bem diferenciado houve diferença estatística significativa ($p=0,0183$). Tal diferença estatística não foi observada na comparação entre os grupos: bem diferenciado e moderadamente diferenciado e grupos moderadamente diferenciado e pouco diferenciado. Portanto, a presença de disqueratose é similar nos CEL invasivos, mas é significativamente menor no carcinoma *in situ*.

Na comparação do critério presença de pérolas de ceratina observou-se diferença entre o carcinoma *in situ* e o bem diferenciado ($p=0,0183$) e entre o CEL pouco diferenciado e o CEL moderadamente diferenciado ($p=0,0030$). Quando se comparou o CEL moderadamente diferenciado com o CEL bem diferenciado não houve diferença estatística. Portanto, observou-se uma tendência de aumento da presença de pérolas de ceratina em CEL bem e moderadamente diferenciados.

Foi observada significância estatística quando foi comparada a presença dos critérios: aumento do tamanho dos núcleos ($p=0,0069$) e número aumentado de figuras mitóticas ($p=0,0330$) entre o CEL bem diferenciado com o CEL moderadamente diferenciado. Quando se

comparou os outros grupos não houve diferença estatística, portanto, tais critérios poderiam ser utilizados para auxiliar na diferenciação entre o CEL moderadamente e bem diferenciado.

A presença de mitoses atípicas foi mais observada no CEL pouco diferenciado em comparação com o CEL moderadamente diferenciado ($p=0,0395$). Quando se comparou os outros grupos não houve diferença estatística.

3.4.1.2 Comparação entre o estágio de invasão do CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a da OMS.

Não foi possível realizar análise estatística para comparação entre os estágios de invasão do CEL e os critérios projeções em forma de gota, alteração da polaridade das células basais, duplicação da camada basal, estratificação epitelial irregular e aumento do número do tamanho dos nucléolos, pois os mesmos ocorreram em 100% dos casos.

Não houve diferença estatística significativa entre os diversos estágios de invasão nos critérios: perda da adesão intercelular, mitoses superficiais anormais, aumento do tamanho dos núcleos, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, anisonucleose, anisocitose, proporção núcleo/citoplasma alterado e figuras mitóticas atípicas. A frequência desses critérios é similar independentemente do estágio de invasão.

A presença de disqueratose foi estatisticamente significativa entre os grupos *in situ* e invasão em lâmina própria ($p=0,0317$) e invasão em lâmina própria e invasão em submucosa ($p=0,0011$). Não foi possível realizar a análise estatística entre submucosa e infiltração óssea, pois em 100% dos casos houve a presença de disqueratose. Portanto, a disqueratose predominou nos CEL em já ocorrer a invasão, aumentando de acordo com o avanço da invasão. A presença de pérolas de ceratina ($p=0,0052$) e hiperchromatismo nuclear ($p=0,0076$) foi estatisticamente significativa somente quando se comparou os grupos invasão em lâmina própria e invasão em submucosa, sendo que ambos ocorreram com maior frequência nos CEL que invadiam submucosa.

A avaliação da presença de número aumentado de figuras mitóticas foi estatisticamente significativa somente quando se comparou os grupos *in situ* e invasão em lâmina própria ($p=0,0024$). Nos grupos em que já havia invasão o aumento no número de figuras mitóticas foi uma constante. No entanto, ressalta-se que foi observada somente a presença ou ausência deste critério, sem quantificação do mesmo em cada caso.

A análise dos dados relacionados ao grupo dos CEL com infiltração óssea não demonstrou diferença estatística com os outros grupos, pois havia apenas um caso, sendo necessário aumentar a amostra para análise mais confiável.

3.4.1.3 Comparação entre o padrão de invasão do CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a OMS.

A presença dos critérios projeções em forma de gota, alteração da polaridade das células basais, duplicação da camada basal, estratificação epitelial irregular e aumento do número e tamanho dos nucléolos ocorreu em 100% dos casos, portanto, não foi possível realizar análise estatística comparativa entre os grupos.

Não houve diferença estatística significativa na presença dos critérios: mitoses superficiais anormais, aumento do tamanho dos núcleos, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, anisocitose, proporção núcleo/citoplasma alterado, figuras mitóticas atípicas, hiperchromatismo nuclear e número aumentado de figuras mitóticas nos diferentes padrões de invasão do carcinoma epidermóide, portanto esses critérios não devem interferir no padrão de invasão do CEL.

A presença do critério perda da adesão intercelular foi estatisticamente significativa na comparação entre o padrão de invasão superficial e pontual e o padrão lençóis de células unidas ao epitélio de superfície ($p=0,0285$). Já na comparação entre o padrão lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e o padrão de ilhas de células soltas não houve diferença estatística. Tal resultado sugere que a perda de adesão intercelular possa ser um fenômeno importante na transição de um padrão de invasão superficial e pontual para um padrão mais avançado.

A presença de diskeratose ($p=0,0002$) e pérolas de ceratina ($p=0,0047$) mostrou diferença estatística entre o padrão de lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e o padrão ilhas de células soltas, sendo a presença de pérolas de ceratina e diskeratose significativamente maior no padrão de invasão do tipo ilhas de células soltas.

Não foi possível comparar a presença de anisonucleose entre os tipos invasão superficial e pontual e lençóis de células unidas ao epitélio de superfície, pois se observou a presença do mesmo em 100% dos casos. Quando a comparação foi entre os tipos lençóis de células unidas ao epitélio de superfície e ilhas soltas não houve significância. O aumento do tamanho dos núcleos também apresentou resultados não significantes em todas as comparações. Portanto, a presença de

anisonucleose e aumento do tamanho dos núcleos ocorrem em proporção similar independente do padrão de invasão.

3.4.1.4 Comparação entre o grau de ceratinização dos CEL e os critérios de displasia epitelial segundo a OMS.

Não foi possível realizar análise estatística entre os diversos graus de ceratinização e os critérios projeções em forma de gota, alteração da polaridade das células basais, duplicação da camada basal, estratificação epitelial irregular e aumento do número do tamanho dos nucléolos, pois os mesmos ocorreram em 100% dos casos.

Não houve significância estatística quando se avaliou a presença dos critérios perda da adesão intercelular, mitoses superficiais anormais, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, anisonucleose, anisocitose, proporção núcleo/citoplasma alterado e hiperromatismo nuclear. A frequência desses critérios foi similar independente do grau de ceratinização.

Não foi possível comparar a presença de disqueratose entre os grupos altamente ceratinizado, moderadamente ceratinizado e ceratinização mínima, pois se observou a presença de disqueratose em 100% dos casos. No entanto, quando foi comparada a presença da disqueratose entre os grupos de ceratinização mínima e ausência de ceratinização houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,0006$), demonstrando que a presença de disqueratose caracterizaria a transição do CEL sem ceratinização para o CEL ceratinizado, independentemente do grau de ceratinização.

Na avaliação da presença de pérolas de ceratina observou-se significância estatística somente na comparação entre os grupos moderadamente ceratinizado e ceratinização mínima ($p=0,0100$) e ceratinização mínima e ausência de ceratinização ($p=0,0039$). Observou-se, portanto, que a presença de pérolas de ceratina é proporcional ao grau de ceratinização pelo menos até a fase de CEL moderadamente ceratinizado.

Na análise da presença de figuras mitóticas atípicas, somente entre os grupos mínima ceratinização e ausência de ceratinização houve diferença estatística ($p=0,0114$), sendo que a presença de figuras mitóticas atípicas foi maior nos grupos com ceratinização do que no grupo com ausência de ceratinização.

Na comparação da presença do critério aumento do número de figuras mitóticas entre grupos altamente ceratinizado e moderadamente ceratinizado houve diferença estatística ($p=0,0221$). Na comparação

entre os grupos moderadamente ceratinizado e mínima ceratinização e entre os grupos mínima ceratinização e ausência de ceratinização não houve diferença estatística. Diferentemente da presença de figuras mitóticas atípicas, o aumento da presença de figuras de mitoses mostrou-se menor apenas no grupo altamente ceratinizado, enquanto nos outros se mostrou similar.

3.4.2 Teste Qui-quadrado

3.4.2.1 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o estágio de invasão.

Foi observada diferença estatística na comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o estágio de invasão ($p=0,000001$).

Entre os carcinomas pouco diferenciados 38,9% apresentavam invasão em lâmina própria e 61,1% em submucosa. Já entre os carcinomas moderadamente diferenciados, 17,9% apresentavam invasão em lâmina própria e 82,10% em submucosa. Os carcinomas bem diferenciados invadiam lâmina própria em 9,1% dos casos e submucosa em 90,9% dos casos.

Esses dados indicam que há uma associação significativa entre o grau de diferenciação do tumor e o seu estágio de invasão na amostra estudada, mais especificamente, quanto mais diferenciado o carcinoma, maior seu estágio de invasão.

3.4.2.2 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o padrão de invasão.

Não foi observada diferença estatística na comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o padrão de invasão ($p=0,094$).

Entre os carcinomas pouco diferenciados 10% tinham invasão superficial e pontual, 20% lençóis de células unidas à superfície e 70% ilhas de células soltas no tecido conjuntivo. Entre os carcinomas moderadamente diferenciados 3,1% tinham invasão superficial e pontual, 9,4% lençóis de células unidas a superfície e 87,5% ilhas de células soltas no tecido conjuntivo. E entre os carcinomas bem diferenciados 7,7% apresentavam lençóis de células unidas à superfície e 92,3% ilhas de células soltas no tecido conjuntivo.

Portanto, observou-se que o padrão de invasão não tem relação com a classificação de diferenciação da OMS. Entretanto, a observação dos números absolutos sugere uma tendência de maior invasão em CEL mais diferenciados.

3.4.2.3 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o grau de ceratinização.

Foi observada diferença estatística entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e o grau de ceratinização ($p=0,0001$). Dentre os CEL pouco diferenciados 70% tinham ceratinização mínima e 30% sem ceratinização. Dentre os CEL moderadamente diferenciados 3,1% eram CEL altamente ceratinizados, 84,4% CEL moderadamente ceratinizados, 9,4% CEL com ceratinização mínima e 3,10% CEL de ceratinização ausente. Finalmente, dentre os CEL bem diferenciados 76,9% eram altamente ceratinizados, 15,4% moderadamente ceratinizados, e 7,7% ceratinização ausente. Portanto, quanto mais diferenciado o CEL maior a taxa de ceratinização. Conclui-se que há uma associação significativa entre a classificação de diferenciação do tumor e o grau de ceratinização.

3.4.2.4 Comparação entre a classificação da diferenciação dos CEL segundo a OMS e a apresentação clínica da lesão, o tempo de evolução da lesão, a idade e o tamanho da lesão.

Não houve resultado estatisticamente significativo na comparação entre a diferenciação histológica do CEL e a sua apresentação clínica ($p=0,222$), seu tempo de evolução ($p=0,83$), idade do paciente portador ($p=0,136$) e o tamanho da lesão ($p=0,135$). Portanto o grau de diferenciação do CEL independe de seu aspecto clínico da lesão, do tempo de evolução, do tamanho da lesão e a idade do paciente na amostra estudada.

4. DISCUSSÃO

A QA é uma doença potencialmente malignizável, ou seja, com risco iminente de transformação em CEL (KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; MARTÍNEZ *et al.*, 2005; CURY *et al.*, 2007). Ambas as doenças acometem um perfil semelhante de pacientes, ou seja, pacientes do gênero masculino, etnia leucoderma, na faixa etária de sexta a sétima décadas de vida e expostos cronicamente à radiação UV (KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008). Clinicamente, ambas as doenças apresentam características comuns como atrofia e ressecamento da semimucosa labial, escurecimento ou perda de nitidez da linha mucocutânea, áreas hiperkeratóticas, descamação e até a formação de áreas ulceradas, e isso, muitas vezes, dificulta a diferenciação clínica (CATALDO; DOKU, 1981; KAUGARS *et al.*, 1999; LOBER; LOBER, 2000; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007; CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008).

Diante de tal dificuldade, recomenda-se a análise histopatológica para a diferenciação definitiva entre ambas as lesões. No entanto, a QA pode exibir diversos graus de displasia epitelial e dependendo da gravidade já pode ser classificada não mais como QA, mas como carcinoma *in situ* ou CEL (BARNES *et al.*, 2005). Pode-se, portanto, observar que a fronteira entre uma QA de aspectos clínicos e histopatológicos graves e um CEL é uma linha muito tênue. Assim sendo, o estudo dos aspectos clínicos comuns a ambas as doenças numa determinada população e a busca pelos aspectos histopatológicos, principalmente os critérios de displasia epitelial segundo a OMS, mais frequentes em ambas as doenças pode melhorar o conhecimento dos profissionais de saúde e facilitar o processo de diagnóstico clínico e histopatológico.

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os dados clínicos dos pacientes incluídos nessa pesquisa foram obtidos por meio da análise dos prontuários de saúde do paciente e fichas de solicitação de exame anatomopatológico. Tais documentos foram preenchidos por médicos e cirurgiões dentistas durante a

investigação diagnóstica e, portanto, devem constituir fontes de dados confiáveis. A maioria das características clínicas estudadas foi condizente com os dados encontrados na literatura e serão discutidas a seguir.

Tanto os casos de QA quanto os casos de CEL estudados acometiam predominantemente pacientes do gênero masculino e as lesões estavam situadas em lábio inferior que, devido à sua anatomia, está mais exposto à radiação UV (ABREU *et al.*, 2006). Tal perfil é semelhante ao relatado pela literatura para os pacientes portadores de ambas as doenças (KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; ABREU *et al.*, 2006). Um dos fatores que pode justificar a maior prevalência de ambas as doenças em homens é o hábito feminino de utilizar cosméticos labiais com algum tipo de proteção às radiações solares (LUNA-ORTIZ *et al.*, 2004).

A maioria dos casos de QA e a totalidade dos casos de CEL ocorreram em pacientes de etnia leucoderma em concordância com outros estudos (KAUGARS *et al.*, 1999; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008; PEREIRA *et al.*, 2011).

A análise da média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico da QA ou CEL revelou que a maioria apresentava-se abaixo da sétima década de vida, fato que só foi estatisticamente significativo nos pacientes portadores da QA, ou seja, enquanto a grande maioria dos pacientes portadores de QA encontrava-se em idade menor que 60 anos, pouco mais da metade dos portadores de CEL encontrava-se abaixo dos 60 anos. Esses dados condizem com a literatura estudada, que cita faixa etária para QA entre a sexta e sétima décadas de vida, e faixa etária para o CEL entre a sexta e a oitava década de vida e também condiz com a hipótese de evolução da QA em CEL, pois observou-se quantidade significativa de pacientes portadores de CEL com idade mais avançada que os de QA (KAUGARS *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004).

Os dados referentes à apresentação clínica de ambas as lesões e os resultados encontrados estão em concordância com a literatura estudada (Tabela 3 e 5) (KAUGARS *et al.*, 1999; CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008). Observou-se que a apresentação clínica predominante das QA foi na forma de placa, com menor número de casos apresentando-se como úlceras e nódulos. Para os casos de CEL, a apresentação clínica predominante foi de úlcera, com menor número de casos apresentando-se como nódulo e placa. Estes resultados diferem

do relato de Markopoulos *et al.* (2004), que observaram apresentação de úlcera na grande maioria das QA (MARKOPOULOS, ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004). A explicação mais provável para esta divergência é a inclusão por Markopoulos *et al.* (2004) de lesões com resultados histopatológico de carcinoma epidermóide invasivos no grupo das QA (MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004).

Sabe-se que ambas as lesões estudadas resultam de exposição crônica e prolongada à radiação UV e que esta seria a principal responsável pelo aparecimento das alterações epiteliais displásicas (KAUGARS *et al.*, 1999; OUHTIT *et al.*, 2000; SANTOS *et al.*, 2003; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; MARTÍNEZ *et al.*, 2005; CURY *et al.*, 2007). Na população estudada este fator etiológico esteve presente por meio da exposição solar ocupacional observada em 80,6% dos pacientes portadores de QA e 67,9% dos pacientes portadores de CEL, sendo esta uma frequência maior do que a observada por Markopoulos *et al.* (2004) onde somente 66,2% de pacientes portadores de QA apresentavam exposição solar (MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004).

A média de tamanho de lesão relatada nos prontuários médicos para pacientes portadores de QA foi de 11,94mm, enquanto a média de tamanho de lesão dos CEL foi de 16,85mm. Considerando-se que a QA é uma doença potencialmente malignizável que pode preceder o CEL (KAUGARS *et al.*, 1999; MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; MARTÍNEZ *et al.*, 2005; Cury *et al.*, 2007), essa diferença de tamanho pode ser relacionada ao provável processo de evolução. No entanto, deve-se atentar para a subjetividade inerente a coleta deste dado, uma vez que não é rotineiro o uso de instrumentos precisos de medida na avaliação clínica do tamanho real das lesões, fazendo com que a média de tamanho observada neste estudo seja consideravelmente menor que em outros estudos (KAUGARS *et al.*, 1999; PEREIRA *et al.*, 2011).

Enquanto Luna-Ortiz *et al.* (2004) relataram média de tempo de evolução da QA de 27 meses (LUNA-ORTIZ *et al.*, 2004), a média relatada pelos pacientes diagnosticados com QA neste estudo foi de 37,5 meses. Essa diferença na média de idade pode refletir um problema da realidade local de saúde, em que os diagnósticos são realizados tardiamente favorecendo assim a transformação maligna e piorando o prognóstico, diferentemente da realidade de saúde da Cidade do México, local estudado por Luna-Ortiz *et al.* (2004) (LUNA-ORTIZ *et al.*, 2004).

A média de tempo de duração da lesão relatada pelos pacientes diagnosticados com CEL foi de 21,66 meses. A explicação mais provável para o relato de um maior tempo de evolução das QA em comparação com o CEL é o fato de a evolução das lesões de CEL costumeiramente ser relatada pelo paciente ou registrada pelo profissional sem contabilizar o tempo da lesão na fase potencialmente malignizável (fase de QA), pois essa fase costuma ser ignorada pelo paciente ou confundida com lábio ressecado, queimaduras pelo frio, herpes, fissuras, úlceras traumáticas entre outras (MARTINS *et al.*, 2007; NEVILLE *et al.*, 2009). Tal confusão leva o paciente a postergar a procura pela atenção profissional e impede o diagnóstico precoce ainda na fase potencialmente malignizável. Já as lesões de CEL costumam apresentar características mais facilmente percebidas pelos pacientes e evolução mais rápida, ocasionando dúvidas e preocupações aos pacientes, que acabam buscando serviço de saúde para diagnóstico e tratamento. Este dado reflete a ausência de conhecimento dos pacientes e de alguns profissionais com relação às lesões potencialmente malignizáveis e reforça ainda mais a necessidade da inclusão das QA nas campanhas de prevenção ao câncer bucal.

4.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.

Os critérios de avaliação e classificação de displasias epiteliais adotados neste trabalho concentraram parâmetros utilizados em diversos estudos (PINDBORG; REIBEL; HOLMSTRUP, 1985; LUMERMAN; FREEDMAN; KERPEL, 1995; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WARNAKULASURIYA, 2001; BARNES *et al.*, 2005; PIMENTEL *et al.*, 2006; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007). Tal concentração baseou-se no ideal de suprir uma necessidade relatada na literatura, a necessidade do estabelecimento de uma definição mais objetiva e coerente para a diferenciação entre a QA com displasias, carcinoma *in situ* e CEL em fase inicial, para melhorar a predição da evolução das QA e aumentar a confiabilidade dos prognósticos (DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WARNAKULASURIYA, 2001; KUJAN *et al.*, 2006; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007; ARDUINO *et al.*, 2008; FLESKENS; SLOOTWEG, 2009).

Os limites entre uma lesão apresentando displasia intensa, um carcinoma *in situ* e um carcinoma epidermóide em fase inicial são indistinguíveis e todas essas doenças apresentam células epiteliais atípicas e alterações arquiteturais (ANKLE; KALE; CHARANTIMATH, 2007). Nesse ínterim, as QA que apresentam

displasias epiteliais intensas só podem ser diferenciadas do CEL pela ausência de invasão ao tecido subjacente (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WALL, 2007).

Kaugars *et al* (1999) frisou a importância da graduação histológica das displasias na QA em decorrência da vasta apresentação histológica dessa doença e sugeriu que esta seja sempre diagnosticada juntamente com essa graduação, como por exemplo, “displasia moderada em QA”. Tal sugestão também vai de encontro aos achados deste trabalho, pois sob o diagnóstico de QA foi observada grande variação histológica e de displasias, com riscos e prognósticos diferentes (KAUGARS *et al.*, 1999).

Neste contexto, dentre os casos de QA analisados por meio da classificação das displasias segundo a OMS, 1,7% não apresentava displasia, 31% apresentavam displasia leve, 53,4% apresentavam displasia moderada e 13,8% dos casos apresentavam displasia intensa. Estes dados diferem dos resultados de Cavalcante *et al.* (2008) onde foi observado que 10,34% dos casos de QA apresentavam displasia leve, 27,59% apresentavam displasia moderada e 62,07% apresentavam displasia intensa (CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008). No entanto, em ambos os estudos, mais de um terço dos casos de QA apresentavam displasias epiteliais significativas e, levando-se em conta que as displasias epiteliais estão associadas a um aumento do risco de transformação maligna, recomenda-se fortemente que a QA seja considerada uma doença potencialmente malignizável (WARNAKULASURIYA, 2001; SANTOS *et al.*, 2003; WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WALL, 2007; FLESKENS; SLOOTWEG, 2009).

A previsão do comportamento do componente epitelial das QA é um exercício de difícil execução, porém, de acordo com os principais métodos de classificação, quanto maior o número de alterações displásicas maior a probabilidade de transformação maligna (BARNES *et al.*, 2005; KUJAN *et al.*, 2006). Tal afirmação vai ao encontro das observações de Markopoulos *et al.* (2004) que encontrou transformação maligna em 16.9% dos 65 casos de QA que acompanhou e de Fleskens e Slootweg (2009) que afirmaram que há evidências de que em uma lesão individual, quanto mais grave for a displasia, maior a probabilidade de progressão para malignidade (MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004; FLESKENS; SLOOTWEG, 2009). O presente estudo compartilha da mesma limitação no número de casos de Markopoulos *et al.* (2004) e por isso a validade das aferições deve ser

confirmada em estudos com maior casuística (MARKOPOULOS; ALBANIDOU-FARMAKI; KAYAVIS, 2004).

Não foram encontradas associações entre a classificação das displasias epiteliais segundo a OMS com as características clínicas dos pacientes nas seguintes categorias: idade, tempo de evolução, tamanho da lesão, gênero e apresentação clínica da lesão, fato corroborado por Cavalcante *et al* (2008), que comparou idade, raça, hábitos, gênero, ocupação profissional dos pacientes com a classificação das displasias em QA e não observou-se relação estatística entre as características clínicas e a classificação histológica (CAVALCANTE; ANBINDER; CARVALHO, 2008).

Faz-se necessário ressaltar que não existem critérios objetivos para classificar de maneira real e precisa as displasias epiteliais segundo a OMS, ou seja, em categorias leve, moderada e intensa. Além disso, devido a sua subjetividade, pode haver uma substancial variação entre observadores na avaliação histológica da presença e severidade de displasias epiteliais (VAN DER WAAL, 2009). Neste contexto, o sistema binário de classificação seria uma alternativa plausível devido a sua maior objetividade (KUJAN *et al.*, 2006). Estes dois métodos de classificação histológica foram utilizados e comparados entre si, confirmando o fato que o sistema binário de classificação é mais objetivo e reprodutível que a classificação das displasias segundo a OMS.

Na comparação entre a classificação das displasias segundo a OMS e o sistema binário de classificação foi observado que 77,4% das QA classificadas como displasias moderadas e 87,5% das classificadas como displasias intensas foram classificadas como alto risco, sendo que não houve diferença estatística entre a displasia moderada e a intensa. Este dado é fortemente sugestivo de que as displasias moderadas e intensas seriam bem classificadas como lesões de alto risco e as displasias leves seriam bem classificadas como baixo risco, sugerindo que o sistema binário de classificação possa auxiliar no consenso entre patologistas e principalmente no diagnóstico de casos críticos, que suscitam diversas dúvidas e controvérsias (KUJAN *et al.*, 2007; VAN DER WAAL, 2009).

Contribui com essa linha de pensamento os resultados da avaliação da correlação entre a classificação de displasias segundo a OMS e a presença ou ausência dos seguintes critérios de displasia segundo a OMS: aumento do tamanho dos núcleos, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, anisonucleose, anisocitose e hiperromatismo nuclear, onde observou-se diferença apenas entre a

displasia leve e a moderada. Portanto, na avaliação de diversos critérios, os casos com ausência de displasia e displasia leve revelaram-se estatisticamente similares, bem como os casos com displasia moderada e intensa, ou seja, observa-se uma tendência a dicotomização, o que indicaria a possibilidade de reagrupá-los nas duas categorias presentes no sistema binário de classificação.

Observou-se nesse estudo que houve resultados diferentes apenas os critérios proporção núcleo/citoplasma alterado, aumento do número e do tamanho dos nucléolos e pérolas de ceratina. Quando avaliou-se o sistema binário de classificação, estes critérios não foram estatisticamente significantes, enquanto na classificação de displasias segundo a OMS foram associados a displasias moderadas e intensas.

A análise comparativa entre cada um dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS foi feita com o objetivo de observar se algum deles, de forma isolada, poderia ser mais importante que os outros, ou seja, se existiriam critérios que quando presentes significariam maior gravidade da doença (Tabela 6 e 8). Observou-se, por exemplo, a associação entre a classificação de alto risco do sistema binário de classificação com os seguintes critérios de displasia epitelial segundo a OMS: projeções em forma de gota, anisocitose, anisonucleose, aumento do tamanho dos núcleos, disqueratose, pleomorfismo nuclear, pleomorfismo celular, hiperchromatismo nuclear, número aumentado de figuras mitóticas e estratificação epitelial irregular, o que sugere que a presença de tais critérios estaria associada a doenças de alto risco de transformação maligna.

Neste contexto, as projeções em forma de gota foram estatisticamente significantes na comparação entre displasia leve e moderada e entre esta e a intensa, ou seja, aparece com maior frequência em displasias intensas. Já o número aumentado de figuras mitóticas apresentou diferença estatística na comparação entre a displasia moderada e intensa. Este fato pode indicar que ambos são critérios bastante importantes na avaliação histológica da gravidade da doença.

Já a presença de estratificação irregular foi estatisticamente significativa apenas na comparação entre a ausência de displasia e displasia leve, indicando que esta pode ser uma alteração precoce no desenvolvimento das lesões potencialmente malignizáveis.

Os critérios projeções em forma de gota, alteração da polaridade das células basais, duplicação da camada basal e estratificação epitelial irregular estão presentes 100% dos CEL, fato que poderia indicar que tais critérios deveriam ser analisados com maior cuidado no diagnóstico das displasias e que sua presença poderia indicar pior prognóstico para a

QA. Alguns desses critérios já haviam sido citados por Tilakaratne *et al.* (2011) como relacionados com a malignização, sendo que projeções em forma de gota foram fortemente associados com maior risco de malignização (TILAKARATNE *et al.*, 2011).

Além disso, a frequência da presença de disceratoses e pérolas de ceratina foi similar nas displasias moderadas, displasias intensas e nos CEL sendo um critério que pode indicar a similaridade entre as QA mais graves e CEL.

O hiper cromatismo nuclear foi observado em 90 a 100% das displasias moderadas e intensas e mais de 90% dos CEL. Frequências semelhantes foram observadas nos critérios: pleomorfismo nuclear, alterações do tamanho do núcleo e aumento do número e tamanho dos nucléolos. O critério alteração do tamanho do núcleo esteve presente em cerca de 75% dos casos de displasias moderadas e intensas. Estes dados têm forte relação com o fato de que o aumento da condensação de heterocromatina é uma característica nuclear que indica alto risco para o neoplasia maligna (GUILLAUD *et al.*, 2008).

Na análise da presença do critério proporção núcleo/citoplasma alterada observou-se diferença estatística apenas entre a displasia moderada e intensa. A presença deste critério pode ser um indicativo de gravidade da lesão, pois está presente em 100% das displasias intensas. Tabor *et al.*, (2003) já haviam relatado a importância deste critério na classificação histológica das displasias (TABOR *et al.*, 2003).

A presença do critério aumento do número de mitoses foi semelhante nas displasias intensas (75%) e nos CEL (88,2%). Dessa forma, entende-se que este deva ser um critério importante na avaliação do risco de malignização da QA. Essa diferença mínima da presença deste critério entre a displasia intensa e CEL já havia sido observada anteriormente em outro estudo (ANKLE; KALE; CHARANTIMATH, 2007).

Portanto, os resultados obtidos por este estudo mostram que as QA estudadas apresentam diversas semelhanças clínicas e histopatológicas com os CEL e confirmam o fato de que o seu potencial de transformação maligna não deve ser desprezado, em conformidade com diversos autores (PINDBORG; REIBEL; HOLMSTRUP, 1985; LUMERMAN; FREEDMAN; KERPEL, 1995; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; BARNES *et al.*, 2005; PIMENTEL *et al.*, 2006; NICO; RIVITTI; LOURENÇO, 2007).

Normalmente, no Brasil, os pacientes portadores de CEL são diagnosticados em estágios avançados da doença, como pôde ser constatado na análise da população portadora de CEL atendida na

UFSC, que mostrou lesões de tamanho avançado e, portanto mais agressivas e de pior prognóstico (ARDUINO *et al.*, 2008). Dentre os CEL aqui estudados, a invasão de estruturas adjacentes foi representada por ilhas e lençóis de células neoplásicas (82,1%), um dos aspectos locais mais graves desta doença. Além disso, de forma similar ao trabalho de Arduino *et al.* (2008), a maioria dos casos de CEL eram moderadamente (47,1%) ou pouco diferenciados (29,4%), ou seja, guardavam pouca ou nenhuma semelhança com o epitélio de origem e, portanto, eram casos mais agressivos e mais propensos a recidivas (ARDUINO *et al.*, 2008). Mais que isso, a porcentagem de CEL pouco diferenciados neste estudo foi quase três vezes maior do que a apresentada por Arduino *et al.* (2008) (ARDUINO *et al.*, 2008).

Alguns autores afirmam que parâmetros tais como grau de ceratinização, perda de adesão intercelular, pleomorfismo nuclear e número aumentado de mitoses entram na determinação subjetiva de diferenciação do CEL (CRISSMAN *et al.*, 1984; DE ARAÚJO *et al.*, 1997). Observamos que a comparação objetiva entre a presença dos critérios citados e o grau de diferenciação observado nas lesões estudadas mostrou significância estatística apenas para a presença de pérolas de ceratina (entre moderadamente diferenciado e pouco diferenciado), portanto, observou-se uma tendência de aumento da presença de pérolas de ceratina em CEL bem e moderadamente diferenciados.

No contexto da diferenciação dos CEL, a disceratose também parece ser importante, principalmente na diferenciação entre CEL bem diferenciado e CEL *in situ*, pois foi estatisticamente significativa na comparação ente ambos.

A comparação do aumento do tamanho dos núcleos e do número aumentado de figuras mitóticas entre o carcinoma bem diferenciado e o carcinoma moderadamente diferenciado foi estatisticamente significativa. Já a presença de mitoses atípicas foi significativa na comparação entre o carcinoma pouco diferenciado com o carcinoma moderadamente diferenciado. Dessa forma os critérios aumento do tamanho dos núcleos, número aumentado de figuras mitóticas e mitoses atípicas podem ser critérios auxiliares na classificação do CEL, sendo a frequência de mitoses atípicas maior no carcinoma pouco diferenciado.

No entanto, no presente trabalho observou-se apenas a ausência e a presença dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS e não a quantidade dos mesmos, exceto para a grau de ceratinização do CEL que foi imprescindível para sua classificação de acordo Araújo *et al.* (1997) (DE ARAÚJO *et al.*, 1997). A comparação entre o grau de ceratinização

e a classificação histológica dos CEL segundo a OMS mostrou que quanto mais diferenciado o CEL maior a taxa de ceratinização. Esta conclusão vem ao encontro da afirmação de Crissman *et al.* (1984) de que o grau de ceratinização é proporcional ao grau de diferenciação do CEL segundo a classificação da OMS (CRISSMAN *et al.*, 1984). Porém, apesar do fato da relação entre o grau de ceratinização e o grau de diferenciação ser inquestionável, não parece haver relação do mesmo com o prognóstico para o paciente de acordo com a literatura (CRISSMAN *et al.*, 1984).

No contexto da determinação do diagnóstico e prognóstico dos CEL, a literatura recente é rica em modelos desenvolvidos para a avaliação de múltiplos parâmetros e diferentes sistemas de pontuação baseados em variáveis histológicas que incluem pleomorfismo nuclear, índice mitótico, resposta linfocítica, padrão de crescimento do tumor, espessura do tumor, grau de ceratinização, profundidade de invasão e padrão de invasão, porém nenhum dos parâmetros individuais do sistema de classificação parece ter resultados significativos para relacionar com o prognóstico (CRISSMAN *et al.*, 1984; ANNEROTH; HANSEN; SILVERMAN, 1986; WOOLGAR; SCOTT, 1995; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WEIJERS *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010). Neste contexto, o presente estudo mostrou uma associação significativa entre a classificação de diferenciação dos CEL segundo a OMS e o estágio de invasão. Nos casos estudados, quanto maior a diferenciação do CEL mais profundo o estágio de invasão. Além disso, os números absolutos referentes ao padrão de invasão sugerem uma tendência maior de invasão nos CEL mais diferenciados (CRISSMAN *et al.*, 1984; ANNEROTH; HANSEN; SILVERMAN, 1986; DE ARAÚJO *et al.*, 1997; WEIJERS *et al.*, 2009; CHANG *et al.*, 2010).

Há um consenso geral de que a informação mais útil para o prognóstico deve ser deduzida a partir da frente invasiva do tumor, onde as células mais profundas e presumivelmente mais agressivas residem (WOOLGAR; SCOTT, 1995). O mesmo autor afirma também que o grau de ceratinização, as figuras de mitoses e o padrão de invasão apresentam um valor significativo em predizer metástases (WOOLGAR; SCOTT, 1995). No entanto outros autores citam que o padrão de invasão não tem valor preditivo (CRISSMAN *et al.*, 1984; WEIJERS *et al.*, 2009). Observamos, no presente trabalho, que o único critério que apresentou forte relação com o padrão de invasão foi a perda da adesão intercelular, portanto pode-se concluir que a presença ou ausência dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS não tem relação com o padrão de invasão na amostra estudada. No entanto, a perda de adesão

intercelular pode ser um fenômeno importante na transição de um padrão de invasão superficial e pontual para um padrão mais invasivo.

Quanto ao estágio de invasão, relata-se que a infiltração muscular pode ser associada com a presença de metástases ocultas (WEIJERS *et al.*, 2009). Outro fator já citado relacionado na literatura com maior incidência de metástases é a presença de mitoses (CRISSMAN *et al.*, 1984). Neste trabalho, apesar de não avaliarmos as metástases presentes nos pacientes estudados, observou-se que houve diferença estatística no aumento da presença de mitoses apenas entre o carcinoma *in situ* e o invasivo, independentemente do estágio de invasão. Sendo assim, o número aumentado de figuras mitóticas poderia constituir um fator auxiliar na investigação de um carcinoma *in situ* no qual existe dúvida sobre a invasão de estruturas adjacentes, levando o patologista a uma investigação mais profunda.

Outras características importantes que exibiram diferença significativa entre carcinoma *in situ* e o CEL invasivo foram a presença de disqueratose e pérolas de ceratina, sendo ambas significativamente menores no carcinoma *in situ* e significativamente maiores quando o CEL exhibe ilhas de células soltas no conjuntivo. Woolgar *et al.* (1995) cita uma forte relação entre a ceratinização (presença de pérolas de ceratina e disqueratose) e metástases, sendo dessa forma necessário atentar para a presença destas (WOOLGAR; SCOTT, 1995).

Todos os parâmetros avaliados neste estudo devem ser ratificados por trabalhos que abrangem um volume maior de casos, pois podem ser decisivos para determinar o prognóstico dos pacientes portadores de QA. Ressalta-se que a compreensão dos dados histopatológicos tem sido, até o momento, mais relevante no gerenciamento do tratamento e no prognóstico dessas lesões bucais do que as análises biomoleculares propostas em diversos estudos, pois fatores de custo, tempo e confiabilidade tornam estes menos viáveis (ANKLE; KALE; CHARANTIMATH, 2007; ARDUINO *et al.*, 2008; IZUMO, 2011).

5. CONCLUSÕES

No âmbito dos estudos diagnósticos das QA e CEL determinou-se que a avaliação da presença de alguns critérios de displasia epitelial segundo a OMS poderiam ser parâmetros seguros a serem observados na busca de uma correlação entre as QA e o CEL. Dentre estes devem ser observados os critérios: projeções em forma de gota, duplicação da camada basal e estratificação epitelial irregular, pois estes poderiam indicar pior prognóstico da QA.

Além disso, a presença de disceratose, pérolas de ceratina, as alterações relacionadas com o núcleo e as alterações relacionadas com mitose também devem ser analisadas cuidadosamente, pois estas estavam fortemente associadas à QA com displasia mais graves e CEL invasivos.

Este trabalho indicou que o sistema binário de classificação seria compatível com a classificação de displasias segundo a OMS, ou seja, que a maioria das lesões seria graduada em níveis compatíveis. No entanto o sistema binário de classificação apresenta critérios mais definidos e, portanto, seria mais indicado para utilização diagnóstica.

A diferenciação entre do carcinoma *in situ* e o carcinoma epidermóide invasivo deve ser baseada na presença de invasão de tecidos adjacentes. No entanto, quando existe a dúvida sobre a presença ou não da invasão, os critérios perda de adesão intercelular, presença de mitoses, pérolas de ceratina e disceratose podem auxiliar nessa diferenciação e alertar o patologista sobre a necessidade de uma investigação mais profunda no caso.

Finalmente, é essencial ressaltar que devido aos diferentes aspectos clínicos e histopatológicos observados não há ainda maneira confiável de determinar clinicamente com exatidão o grau de alteração histológica epitelial da QA. Portanto, o clínico não deve diagnosticar e tratar esta lesão apenas com base em sua aparência clínica.

REFERÊNCIAS

ABREU, M. A. et al. Actinic cheilitis adjacent to squamous carcinoma of the lips as an indicator of prognosis. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 6, p. 767-71, 2006 Nov-Dec 2006. ISSN 1808-8694. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17308829> >.

ANKLE, M. R.; KALE, A. D.; CHARANTIMATH, S. Comparison of staining of mitotic figures by haematoxylin and eosin-and crystal violet stains, in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. **Indian J Dent Res**, v. 18, n. 3, p. 101-5, 2007 Jul-Sep 2007. ISSN 0970-9290. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687171> >.

ANNEROTH, G.; HANSEN, L. S.; SILVERMAN, S. Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth: histologic grading in the clinical evaluation. **J Oral Pathol.**, v. 15, n. 3, p. 162-8, Mar 1986. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3084741> >.

ARDUINO, P. G. et al. Clinical and histopathologic independent prognostic factors in oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 334 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, n. 8, p. 1570-9, Aug 2008. ISSN 1531-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18634942> >.

BARNES, L., EVERSON, J.W., REICHART, P., SIDRANSKY, D. **Pathology and genetics of head and neck tumours**. Lyon: IARC Press, 2005. 327

CATALDO E; DOKU, HC. Solar Cheilits. **J Dermatol Surg Oncol**. 7: 989-95 p. 1981.

CAVALCANTE, A. S.; ANBINDER, A. L.; CARVALHO, Y. R. Actinic cheilitis: clinical and histological features. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 66, n. 3, p. 498-503, Mar 2008. ISSN 1531-5053. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280383> >.

CHANG, Y. C. et al. Invasive pattern grading score designed as an independent prognostic indicator in oral squamous cell carcinoma. **Histopathology**, v. 57, n. 2, p. 295-303, Aug 2010. ISSN 1365-2559. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20659175> >.

CRISSMAN, J. D. et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Cancer**, v. 54, n. 12, p. 2995-3001, Dec 1984. ISSN 0008-543X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6498773> >.

CURY, P. R. et al. Signal transducer and activator of transcription-3 expression and activation is dysregulated in actinic cheilitis. **J Cutan Pathol.**, v. 34, n. 8, p. 606-

611, 2007. ISSN 1600-0560. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00668.x> >.

DE ARAÚJO, V. C. et al. p53 In biopsies of oral squamous cell carcinoma. A comparative study with a malignancy grading system. **Oral Oncol**, v. 33, n. 1, p. 5-9, Jan 1997. ISSN 1368-8375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9192545> >.

FLESKENS, S.; SLOOTWEG, P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. **Head Neck Oncol**, v. 1, p. 11, 2009. ISSN 1758-3284. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432960> >.

GUILLAUD, M. et al. Potential use of quantitative tissue phenotype to predict malignant risk for oral premalignant lesions. **Cancer Res**, v. 68, n. 9, p. 3099-107, May 2008. ISSN 1538-7445. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451134> >.

IZUMO, T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. **Int J Clin Oncol**, v. 16, n. 1, p. 15-26, Feb 2011. ISSN 2547-7772. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234636> >.

KAUGARS, G. E. et al. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 88, n. 2, p. 181-6, Aug 1999. ISSN 1079-2104. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468463> >.

KUJAN, O. et al. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. **Oral Oncol**, v. 43, n. 3, p. 224-31, Mar 2007. ISSN 1368-8375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931119> >.

_____. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncol**, v. 42, n. 10, p. 987-93, Nov 2006. ISSN 1368-8375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16731030> >.

LOBER, B. A.; LOBER, C. W. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. **South Med J**, v. 93, n. 7, p. 650-5, Jul 2000. ISSN 0038-4348. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923948> >.

LUMERMAN, H.; FREEDMAN, P.; KERPEL, S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 79, n. 3, p. 321-9, Mar 1995. ISSN 1079-2104. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621010> >.

LUNA-ORTIZ, K. et al. Lip cancer experience in Mexico. An 11-year retrospective study. **Oral Oncol**, v. 40, n. 10, p. 992-9, Nov 2004. ISSN 1368-8375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509490> >.

MARKOPOULOS, A.; ALBANIDOU-FARMAKI, E.; KAYAVIS, I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral Dis**, v. 10, n. 4, p. 212-6, Jul 2004. ISSN 1354-523X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15196142> >.

MARTINS, M. D. et al. Queilite actínica: relato de caso clínico. 2007.

MARTÍNEZ, A. et al. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in actinic cheilitis. **J Oral Pathol Med**, v. 34, n. 5, p. 257-62, May 2005. ISSN 0904-2512. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817067> >.

NEVILLE, B. W. et al. Patologia epitelial. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3-. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 363-435.

NICO, M. M. S. ; RIVITTI, E. A.; LOURENÇO, S. V. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. **J Cutan Pathol**, v. 34, n. 4, p. 309-14, Apr 2007. ISSN 0303-6987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17381801> >.

OUHTIT, A. et al. Temporal Events in Skin Injury and the Early Adaptive Responses in Ultraviolet-Irradiated Mouse Skin. **The American Journal of Pathology**, v. 156, n. 1, p. 201-207, 2000. ISSN 0002-9440. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010647207> >.

PEREIRA, J. O. S. et al. Epidemiology and correlation of the clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: analysis of 173 cases. **Ann Diagn Pathol**, v. 15, n. 2, p. 98-102, Apr 2011. ISSN 1532-8198. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21190879> >.

PIMENTEL, D. R. et al. Actinic cheilitis: histopathology and p53. **J Cutan Pathol**, v. 33, n. 8, p. 539-44, Aug 2006. ISSN 0303-6987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16919027> >.

PINDBORG, J. J.; REIBEL, J.; HOLMSTRUP, P. Subjectivity in evaluating oral epithelial dysplasia, carcinoma in situ and initial carcinoma. **J Oral Pathol**, v. 14, n. 9, p. 698-708, Oct 1985. ISSN 0300-9777. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3932623> >.

SANTOS, J. N. et al. Altered cytokeratin expression in actinic cheilitis. **J Cutan Pathol**, v. 30, n. 4, p. 237-41, Apr 2003. ISSN 0303-6987. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680953> >.

SILVA, F. D. et al. Estudo da prevalência de alterações labiais em pescadores da Ilha de Santa Catarina. *Revista Odonto Ciência*, Porto Alegre, v. 21, n. 51, p. 37-42, 2006.

TABOR, M. P. et al. Comparative molecular and histological grading of epithelial dysplasia of the oral cavity and the oropharynx. *J Pathol*, v. 199, n. 3, p. 354-60, Mar 2003. ISSN 0022-3417. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12579537> >.

TILAKARATNE, W. M. et al. Grading oral epithelial dysplasia: analysis of individual features. *J Oral Pathol Med*, v. 40, n. 7, p. 533-40, Aug 2011. ISSN 1600-0714. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501232> >.

VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, v. 45, n. 4-5, p. 317-23, 2009 Apr-May 2009. ISSN 1368-8375. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18674954> >.

WARNAKULASURIYA, S. Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *J Pathol*, v. 194, n. 3, p. 294-7, Jul 2001. ISSN 0022-3417. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439360> >.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, v. 36, n. 10, p. 575-80, Nov 2007. ISSN 0904-2512. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17944749> >.

WEIJERS, M. et al. Malignancy grading is no better than conventional histopathological grading in small squamous cell carcinoma of tongue and floor of mouth: retrospective study in 128 patients. *J Oral Pathol Med*, v. 38, n. 4, p. 343-7, Apr 2009. ISSN 1600-0714. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222711> >.

WOOLGAR, J. A.; SCOTT, J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck*, v. 17, n. 6, p. 463-72, 1995 Nov-Dec 1995. ISSN 1043-3074. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8847204> >.

APÊNDICE B – Ficha para tabulação dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS em cada espécime de QA.

Caso Critério									
Projeções em forma de gota									
Alteração da polaridade das células basais									
Estratificação epitelial irregular									
Número aumentado de figuras mitóticas									
Mitoses superficiais anormais									
Disceratose									
Pérolas de ceratina									
Aumento do tamanho dos núcleos									
Pleomorfismo nuclear									
Pleomorfismo celular									
Anisonucleose									
Anisocitose									
Proporção núcleo citoplasma alterada									
Figuras mitóticas atípicas									
Aumento do número e do tamanho dos nucléolos									
Hiperchromatismo nuclear									

APÊNDICE C – Ficha para classificação das displasias segundo a OMS nos espécimes de QA (OMS, 2005)

Classificação das displasias segundo a OMS	Espécime					
Ausência de displasia						
Displasia leve						
Displasia moderada						
Displasia intensa						
Carcinoma <i>in situ</i>						

APÊNDICE E – Ficha para tabulação dos critérios de displasia epitelial segundo a OMS nos CEL

Caso									
Critério									
Projeções em forma de gota									
Alteração da polaridade das células basais									
Duplicação da camada basal*									
Estratificação epitelial irregular									
Perda de adesão intercelular*									
Número aumentado de figuras mitóticas									
Mitoses superficiais anormais									
Disceratose									
Pérolas de ceratina									
Aumento do tamanho dos núcleos									
Pleomorfismo nuclear									
Pleomorfismo celular									
Anisonucleose									
Anisocitose									
Proporção núcleo citoplasma alterada									
Figuras mitóticas atípicas									
Aumento do número e do tamanho dos nucléolos									
Hipercromatismo nuclear									

*Warnakulasuriya (2001)

APÊNDICE G – Quadro de referência utilizado para Padrão de invasão

1	2	3
Superficial e pontual	Lençóis de células unidas ao epitélio de superfície	Ilhas de células soltas no conjuntivo

APÊNDICE H – Quadro de referência utilizado para Estágio de Invasão

1	2	3	4
<i>In situ</i>	Lâmina própria	Submucosa	Infiltração Óssea

APÊNDICE I – Quadro de referência utilizado para Grau de Ceratinização

1	2	3	4
Altamente ceratinizado (50% das células)	Moderadamente ceratinizado (20 – 50% das células)	Ceratinização mínima (20 – 5% das células)	Ausência de ceratinização (0 – 5% das células)

ANEXO A – Parecer Substanciado do Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos da UFSC (Processo 078/08)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO N° 064

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP.

APROVADO

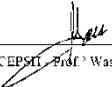
PROCESSO: 078/08 - PR- 188922

TÍTULO: Estudo da Presença de displasias epiteliais em queilites actínicas

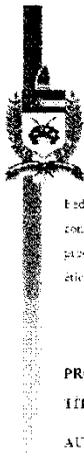
AUTORES: Filipe Modelo Siqueira, Daniela Serafin Couto Vieira e Sarah Freygang Mendes.

DEPARTAMENTO: Patologia/UFSC

FLORIANÓPOLIS, 30 de Maio de 2008.


Coordenador do CEPSH, Prof.º Washington Portela de Souza

ANEXO B – Parecer Substanciado do Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos da UFSC (Processo 758)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 758

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N° 0584-GR-99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regulamento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 758 FR: 338395

TÍTULO: Perfil Clínico dos pacientes portadores de queratites actínicas e carcinoma epidermóides de lábio diagnosticados entre 1998 e 2009 na Universidade Federal de Santa Catarina.

AUTOR: Filipe Modolo Siqueira, Filipe Modolo Siqueira

FLORIANÓPOLIS, 31 de Maio de 2010.

Coordenador de CEPSH UFSC

Prof. Washington Pereira de Souza
Coordenador de CEPSH UFSC