Karine Piñera Marques

**Lesões actinicamente induzidas em lábio inferior de pescadores :
estudo clínico, cito e anatomopatológico**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Campos Carneiro

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Karine Piñera

Lesões actinicamente induzidas em lábio inferior de
pescadores : estudo clínico, cito e anatomopatológico / Karine
Piñera Marques. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo.

Departamento de Patologia.

Área de concentração: Patologia.

Orientador: Paulo Campos Carneiro.

Descritores: 1.Lábio/lesões 2.Neoplasias labiais 3.Queilite
4.Citodiagnóstico 5.Biópsia

USP/FM/SBD-252/08

Dedico este trabalho e todas as minhas conquistas

À MINHA FAMÍLIA, meu porto seguro

Meus avós, Mamiceli e Papamáximo, doçura e retidão... Meu pai Osmar
Marques e nosso amor, à nossa maneira...

(Em memória)

Minha mãe, Mary, minha fortaleza, meu amor, meu exemplo de vida
Alberto e Eduardo, e também a Elisete, meus amados irmãos com quem
sempre posso contar

Meus lindos sobrinhos, Tâmilis, Juliano, Victor e Maria Cecília, para quem
estarei sempre de braços abertos e esperando transmitir, ao menos, a
paixão pelos livros

AOS MEUS AMIGOS, a família que eu escolhi

Sem os quais minha vida não tem sentido... e são tantos, felizmente, e tão
especiais...que serão aqui representados pelos que estiveram mais
próximos durante os anos de doutoramento...

Ana Cristina Richter

Gabriella Di Giunta

Maria Helena Ferreira Vasconcelos

Mariane Rovedo

Marina Sachet Ferreira

Marília Schuch Oliveira

Melissa Scarpetta Borges

Miguel Augusto Carneiro Pinto Ribeiro

Patrícia Alberton

Patrícia Fontanella

Senen Dyba Hauff

Simone Virmond Abreu

Tatiana Basso Biasi

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Paulo Campos Carneiro, a quem aprendi a admirar e respeitar, agradeço a seriedade e tranquilidade com que sempre me orientou. Levo comigo sua conduta objetiva e serena neste doutoramento como um exemplo a ser seguido.

Ao Dr. Luiz Roberto Medina dos Santos, pela ajuda no início da concepção do trabalho, pela parceria profissional e carinho com que trata a todos.

A Dra. Mirian Nacagami Sotto, Dra. Sílvia Vanessa Lourenço e Dr. Pedro Soares de Castro, pela avaliação das lâminas e presteza com que sempre me receberam.

Ao Dr. Marcello Menta Simonsen Nico, pelo auxílio na avaliação das imagens clínicas e Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva, pelas valiosas contribuições e análise estatística.

A Liduvina da Silva Neta de Barros, Vera Lucia de Carvalho Noya e Zilá Irina Pieroni pela competência e alegria com que sempre me atenderam na secretaria do Departamento de Patologia.

À equipe da biblioteca da Faculdade de Medicina da USP pela dedicação com que realizam seu trabalho e, em especial, à bibliotecária Valéria de Vilhena Lombardi, pela revisão das referências e também a atenção e carinho.

Ao Dr. Marcelo Zerati, colega de pós-graduação, pela amizade e incentivos virtuais.

Ao Dr. José Caldeira Ferreira Bastos, meu segundo pai, e Dr. Cláudio Pereira Oliveira, que me abriram as portas do Instituto de Diagnóstico Anatomopatológico, IDAP, agradeço pelo convívio fraterno e por terem me possibilitado exercer a Patologia Bucal.

À família IDAP, da qual me orgulho de pertencer, aqui representada por Nilva Thomazini Kinasz e Zeli Zilma Coelho, presentes todos esses anos, e ainda Jucélio João Rosa e Luciene Bezerra de Lima, agradeço a amizade e a confecção das lâminas.

À Gabriella Di Giunta, pela amizade, por ser essa pessoa doce e querida por todos e pelo incentivo fundamental para que eu fizesse este doutorado.

E por terem realizado um gesto ou transmitido em algum momento uma palavra amiga agradeço ainda a Adriana Digiácomo, Alberto Razuk, Ana Alice Cardoso Maiochi, Camila Vieira Ramos, César Mendes de Brito Júnior, Daniel Pires Rodrigues Nunes, Denizar Costa de Oliveira, Dulce Alberton Herdt e família, Eliane Reis, Giovanni Di Giunta, Josiane Salzi Fabiani, Lilián Alvarez Hernández e família, Luciane Machado Oliveira, Marcelo Razuk e Marcus Felipe Queiroz Vitor.

À querida e amada amiga Ana Cristina Richter, pela paz que transmite na voz e no olhar e por todas as conversas e reflexões que ajudaram a pensar a vida, este trabalho e outros projetos “ensolarados” que virão.

À Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL, particularmente as coordenações com que trabalho, pelo apoio no ensino, pesquisa e extensão.

À Professora Isabel Cristina da Cunha pela amizade e pelas conversas na hora do intervalo, dividindo comigo a ansiedade e expectativa da finalização de nossos trabalhos e ainda, aos professores Fernanda Gavioli, Flávia Wagner, Francine Ferrari, Ingrid Thais Beltrame Botelho, Luiz Guilherme Buchmann Figueiredo, Mirella Dias, Ricardo Barros Penteado e Rosiléia Rosa por agregarem amizade ao ambiente de trabalho.

Aos funcionários Anne dos Santos Bartel, Maicon Wronski, Niva Luiza Madruga e Sabriny e Samara Josten Flores, pelo convívio descontraído e apoio que vai além de sua função.

Às Acadêmicas Carolina Vidal Calid, Francielle Arruda Rampelotti e Maria Eugênia Ferreira Celeghin, pelo auxílio na tabulação dos dados, aqui representando todos os meus alunos, razão última de minha paixão pela docência.

Aos meus pacientes, motivo maior de minha dedicação aos estudos e de meu amor à profissão.

Aos pescadores e seu exemplo de vida e superação, com quem compartilhei o amor pelo mar e aprendi que muitas vezes é necessário “pescar a dor”.

E ainda, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

*“Que a força do medo que tenho
Não me impeça de ver o que anseio.*

*Que a morte de tudo em que acredito
Não me tape os ouvidos e a boca
Porque metade de mim é o que eu grito
Mas a outra metade é silêncio.*

*Que as palavras que falo
Não sejam ouvidas como prece e nem repetidas com fervor
Apenas respeitadas
Porque metade de mim é o que ouço
Mas a outra metade é o que calo.*

*Que essa minha vontade de ir embora
Se transforme na calma e na paz que eu mereço
E que essa tensão que me corrói por dentro
Seja um dia recompensada
Porque metade de mim é o que penso
Mas a outra metade é um vulcão.*

*Que o espelho reflita em meu rosto um doce sorriso
Que eu me lembro ter dado na infância
Por que metade de mim é a lembrança do que fui
A outra metade eu não sei.*

*Que não seja preciso mais que uma simples alegria
Pra me fazer aquietar o espírito
Porque metade de mim é abrigo
Mas a outra metade é cansaço.*

*E que a minha loucura seja perdoada
Porque metade de mim é amor
E a outra metade... também.”*

Adaptado da letra da música intitulada Metade, de Oswaldo Montenegro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVOS	9
1.1.1 Objetivo geral.....	9
1.1.2 Objetivos específicos.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 Anatomia e histologia da boca e lábio	12
2.2 Lesões pré-malignas, câncer de boca e de lábio	13
2.3 Queilite actínica.....	19
2.4 Citologia esfoliativa	24
2.4.1 Evolução cronológica para diagnóstico de lesões orais	24
2.4.2 Considerações sobre o uso para diagnóstico da queilite actínica	36
3. MÉTODOS.....	38
3.1 Caracterização da amostra	39
3.1.1 Projeto piloto.....	40
3.2 Análise clínica	41
3.2.1 Anamnese e exame clínico.....	41
3.2.2 Documentação fotográfica dos pacientes	44
3.2.3 Critérios clínicos para realizar os esfregaços	44
3.2.4 Critérios clínicos para realizar biópsia	45
3.3 Análise microscópica.....	45
3.3.1 Citologia esfoliativa.....	46
3.3.1.1 Parâmetros citológicos para normalidade	49
3.3.1.2 Parâmetros citológicos indicativos de anormalidade	49
3.3.2 Critérios citológicos para realização de biópsia	49
3.3.2.1 Biópsia e exame anatomopatológico	50
3.4 Análise Estatística	52

4. RESULTADOS	53
4.1 Caracterização da amostra	55
4.1.1 Dados cadastrais	55
4.1.2 Anamnese	56
4.2 Avaliação clínica	59
4.2.1 Tipo de alteração clínica	59
4.2.2 Outros diagnósticos orais (co-morbididades)	62
4.3 Análise microscópica.....	64
4.3.1 Aspectos da citologia esfoliativa	64
4.3.2 Aspectos anatomopatológicos	73
4.4 Correlação entre os achados clínicos, cito e anatomopatológicos...	80
4.4.1 Aspectos clínicos x Citológicos.....	80
4.4.2 Aspectos clínicos x Anatomopatológicos.....	80
4.4.3 Aspectos citológicos x Anatomopatológicos	81
5. DISCUSSÃO.....	85
6. CONCLUSÕES.....	98
7. ANEXO	100
8. REFERÊNCIAS	104

Apêndices

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Formulário para preenchimento dos dados cadastrais, anamnese e características clínicas do lábio.....	41
Figura 2.	Formulário para preenchimento dos aspectos citológicos no grupo controle e de pescadores.....	47
Figura 3.	Formulário para preenchimento dos dados anatomopatológicos dos pescadores biopsiados.....	51
Figura 4.	Histograma das idades do grupo de pescadores.....	56
Figura 5.	Histograma dos anos de exposição solar a que os pescadores estiveram submetidos.....	57
Figura 6.	Histograma do número de horas diárias de exposição solar dos pescadores.....	58
Figura 7.	Distribuição das intensidades (0 a 4) das características clínicas do lábio inferior de pescadores	61
Figura 8.	Fotografia do lábio de pescador revelando aspecto vermelho/ branco, leucoqueratose, infiltração e perda da nitidez entre vermelhão do lábio e pele	62
Figura 9.	Fotografia do lábio inferior de pescador revelando aspecto vermelho/ branco, infiltração, fissuração, ulceração e crosta	62
Figura 10.	Distribuição dos diagnósticos clínicos e anatomopatológicos dos pescadores.....	63
Figura 11.	Distribuição das médias das intensidades atribuídas às características citológicas no grupo controle e de pescadores..	66
Figura 12.	Distribuição dos linfócitos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados e não biopsiados	67
Figura 13.	Distribuição dos neutrófilos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados e não biopsiados	68
Figura 14.	Distribuição dos linfócitos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados, com ou sem lesão maligna.....	68
Figura 15.	Esfregaço do grupo controle, com celularidade adequada e predomínio de células escamosas superficiais e intermediárias – 100x.....	70

Figura 16.	Aumento da foto anterior, revelando a homogeneidade na morfologia celular – 400x.....	70
Figura 17.	Esfregaço de pescador também com celularidade adequada, presença de células escamosas superficiais e intermediárias – 250x.....	71
Figura 18.	Maior aumento da foto anterior, notam-se algumas células com núcleo picnótico. No centro da imagem observa-se uma célula com núcleo aumentado – 400x.....	71
Figura 19.	No detalhe nota-se célula escamosa com aumento da relação núcleo-citoplasmática – 1000x.....	72
Figura 20.	Outro aspecto de morfologia nuclear aumentada, interpretada como atipia de caráter inflamatório – 1000x	72
Figura 21.	Corte histológico revelando epitélio pavimentoso estratificado hiperqueratinizado. No conjuntivo subjacente observa-se discreta degeneração basofílica correspondente à elastose solar. – 40x	75
Figura 22.	Nota-se maior aumento (200x) do corte anterior, evidenciando a hiperqueratinização e discreta duplicação da camada basal.....	75
Figura 23.	Nota-se a hiperplasia pseudoepiteliomatosa do revestimento epitelial, com projeções em direção ao conjuntivo que revela infiltrado inflamatório subepitelial – 40x	76
Figura 24.	Em maior aumento (100x) do corte anterior observa-se em detalhe a projeção epitelial, já assumindo aspecto de gota e o infiltrado inflamatório mononuclear subjacente.....	76
Figura 25.	Em uma visão panorâmica (40x) é possível observar a hiperqueratose e a projeção epitelial em direção ao conjuntivo subjacente com intenso infiltrado inflamatório mononuclear	77
Figura 26.	No maior aumento (100x) observa-se a falta de limite entre epitélio (com camada granulosa evidente e hiperqueratose) e conjuntivo subepitelial com intenso infiltrado inflamatório mononuclear	77
Figura 27.	Corte histológico (40x) mostrando numerosas projeções epiteliais em forma de gota.....	78
Figura 28.	As projeções em maior aumento (100x) revelando acantose e ainda disqueratose e discreta reação desmoplásica subepitelial.....	78

Figura 29. Corte histológico revelando neoplasia epitelial micro invasiva – 40x	79
Figura 30. No detalhe nota-se desorganização da arquitetura epitelial e disceratose – 100x.....	79
Figura 31. Em maior aumento nota-se pleomorfismo celular e nuclear, disceratoses e mitoses atípicas – 400x	79
Figura 32. Histograma das médias das intensidades das características clínicas e citológicas nos pescadores biopsiados e não biopsiados.....	82
Figura 33. Características clínicas, cito e anatomopatológicas entre os diagnósticos de lesão benigna (displasia) e lesão maligna (carcinoma).....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Apresentação das médias dos graus de intensidade (0 a 4) para as características clínicas do lábio inferior do grupo de pescadores	60
Tabela 2. Distribuição da celularidade entre o grupo controle e o grupo de pescadores ($p < 0,001$)	64
Tabela 3. Comparação da celularidade dos esfregaços entre os grupos: controle e pescadores; pescadores biopsiados e não biopsiados; diagnóstico de displasia e lesão maligna	65
Tabela 4. Apresentação das células escamosas atípicas no grupo controle e de pescadores ($p = 0,025$)	69
Tabela 5. Médias das intensidades das características anatomopatológicas dos pescadores biopsiados	74
Tabela 6. Médias das intensidades atribuídas aos aspectos clínicos, cito e anatomopatológicos dos pescadores biopsiado	83

RESUMO

Marques KP. *Lesões actinicamente induzidas em lábio inferior de pescadores : estudo clínico, cito e anatomopatológico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 116p.

Este estudo propôs-se a avaliar lesões de lábio inferior de pescadores nas praias de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, através de análise clínica, cito e anatomopatológica. Foi realizada análise citológica de esfregaços do lábio inferior de todos os pescadores (125) cuja celularidade foi adequada (83,2% dos casos). Em 16 pescadores a avaliação clínica indicou a necessidade de biópsia, nos quais observaram-se 4 casos de lesão maligna (3,2%) e 12 de graus variados de displasia (9,6%). A análise citológica dos esfregaços não foi capaz de detectar nenhuma das alterações displásicas ou malignas diagnosticadas nas biópsias. Todos os casos em que as características clínicas indicaram a necessidade de biópsia revelaram alterações significativas na análise histopatológica. Concluiu-se que a incidência de lesões displásicas e malignas é alta na população de pescadores estudada e que está fortemente associada às manifestações clínicas correspondentes à alteração na delimitação entre vermelhão do lábio e pele e aumento da consistência à palpação, não sendo a citologia esfoliativa adequada, apenas em bases morfológicas, para avaliação de queilite actínica e câncer de lábio.

Descritores: Queilite actínica, câncer de lábio, lesão pré-maligna, citologia

SUMMARY

Marques KP. *Actinic lesions in fishermen lower lip : clinical, cytopathological and histopathological analysis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 116p.

This study proposed to evaluate the injury of lower lip of fishermen on the beaches of Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, through clinical, cytopathological and histopathological analysis. Cytological examination was performed on smears of the lower lip of all fishermen (125) whose cellularity was satisfactory in 83,2% of the cases. On 16 fishermen the clinical evaluation indicated the need of biopsy. In 4 cases (3.2%) it was observed malignant lesions and in 12 cases (9,6%) it was observed different degrees of dysplasia. The cytological analysis was unable to detect any of the dysplastic changes or malignancies diagnosed in the histopathological study. In all cases where the clinical features indicated the need of biopsy it had significant changes in microscopic analysis. It was concluded that the incidence of malignant and premalignant lesions is high in this fishermen studied population, which is strongly associated with the clinical manifestations corresponding to blurring of vermilion margin and infiltration, and the exfoliative cytology is inadequate, only in morphological basis, to detect dysplastic alterations and cancer of the lip.

Keywords: Cheilitis actinic, premalignant lesions, lip cancer, cytology

1. INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) publica anualmente uma estimativa de novos casos de câncer que surgirão nas diferentes regiões brasileiras no decorrer do ano seguinte. Para 2008, a previsão de casos atingindo a cavidade oral em Santa Catarina é de 1.980 em homens e 520 casos em mulheres, destes, 290 e 120, respectivamente, na capital catarinense (INCA, 2007).

Dentre todos os tipos de câncer, nota-se que o de boca situa-se nos primeiros lugares nas estatísticas de frequência nacionais e internacionais. Essa neoplasia maligna é comumente precedida de lesões orais pré-malignas que acompanham os índices de frequência (INCA, 2007; Napier e Speight, 2008).

Várias denominações são utilizadas para as lesões orais com potencial para transformação em neoplasias malignas: lesões pré-malignas, pré-câncer, lesão precursora, neoplasia intra-epitelial, entre outras. O novo consenso da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2007 apresenta a terminologia desordem potencialmente maligna (Warnakulasuriya et al., 2007).

No conceito de lesão potencialmente maligna, o cuidado na nomenclatura refere-se à possibilidade, e não necessariamente a obrigatoriedade, de transformação maligna das lesões orais relacionadas ao desenvolvimento do câncer de boca (Warnakulasuriya et al., 2007).

Leucoplasia, eritroplasia e queilite actínica são algumas das lesões orais indicadas como potencialmente passíveis de malignização (Wu, Casey, 1991; Pindborg et al., 1997; Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

Na literatura encontra-se ainda a referência à queilite actínica como sendo não uma lesão pré-maligna e sim uma forma superficial e incipiente de carcinoma espinocelular do vermelhão do lábio (Hurwitz, Monger, 1995; Heaphy, Ackerman, 2000; Moy, 2000; Ackerman, 2001a; Ackerman, 2001b; Ackerman, 2003).

Especificamente no caso do câncer de lábio, alguns autores acreditam que as lesões precoces progredirão por crescimento e não por transformação, além de a lesão inicial e a lesão já desenvolvida apresentarem características microscópicas semelhantes, dificultando a interpretação do limite entre as duas (Hurwitz, Monger 1995; Heaphy, Ackerman, 2000; Moy, 2000; Ackerman, 2001a; Ackerman, 2001b; Ackerman, 2003).

Neste trabalho, a queilite actínica será citada como uma lesão pré-maligna seguindo a recente definição da OMS de 2008 (Warnakulasuriya et al., 2007). Durante a discussão, no entanto, levar-se-á em consideração o fato dessa condição labial poder representar mais propriamente uma lesão incipiente, vinculada diretamente ao desenvolvimento do câncer de lábio (Hurwitz, Monger, 1995; Heaphy, Ackerman, 2000; Moy, 2000; Ackerman, 2001a; Ackerman, 2001b; Ackerman, 2003).

Quando se considera a localização labial como parte das estatísticas de câncer de boca, o câncer no lábio figura entre os sítios mais freqüentes.

De um total de 390 casos de câncer oral em um estudo retrospectivo de 2003, 18,46% situam-se no lábio, precedidos por língua, soalho oral e rebordo gengival (Ochsenius et al., 2003).

Em função das características etiopatogênicas, tipicamente envolvidas com fatores ambientais e que são atribuídas tanto à queilite actínica quanto ao câncer de lábio, a distribuição geográfica do câncer labial apresenta variações. Nas Américas, Newfoundland, região do Canadá, revela um dos maiores índices do mundo, enquanto na Europa, a Espanha e a Itália situam-se nos primeiros lugares, 1^o e 4^o, respectivamente (Moore et al., 1999).

Em um trabalho de revisão epidemiológica do câncer de lábio no mundo, a América do Sul é representada pelo Brasil, com dados do Estado de Goiânia que indicam uma frequência de 2/100.000 novos casos por habitante. Na região sul do país este dado é apontado como sendo 1,2/100.000 novos casos por habitante (Moore et al., 1999).

Para o surgimento das lesões orais potencialmente malignas e seus correspondentes neoplásicos, os principais fatores etiológicos envolvidos são o tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas e a exposição solar no caso de lesão labial (Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

O desenvolvimento do câncer labial e/ou da lesão precursora, ou ainda, incipiente, está diretamente ligado à intensidade e ao tempo de exposição solar, acometendo preferencialmente indivíduos com tez clara, além da associação com atividades ocupacionais desenvolvidas ao ar livre (Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

O quadro clássico da queilite actínica, corresponde à faixa etária dos 50 aos 60 anos de idade, predileção pelo sexo masculino e atividade profissional e/ou de lazer relacionada à exposição solar freqüente, tais como agricultores e pescadores. O perfil do paciente com câncer de lábio reflete praticamente o mesmo quadro clínico (Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

De todos os casos atendidos pelo Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), hospital de referência para tratamento do câncer em Santa Catarina e situado na capital, 36% são provenientes da Grande Florianópolis e os dados referentes à atividade profissional indicam 17,8% de pacientes agricultores, lavradores e pescadores (CEPON, 1998).

Dentro desse panorama é pertinente o estudo do câncer oral e das lesões pré-malignas e incipientes, particularmente em relação à exposição ao sol, representada pela queilite actínica, na população de pescadores de Florianópolis.

Apesar da aparente facilidade no diagnóstico precoce (relação causa e efeito) e dos meios preventivos conhecidos e disponíveis, vários fatores são atribuídos ao diagnóstico tardio da queilite actínica e do câncer de lábio. Dentre esses fatores destaca-se a aparência clínica inicialmente inofensiva associada à ausência de sintomas, somando-se a isso a dificuldade de determinar a real intensidade da alteração morfológica correspondente à apresentação clínica (La Riviere, Pickett, 1979; Main, Pavone, 1994; Aguiar, 1995).

O fato de a lesão labial muitas vezes não ter sintomatologia expressiva leva muitos pacientes a não se preocuparem em investigá-la e os

profissionais, por sua vez, acabam por protelar o diagnóstico definitivo por não suspeitarem da lesão e tratarem-na clinicamente como um processo inflamatório. Embora a localização labial seja tão visível, ainda assim muitos pacientes atrasam em média meses ou anos para o diagnóstico final.

Há um consenso na literatura sobre a discrepância entre o aspecto clínico da queilite actínica e sua agressividade histopatológica, com recomendações sobre a necessidade de análise microscópica dessas lesões (Nico, 2004; Nico et al., 2007).

Nico et al., em 2007, enfatiza que os estudos correlacionando achados clínicos e microscópicos demonstram a correspondência das características histopatológicas apenas em um determinado ponto da lesão (biópsia incisional), não revelando as características presentes ao longo de todo o lábio, o que seria desejável, uma vez que as alterações morfológicas não são uniformes ao longo de vermelhonectomias.

A escolha do local correto a biopsiar em lesões de queilite actínica tem se baseado, exclusivamente, em critérios clínicos, que, embora tenham sido estabelecidos no estudo de Aguiar, em 1995, ainda dependem da interpretação e subjetividade do examinador.

Em função da íntima relação da queilite actínica com o desenvolvimento de carcinoma epidermóide em lábio inferior, particularmente em pacientes de risco, pressupõe-se que são válidas as propostas para potencializar seu diagnóstico ou ainda contribuir para o estudo de técnicas que possibilitem a coleta adequada de células e possivelmente a utilização destas em associação com outras técnicas (como o uso de marcadores

celulares), como têm sido feito em outras lesões orais pré-malignas (Macluskey, Ogden, 2000; Cançado et al., 2001; Giese et al., 2001; Epstein et al., 2002; Diniz-Freitas et al., 2004; Acha et al., 2005; Bohrer et al., 2005; Brunotto et al., 2005; Caruntu et al., 2005; Martínez et al., 2005; Mehrotra et al., 2006; Anuradha, Sivapathasundharam, 2007; Rautava et al., 2008; Saran et al., 2008; Schwartz et al., 2008).

Além do exame anatomopatológico, a citopatologia é utilizada no estudo das lesões pré-malignas e do câncer de boca (Jones et al., 1994; Ogden et al., 1996; Ogden et al., 1997a; Ogden, 1997b; Roberts, 1997)

Vários estudos avaliam a efetividade da citologia como método diagnóstico de lesões orais e todos concordam com sua aplicabilidade, resguardando-se as margens de erro que variam entre 2,5%, 4,2% e 5% (Boraks, 1996; Sandler, 1966; Tiecke, Blozis, 1966)

Alguns estudos têm restrições quanto aos esfregaços orais, com ou sem a utilização do azul de toluidina, particularmente nos diagnósticos relacionados à malignidade (Awde et al., 1996; Ogden et al., 1996; Roberts, 1997). Por outro lado, a associação da citologia esfoliativa com o uso de marcadores celulares tem reforçado a validade da técnica, preconizando-a e incentivando estudos para sua melhoria (Jones et al., 1994; Ogden et al., 1997a; Ogden 1997b; Schwartz et al., 2008; Vairaktaris et al. , 2008).

A conclusão que se tem no estado atual da arte é que, embora existam limitações, a citopatologia é válida para o diagnóstico de lesões orais bem como para suspeita de malignidade, e, a sua utilização com marcadores celulares, acena com uma possibilidade de estabelecimento de

indicadores de prognóstico (Ogden et al., 1996; Roberts, 1997; Giese et al., 2001; Saran et al., 2008; Napier e Speight, 2008).

Em função dessa perspectiva de uso da citologia esfoliativa em associação com outras técnicas, parece interessante estabelecer primeiramente uma padronização da coleta dessas células e uma avaliação preliminar da morfologia celular em cada área do tecido oral a ser estudado.

Diferentes sítios da cavidade oral, incluindo a localização labial, apresentam manifestações de morfologia celular distintas nos esfregaços (Silva, 1997).

Vários estudos que utilizam a citologia para diagnóstico de lesões orais, com ou sem o uso das novas técnicas de biologia molecular, avaliaram diferentes áreas da mucosa intra-oral, estabelecendo assim um parâmetro, uma fundamentação a ser seguida nas novas avaliações propostas, ou seja, já existe na literatura, para diferentes áreas da mucosa oral, aspectos citológicos esperados, tanto na mucosa oral normal, como em diferentes tipos de lesões pré-malignas ou malignas (Montgomery, Von Haan, 1951a; Montgomery, Von Haan, 1951b; Montgomery, Von Haan, 1951c; Silva, 1997; Schwartz et al., 2008).

No entanto, poucos estudos que utilizam a citologia esfoliativa em lesões orais mencionam a localização labial (Montgomery, Von Haan, 1951a; Rovin, 1967; Silva, 1997). Neste levantamento bibliográfico, não se encontrou nenhum trabalho que realizasse o procedimento especificamente para diagnóstico da queilite actínica e/ou de câncer de lábio.

O uso da citologia tem sido indicado para avaliação de pacientes de risco, sem necessariamente apresentarem características clínicas evidentes (Silva, 1997).

Algumas das possíveis contribuições deste estudo são a investigação da validade diagnóstica dos esfregaços em casos de queilite actínica em uma população reconhecidamente de risco, a possibilidade da citopatologia servir como referência para triagem de lesões suspeitas e/ou indicar a melhor área a ser biopsiada que pode não haver coincidência do ponto biopsiado com o maior dano epitelial correspondente (Nico, 2004; Nico et al., 2007).

Soma-se a isso a perspectiva de trabalhos futuros através da utilização das células coletadas no lábio, com a associação da citologia esfoliativa e o uso das novas técnicas que têm sido propostas na literatura, para o estabelecimento de parâmetros de prognóstico, que indiquem o potencial de malignização nos indivíduos examinados.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Este estudo propôs-se a avaliar pescadores nas praias de Florianópolis, Santa Catarina, através de análise clínica, cito e anatomopatológica de alterações labiais actinicamente induzidas, com ênfase na queilite actínica.

1.1.2 Objetivos específicos

- Verificar a frequência e a característica de alterações labiais na população estudada, considerada de risco para o desenvolvimento de queilite actínica e câncer labial.
- Comparar o perfil dos pescadores (sexo, idade, hábitos) e de suas alterações labiais (aspectos clínicos e microscópicos) com os dados encontrados na literatura.
- Investigar a validade diagnóstica da citologia esfoliativa em lesões labiais actinicamente induzidas com enfoque na queilite actínica e câncer de lábio

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia e histologia da boca e lábio

A cavidade oral delimita-se pelo palato, superiormente, soalho oral inferiormente e pelas bochechas e lábios, lateral e anteriormente. Os lábios, superior e inferior, são formados por músculos e glândulas e cobertos por pele, externamente, e por mucosa, internamente (Sicher, Dubrul, 1977; Fehrenbach, Herring, 1998)

A zona de transição entre pele e mucosa corresponde à zona vermelha ou vermelhão do lábio, também denominada zona de transição ou semi-mucosa, sendo característica da espécie humana. O epitélio dessa área é escamoso estratificado, camada córnea delgada, apresenta-se não queratinizado e sem camada granulosa evidente. Suas características são semelhantes às encontradas em outras regiões da boca como palato mole, mucosa jugal, soalho oral e ventre lingual (Sicher, Dubrul, 1977; Kramer et al., 1997).

Microscopicamente, o vermelhão do lábio é referido como uma superfície mucosa modificada (Awde et al., 1996).

O revestimento epitelial é suportado por tecido fibroso vascular denominado lâmina própria. As papilas conjuntivas são numerosas, densamente dispostas e aprofundam-se de modo que suas extremidades são cobertas por uma delgada camada epitelial. Os numerosos capilares

estão distribuídos próximos à superfície e são finamente recobertos por epitélio labial. Essa característica, associada à ausência de queratinização do lábio, emprestam-lhe a cor vermelha peculiar (Sicher, Dubrul, 1977; Kramer et al., 1997).

Diferente das outras áreas do lábio, o vermelhão não apresenta pêlos ou estruturas glandulares, com exceção de pequenas glândulas sebáceas eventualmente presentes e que caracterizam uma variação da normalidade (Neville, 1995).

Devido às suas características histológicas e anatômicas a área do lábio mais susceptível corresponde ao vermelhão (Sicher, Dubrul, 1977; Neville, 1995; Kramer et al., 1997).

2.2 Lesões pré-malignas, câncer de boca e de lábio

Dentre as patologias orais possíveis, pelo menos 3% estão relacionadas à malignidade, sendo estas lesões pré-malignas ou câncer oral (Bhaskar, 1968).

Quando se considera a localização labial como parte das estatísticas de câncer de boca, o lábio situa-se entre os sítios mais freqüentes. Em alguns estudos, a distribuição topográfica do câncer de boca indica o lábio como segunda localização preferencial (INCA, 2007; CEPON, 1998).

De acordo com a literatura consultada, a queilite actínica pode ser considerada uma lesão precursora do câncer labial ou uma forma incipiente

que, se não tratada, pode evoluir para o desenvolvimento de neoplasia (Moore et al., 1999; Moy, 2000; Campisi, Margiotta, 2001; Ackerman, 2003; Ochsenius et al., 2003).

A maior dificuldade é diferenciar as alterações pré-malignas de outras tantas que ocorrem na boca. No início a lesão maligna oral confunde-se com alterações benignas inespecíficas (Silverman, 1988).

Na ausência de sintomatologia, a maioria dos pacientes não procura auxílio profissional. Quando ocorrem sintomas, estes caracterizam-se por dor geralmente associada à ulceração e, neste caso, normalmente observa-se neoplasia maligna em estágio já avançado (Silverman, 1988).

Os principais fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento das lesões orais pré-malignas e malignas são o tabaco, o álcool e a exposição solar no caso de lesão labial (Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

Visscher e Van Der Waal (1998), em um trabalho de revisão, relacionam os diversos aspectos etiológicos envolvidos no desenvolvimento do câncer de lábio, quais sejam: sol, cigarro, alguns tipos de vírus, raça, predisposição genética e familiar, imunossupressão, estado socioeconômico e atividade ocupacional, com destaque para pescadores.

Boddie et al., em 1977, enfocam o câncer oral e labial e as lesões pré-malignas como característicos da idade mais avançada. Embora a faixa etária de predileção para o carcinoma epidermóide do lábio seja em torno de 60 anos, os autores afirmam que o câncer de lábio abaixo dos 40 anos apresenta pior prognóstico.

Douglas e Gammon, em 1984, citam que o cigarro e o sol são os fatores etiológicos mais associados ao câncer de lábio, mas que essa conclusão não pode ser simplista. Os autores questionam os fatores etiológicos até então propostos e levantam a possibilidade de outros fatores envolvidos e ainda não esclarecidos. O estudo afirma ainda que ocorrem variações nas taxas de morbidade e mortalidade em diferentes países em relação ao câncer de lábio, bem como dentro dos países nas diferentes culturas, áreas geográficas, de acordo com a ocupação profissional, raça e sexo. Os autores ressaltam que os dados epidemiológicos que envolvem o lábio são essencialmente uma análise do carcinoma epidermóide.

O carcinoma da mucosa oral pode estar relacionado com lesões orais normalmente presentes sob a aparência clínica de placas brancas (leucoplasias). Acreditava-se que aproximadamente 30% das leucoplasias sofriam transformação maligna, porém, estudos mais recentes revelam taxas de 3 a 6%. Essa variação é atribuída não somente à verdadeira porcentagem de malignização, mas também à definição do termo leucoplasia a outros significados que não o estritamente clínico (Kramer et al, 1978).

A OMS instituiu em 1967, um Centro de Estudos de Lesões Pré-Malignas e Câncer Oral, e publicou em 1978 um estudo sobre leucoplasia e outras lesões precursoras. O termo pré-maligno toma, a partir desse trabalho, um significado relacionado ao grau de displasia e principalmente ao potencial de malignização (Kramer et al., 1978).

A partir da relação entre o grau de displasia e o potencial de malignidade, Pindborg et al., em 1997, em uma publicação também da OMS, definem as características microscópicas correspondentes ao epitélio displásico, quais sejam:

- 1) perda da polaridade das células basais,
- 2) presença de mais de uma camada de células com aparência basalóide,
- 3) aumento da proporção núcleo-citoplasma,
- 4) cristas epiteliais em forma de gota,
- 5) estratificação epitelial irregular,
- 6) aumento no número de mitoses, incluindo algumas anormais,
- 7) presença de figuras de mitose nas camadas mais superficiais do epitélio,
- 8) pleomorfismo celular,
- 9) hipercromatismo nuclear,
- 10) aumento de nucléolos,
- 11) redução da coesão celular e
- 12) queratinização individual de células ou grupos de células na camada espinhosa.

É razoável acreditar que as características de displasia são devidas a alterações cromossômicas, genômicas e moleculares, mas não se pode afirmar que sejam exatamente as mesmas da malignidade (Napier, Speight, 2008; Vairaktaris et al., 2008; Warnakulasuriya et al., 2008).

O acúmulo de mutações é que deve implicar no desenvolvimento da neoplasia maligna. Não há dúvida que no futuro, a biologia molecular levará ao aumento no diagnóstico e nos fatores de prognóstico de lesões orais displásicas (Napier, Speight, 2008; Warnakulasuriya et al., 2008).

Os múltiplos passos da carcinogênese oral são afetados por eventos genéticos tais como alterações de oncogenes e supressão de genes tumorais (Vairaktaris et al., 2008).

O acúmulo das alterações genéticas toma lugar durante o desenvolvimento maligno e na mucosa oral isso é refletido por uma série de alterações clínicas e histológicas (displasia), bem definidas (Califano et al., 2000).

Convencionalmente a displasia é dividida em grau leve, com alterações limitadas ao terço inferior do epitélio; grau moderado, alterações no terço médio do epitélio e grau severo, mais que 2/3 do epitélio comprometido (Warnakulasuriya et al., 2008).

Os graus de displasia (leve, moderado e severo) remetem à possibilidade menor ou maior de malignização, embora epitélios não displásicos também possam sofrer transformações (Warnakulasuriya et al., 2008).

A displasia severa pode ser ainda considerada como um carcinoma *in situ* (Saap et al., 1997; Yantsos et al., 1999; Cockerell, 2000).

Considerando a contínua evolução do processo neoplásico, surege na seqüência desse raciocínio, o carcinoma superficialmente invasivo ou minimamente invasivo, que infiltra o compartimento superficial da lâmina própria. Esta invasão pode ser oriunda da progressão de um carcinoma

in situ ou ainda proveniente de cristas epiteliais hiperplásicas que se projetam na lâmina própria, sem evidências de alterações nas camadas superiores. Neste último pode haver ainda indução estromal ou resposta desmoplásica no conjuntivo subepitelial (Wening, 2002).

As lesões labiais evoluem mais facilmente para metástases em comparação com as lesões equivalentes na pele, isso justificaria, segundo Nico (2004) a valorização do diagnóstico histopatológico de carcinoma superficialmente invasivo ou minimamente invasivo para câncer de lábio.

No carcinoma francamente invasivo chamam a atenção, a presença de displasia com mitoses atípicas, eosinofilia e queratinização precoce, e características da camada basal com extensão da invasão epitelial. A interface entre epitélio e lâmina própria é irregular apresentando prolongamentos epiteliais que se projetam em direção à lâmina própria, sugerindo malignidade (Warnakulasuriya et al., 2008).

O carcinoma epidermóide que acomete o lábio não difere microscopicamente daquele encontrado em outras áreas como a localização intra-oral, variando de bem diferenciado a pouco diferenciado de acordo com o grau de queratinização, pleomorfismo celular e nuclear e atividade mitótica (Pindborg et al., 1997).

Não há critérios morfológicos ou biológicos determinantes sobre quando uma queratose actínica, e seu equivalente labial, terminam e um carcinoma epidermóide se inicia. Por isso a importância de relacionar as características clínicas e sua correspondência histopatológica (Hurwitz, Monger, 1995; Cockerell, 2000; Ackerman, 2003).

Aguiar (1995) estabelece critérios clínicos, de acordo com a correlação anatomopatológica, para a possibilidade de malignização da queilite actínica, quais sejam:

- 1) perda da nitidez da linha de transição entre vermelhão do lábio e pele;
- 2) aumento da consistência do lábio à palpação;
- 3) alteração da espessura da semi-mucosa, para mais ou para menos.

Os dois primeiros critérios, particularmente quando associados, indicam a necessidade de realização de biópsia em lesões de queilite actínica em função do maior potencial de transformação em carcinoma.

2.3 Queilite actínica*

A primeira descrição da queilite actínica como entidade distinta e sua associação com a radiação solar data de 1923, com a apresentação de um relato de cinco casos clínicos. Na ocasião ela é descrita como uma lesão que se inicia com um grupo de vesículas na superfície do vermelhão do lábio inferior e que se tornam rapidamente confluentes, formando crosta, descamação e algumas vezes fissuração (Ayres, 1923).

* ACTÍNICO (De actin(o) + ico): diz-se das radiações que exercem ação química sobre certas substâncias. ACTIN(O) (do grego AKTÍS, AKTÍNOS): raio, radiação. QUEILITE ou quilite (De quil(o) + ite): inflamação do lábio. QUIL(O) ou quili (do grego CHEÎLOS): lábio. FERREIRA, A. B. H. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2ed. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 1986.

Esse trabalho pioneiro associa a radiação solar com o desenvolvimento de uma alteração inflamatória crônica do lábio, denominando-a queilite actínica crônica. A partir da relação direta com a exposição solar, o autor sugere que se considere a queilite actínica crônica como uma entidade distinta das demais queilites descritas até então.

A queilite actínica crônica, ou simplesmente queilite actínica, poderia ser denominada, baseada em sua etiologia, de queilite solar (Ayres, 1923).

Kaugars et al., em 1999, menciona algumas das diferentes terminologias encontradas na literatura para queilite actínica, como queratose solar, queilite actínica ou queratose actínica, todas indicando a mesma patologia. O autor, corroborando com a descrição original, recomenda o uso do termo queilite actínica e dissocia essa denominação de qualquer caráter histopatológico, atribuindo-lhe apenas o valor clínico, visto a variedade de possibilidades microscópicas. Essa recomendação segue os moldes da adotada para as leucoplasias orais.

Já Pindborg et al., em 1997, refere a queilite actínica como sendo uma displasia epitelial devido à radiação actínica. O epitélio escamoso do vermelhão do lábio pode estar hiperplásico ou atrófico e mostra considerável maturação, variando em graus de queratinização, atipia celular e aumento da atividade mitótica.

Nota-se na literatura abordagens distintas em relação à queilite actínica, ora definindo-a como um diagnóstico clínico (Kaugars et al., 1999) ora atribuindo-lhe valor histopatológico (Pindborg et al., 1997).

A queilite actínica sob uma abordagem estritamente clínica representa uma condição crônica do lábio inferior, com etiopatogenia relacionada à exposição solar prolongada e desenvolvimento de câncer de lábio. As características clínicas são variáveis e difusas e incluem a presença de hiperqueratose, eritema, crosta, estriações verticais, diminuição do limite de transição lábio e pele, sensação de queimação e secura e perda de nitidez da linha de transição entre vermelhão de lábio e pele, além de aumento da consistência do lábio à palpação (Ayres, 1923; Main, Pavone, 1994; Aguiar, 1995; Faria, 1999).

Na microscopia de lesões denominadas de queilite actínica observa-se acantose, aumento da camada de queratina, graus variados de displasia, inflamação perivascular e alteração basofílica do conjuntivo (Kaugars et al., 1999; Markopolous, 2004). Soma-se a isso o aparecimento do carcinoma epidermóide, podendo-se afirmar que praticamente todos os carcinomas de lábio são precedidos de queilite actínica crônica (Nicolau, Balus, 1964).

No presente estudo a queilite actínica é interpretada como uma hipótese diagnóstica clínica que irá apresentar características microscópicas diversas, incluindo graus variados de displasia e carcinoma epidermóide.

Por ser a avaliação clínica da queilite actínica difícil quanto à determinação do grau de dano epitelial correspondente, vários autores têm tentado relacionar os achados clínicos com os histopatológicos na perspectiva de se estabelecerem parâmetros clínicos indicativos de lesão epitelial significativa à histopatologia (La Riviere, Pickett, 1979; Main, Pavone, 1994; Aguiar, 1995).

Ayres, 1923, menciona também em seu trabalho original a necessidade de tratamento da queilite actínica em decorrência do potencial de malignização, embora nenhum dos pacientes relatados no estudo tenha sido submetido à biópsia e conseqüentemente à investigação microscópica.

Neste levantamento bibliográfico, não foram encontrados estudos que utilizassem a citologia esfoliativa para diagnóstico de queilite actínica, em função disso não há descrições sobre suas características citopatológicas.

Alguns autores revelam os aspectos normais e citológicos de diferentes áreas da boca, incluindo a localização labial (Montgomery, Von Haam, 1951a; Stats, 1963; Koss, 1992; Bibbo, 1997).

Bibbo, em 1997, descreve a aparência das células da mucosa oral e labial como sendo de maturidade intermediária com núcleos basofílicos e acidofílicos. As características de queratinização dessas áreas estão em um grau intermediário entre a ausência e a presença de queratinização. A morfologia do epitélio pavimentoso estratificado da mucosa oral assemelha-se à observada no colo uterino.

Koss, em 1992, remete à uniformidade do tipo epitelial presente na mucosa oral o que facilita a interpretação dos esfregaços. Todos os estágios de transição entre células queratinizadas ou não podem ser identificados nos esfregaços orais. Com exceção dos núcleos picnóticos, o epitélio escamoso estratificado repete o padrão observado no colo uterino.

Todas as características microscópicas anátomo ou citopatológicas descritas para as lesões orais pré-malignas, não correspondem necessariamente a uma imagem clínica compatível, o que dificulta a

interpretação de qual situação deve ser investigada através de biópsia ou outras técnicas diagnósticas.

Dentre as opções para otimizar o diagnóstico clínico de lesões orais pré-malignas destacam-se o azul de toluidina e a citologia esfoliativa.

Alguns autores indicam corantes para uso clínico, particularmente o azul de toluidina, como auxiliar no diagnóstico clínico e na decisão e orientação em realizar esfregaços orais e/ou biópsia. A maioria dos autores concorda com a restrição do uso do azul de toluidina em função da limitação dos resultados, além da preocupação em relação ao seu potencial mutagênico (Silverman, 1988; Awde et al., 1996; Vidal, Silva, 1999).

O que se percebe é que o azul de toluidina, apesar de ter seus defensores, não tem valor diagnóstico (e sim coadjuvante) ao contrário do procedimento de citologia esfoliativa que reconhecidamente é uma técnica diagnóstica.

A literatura afirma que o resultado definitivo de uma lesão pré-maligna ou maligna está associado ao exame anatomopatológico apesar de os esfregaços orais já apresentarem alterações significativas que podem indicar a necessidade de realização de biópsia (Awde et al., 1996).

Dessa forma, sem deixar de lado o papel crucial da biópsia, a utilização da citologia esfoliativa pode ser coerente como auxiliar no diagnóstico clínico para lesões orais.

Além da biópsia, procedimento de eleição em caso de suspeita de malignidade, a utilização da citologia esfoliativa tem tomado uma nova perspectiva em relação às lesões da mucosa oral (Ramaesh et al., 1999; Bloching et al., 2000; Macluskey, Ogden, 2000).

Devido ao fato do epitélio oral renovar-se rapidamente (provavelmente em um prazo de duas semanas) e a maioria das células epiteliais superficiais da boca conter núcleo, a técnica de citologia esfoliativa pode ser um indicador confiável para alterações displásicas ou malignas da mucosa oral (Bibbo, 1997).

2.4 Citologia esfoliativa*

A citologia esfoliativa é um exame complementar fundamentado na renovação constante das células epiteliais e sua conseqüente esfoliação, o que torna possível, através da raspagem da superfície a ser avaliada, a colheita dessas células e sua análise microscópica (Bibbo, 1997; Koss, 1992).

2.4.1 Evolução cronológica para diagnóstico de lesões orais

A evolução cronológica no uso da citologia esfoliativa para diagnóstico oral vai desde a euforia no início, passando por um período de abandono e recentemente o retorno pelo interesse na técnica e variações desta, vislumbrando novas perspectivas diagnósticas e prognósticas.

* Citologia (De Cit(o) + log(o) + ia): estudo da estrutura e função das células. Esfoliar (do latim, exfoliare): ato de esfoliar, descamação. Exfoliação (exfoliare): desprendimento sob a forma de escamas ou camadas. FERREIRA, A. B. H. Novo Dicionário da Língua Portuguesa. 2 ed. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 1986.

Morrison et al., em 1949, utilizam a técnica de citologia oral para diagnóstico de câncer de nasofaringe e as conclusões dos autores são aplicáveis até hoje: resultados excelentes, procedimento de citologia não substitui a biópsia, necessidade do conhecimento da origem da área coletada e, portanto, do padrão de normalidade, atenção aos detalhes e a importância da experiência no que tange à avaliação específica para citologia oral.

A partir daí surgem na década de 50 e 60, inúmeros trabalhos sobre citologia esfoliativa para uso oral.

Montgomery e Von Haam, em 1951a, realizam estudo citológico em mucosa oral normal utilizando a coloração de Papanicolau. Os autores enfatizam a amplitude de aspectos citológicos possíveis e, após estabelecer esse padrão de normalidade para os esfregaços orais, realizam estudos em lesões da mucosa oral. O primeiro destes trabalhos é a análise de 10 casos de leucoplasia em diferentes localizações intra-orais nas quais se realiza o procedimento de citologia esfoliativa (Montgomery, Von Haam, 1951b).

Os resultados desses autores revelam poucas diferenças em relação à normalidade. Os esfregaços provenientes das leucoplasias mostram um pequeno aumento da queratinização, sem características citológicas que possam sugerir alterações com potencial para malignidade (Montgomery, Von Haam, 1951b).

No mesmo ano, os mesmos autores repetem a metodologia do estudo já mencionado, agora com 15 casos de carcinoma epidermóide, incluindo a localização labial (4 casos em lábio inferior e 1 caso em comissura labial). As características mais freqüentes da célula maligna nos esfregaços são:

1) núcleo anormalmente grande e 2) alteração na relação núcleo-citoplasma. Outros achados incluem hipercromatismo, adelgaçamento da membrana nuclear, alterações na forma, tamanho e quantidade dos nucléolos e inclusões nucleares. Figuras mitóticas (normais ou não) não são vistas, provavelmente pelo esfregaço incluir somente células superficiais. O citoplasma das células cancerosas nesse estudo revela alterações de cor em relação ao padrão da coloração de Papanicolau. A gradual transição das cores visualizada marcadamente na mucosa oral normal não ocorre (Montgomery e Von Haam, 1951c). Nesse estudo, 50% dos esfregaços não demonstram um número e uma variedade significativa de células malignas que correspondesse à expectativa clínica. Os autores sugerem que a coleta seja realizada no centro da lesão a fim de minimizar esse problema (Montgomery, Von Haam, 1951c).

Sandler et al., em 1959, citam a inocência aparente de algumas lesões relacionadas ao câncer oral e consideram a citologia esfoliativa uma opção válida para lesões orais suspeitas. Os autores encontram 92% de concordância entre os exames anatomopatológico e citológico e consideram que as limitações são semelhantes entre as técnicas, quais sejam: achados negativos não conclusivos e resultados positivos que podem ser aceitos com alguma confiança.

Os autores afirmam ainda que a citologia não substitui a biópsia, mas pode ser um indicativo para ela (Sandler et al., 1959).

Sandler, em 1962, indica a citologia para lesões pouco detectáveis, o que aumentaria assim o diagnóstico precoce de câncer de boca. A casuística

desse trabalho menciona uma incidência de 4% de câncer de lábio. De 51 casos de lesões clinicamente não suspeitas de malignidade, 40 não teriam sido biopsiadas sem o resultado da citologia. Esse artigo recomenda o uso indiscriminado da citologia esfoliativa como forma de triagem para todos os pacientes submetidos a exame oral, sem exceção. O autor, em 1963, foi o primeiro a utilizar a citologia oral como triagem em pacientes de maneira indiscriminada.

Ainda em 1963, Staats e Goldsby avaliam a melhor forma de coleta para esfregaços orais, utilizando três instrumentos diferentes em 446 pacientes com mucosa clinicamente normal. O critério de seleção das áreas avaliadas foi o fácil acesso, o que incluiu a mucosa labial. O trabalho observa que a padronização do método de coleta e o uso de espátula odontológica para cimento, aumentam a quantidade de células coletadas e, por extensão, a qualidade do material. Sobre o processamento dos esfregaços, os autores utilizam a fixação com álcool e observam que a cobertura de albumina utilizada nas lâminas não aumenta a visibilidade nem o detalhe celular, sendo portanto dispensável.

Hutter e Gerold, em 1966, afirmam que a evidência citológica do câncer precede a detecção clínica. Os autores partem dessa premissa e realizam citologia em uma população selecionada e reconhecidamente de risco. A coleta é obtida com cureta ginecológica e os resultados discriminados como sendo negativos, suspeitos ou positivos para malignidade. A citologia nesse estudo não só detecta a malignidade, mas também, razoavelmente, o tipo histológico. Os autores analisam 177

pacientes com alterações intra-orais, destes, 9% apresentam alterações citológicas indicativas de potencial maligno. Nenhum desses pacientes tinha qualquer alteração clínica visível. O trabalho conclui que a citologia esfoliativa e a biópsia são procedimentos complementares não competidores entre si.

No mesmo ano, um estudo encontra 2,5% de erro comparando biópsia e citologia, ou seja, ambas as técnicas obtêm resultados falsos negativos e falsos positivos. O autor explica os falsos negativos da citologia devido a uma amostra inadequada, com células não suficientemente representativas do processo patológico, remetendo à importância de uma coleta adequada. Sugere ainda que o resultado negativo, tanto para citologia quanto para biópsia, não exclui a possibilidade de malignidade. Ressalta que falsos negativos podem implicar em uma falsa sensação de segurança e prejudicar a preservação dos pacientes (Sandler, 1966).

Ainda em 1966, Tiecke e Blozis encontram um erro total (falsos negativos e positivos) da ordem de 4,2% em esfregaços de 2070 pacientes. Destes, 105 apresentam lesões malignas insuspeitas no exame clínico que, portanto, não teriam sido biopsiadas. Os autores recomendam a citologia esfoliativa como parte integrante da rotina no exame oral, reforçando ainda a necessidade de uma coleta adequada, além de mencionarem a interferência do processamento e da interpretação citopatológica.

O estudo recomenda o uso da citologia para lesões orais caracterizadas por pequenas ulcerações, fissuras, rachaduras, erosões ou áreas eritematosas, devendo-se evitar as placas brancas. Nestes casos, pode-se remover a queratina com instrumento antes da coleta, mas ainda

assim é recomendável a biópsia. Os autores referem ainda serem contra o uso indiscriminado da citologia, indicando-a apenas para uso seletivo de casos de maior risco (Tiecke, Blozis, 1966).

No ano seguinte, Stahl et al., obtêm resultados falsos negativos com citologias provenientes de lesões brancas ou queratinizadas e classificam esse resultado como uma limitação para a técnica em patologias com essa característica.

Rovin, em 1967, apresenta 26% de resultados falsos negativos em esfregaços de carcinomas comprovados em exame anatomopatológico. Nesse estudo a maioria dos resultados falsos negativos é encontrada em lesões queratinizadas e provenientes do vermelhão do lábio inferior.

Shklar et al., em 1970 realizam estudo comparando os resultados obtidos com citologia e biópsia em casos clinicamente suspeitos de câncer da mucosa oral. Os autores utilizam abaixador de língua de madeira, considerando-o superior na coleta de células. A porcentagem de falsos negativos para a citologia é de 13,9%. Não são mencionados os locais de coleta. O trabalho corrobora com a não utilização de esfregaços para lesões queratóticas, revelando que de 56 casos positivos para displasia em leucoplasia, em apenas 3 a citologia apresenta células anormais. O estudo compreende a análise de 3.675 lesões orais e destas, 158 casos de carcinomas epidermóides. São realizadas citologia e biópsia e os pacientes acompanhados por pelo menos um ano. A sensibilidade diagnóstica da citologia é de 86,1%, indicada pelos autores como sendo boa, no entanto, eles não apóiam a citologia para lesões não suspeitas.

Já o trabalho de Allegra et al., de 1973, considera a citologia esfoliativa adequada para detecção de câncer oral, particularmente quando oculto ou *in situ*. O estudo utiliza como instrumento de coleta uma espátula odontológica de metal nas lesões queratinizadas. Dos 6.448 pacientes, 2.663 tem alguma lesão oral, sendo realizados 7.384 esfregaços. São diagnosticados 76 casos de carcinoma epidermóide, destes, 74 detectados já na citologia. Lesões não suspeitas clinicamente também revelam algum resultado positivo em citologia, resultado este confirmado pela biópsia. O trabalho considera a citologia tão precisa quanto a análise histológica.

Bánóczy e Rigó, em 1976, avaliam lesões leucoplásicas sob os aspectos clínicos, anátomo e citológicos. O citodiagnóstico de leucoplasias sem áreas erosivas revela-se menos eficaz, uma vez que a camada de queratina impede a coleta de células alteradas presentes na profundidade. Neste caso os resultados falsos negativos são da ordem de 8%.

Silverman et al., no ano seguinte, avaliando pacientes durante quatro anos para triagem de lesões pré-malignas, apresentam 26% de resultados falsos negativos em lesões de câncer já comprovadas por biópsia. Os resultados falsos são obtidos sobretudo em lesões queratóticas e no vermelhão do lábio. A citologia de leucoplasias muito queratinizadas revela células anucleadas, completamente queratinizadas. A eficácia da citologia quando há uma leucoplasia erosiva é melhor, 71,9%. A clínica e a histologia concordam nos diagnósticos em 76% dos casos.

O mesmo autor afirma em 1988 que a técnica de citologia deve ser encarada como uma aliada do diagnóstico clínico.

Koss, em 1992, afirma ser o procedimento de citologia esfoliativa melhor indicado para populações selecionadas, tais como a população que se pretende avaliar neste estudo.

Ogden et al., em 1993, realizam estudos com citologia esfoliativa e identificação de queratina com marcadores.

No ano seguinte, Jones et al., em um estudo comparativo com instrumentos para coleta de esfregaços, citam como desvantagem da espátula de madeira a formação de grupamentos de células com certa distorção, recomendando a utilização de escovinha (*cytobrush*). A coleta deste estudo é realizada em áreas intra-orais, para o diagnóstico de lesões eritematosas ou ulceradas suspeitas de malignidade. O trabalho reforça o conceito de que a citologia esfoliativa tende a ser uma técnica cada vez mais importante no diagnóstico de lesões orais.

Em 1995, Erenmemisoglu et al., realizam um trabalho pioneiro, utilizando a citologia esfoliativa para investigar as reações da mucosa oral frente ao uso de tabaco. A área selecionada para coleta é a mucosa labial inferior, e os resultados citológicos revelam alterações displásicas severas. Essas áreas, avaliadas também por biópsia, confirmam ora a displasia ora o carcinoma.

Awde et al., em 1996, ressaltam o papel determinante da biópsia no diagnóstico de malignidade e, embora não tenham fundamentado o porque da afirmação, rechaçam a utilização da citologia esfoliativa em lesões de câncer de lábio.

Ogden et al., no mesmo ano, em um estudo com marcadores para células basais, observa que a citologia esfoliativa é pobre em amostragem dessas células no epitélio oral intacto.

Ainda em 1996, Sugerman e Savage estudam o valor da citologia para a triagem do câncer de boca e apontam entre as principais indicações do método a revisão periódica de pacientes de alto risco, a revisão periódica de lesões orais pré-malignas e a seleção da melhor área a ser biopsiada. Os autores comparam positivamente os resultados dos esfregaços orais com o potencial diagnóstico da citopatologia para colo uterino.

Ogden et al., em 1997a, em um artigo de revisão sobre o papel da citologia esfoliativa para diagnóstico de lesões orais, indicam o futuro promissor dessa técnica na identificação do câncer de boca. Os autores mencionam as aplicações de técnicas quantitativas (citomorfologia, quantificação do conteúdo de DNA nuclear, marcadores tumorais em preparados citológicos) juntamente com a imunocitoquímica, definindo o potencial da citologia esfoliativa.

Também em 1997, Kapczinski, realiza estudos avaliando a técnica de citologia esfoliativa para diagnóstico das alterações orais associadas ao tabagismo. Entre as áreas selecionadas, os autores incluem a localização labial.

O trabalho de Roberts, ainda em 1997, relata a possibilidade de diferentes pressões (diferentes examinadores) na utilização de espátulas de madeira poder causar alterações na qualidade da celularidade dos esfregaços orais.

Vidal e Silva, em 1999, destacam a necessidade de remoção da queratina nas lesões orais para a realização de esfregaços e encontram 100% de sensibilidade e 96,8% de especificidade em relação à biópsia.

No mesmo ano, Sciubba realiza um estudo com citologia esfoliativa para diagnóstico de lesões pré-malignas. O trabalho utiliza um sistema de computador para análise dos esfregaços e observa bons resultados.

Ainda em 1999, Ramaesh et al. utilizam a técnica de citomorfometria para medir o diâmetro nuclear e celular. Os autores consideram esse método útil no diagnóstico de alterações displásicas e malignidade nas lesões orais.

Huang et al., também em 1999, utilizam a citologia esfoliativa para detectar o gene p53 em lesões orais.

No ano seguinte, Bloching et al. utilizam marcadores para câncer aerodigestivo em indivíduos com fator etiológico reconhecidamente de risco.

Macluskey e Ogden, em 2000, mencionam várias técnicas com marcadores para diagnóstico de câncer de boca. Os autores ressaltam que embora esse método esteja ainda sob investigação, o potencial da citologia esfoliativa para estudo de lesões orais deve ser considerado.

Silverman, em 2000, defende o uso da citologia para diagnóstico oral no sentido de acelerar a realização da biópsia, potencializando uma avaliação clínica.

Giese et al., no ano seguinte, seguindo a linha de trabalhos que associam a citologia esfoliativa e a imunocitoquímica, estudam a detecção do gene p53 para diagnóstico do câncer de boca.

Cançado et al., ainda em 2001, realizam esfregaços orais para avaliar o efeito do cigarro sobre a mucosa oral.

No mesmo ano, Kahn, contra-indica o uso da citologia esfoliativa para lesões secas ou com formação de crosta, como as visualizadas em lábio. O autor propõe uma outra forma de coleta e processamento dos esfregaços, coleta esta que demanda equipamentos e procedimentos técnico-laboratoriais específicos.

No ano seguinte, Christian, utilizando esfregaços orais interpretados por sistema computadorizado, considera a técnica de citologia um valioso coadjuvante no diagnóstico oral.

Epstein et al., ainda em 2002, observam que a citologia esfoliativa vem sendo relegada a segundo plano dentre as opções para diagnóstico de lesões orais. A partir do desenvolvimento de outras técnicas em associação com os esfregaços, esse método passa a ser não só mais uma alternativa, mas uma expectativa em relação ao diagnóstico precoce das lesões pré-malignas e câncer de boca.

Diniz-Freitas et al., 2004, faz uma revisão do uso da citologia esfoliativa no diagnóstico do câncer oral e refere-se aos incrementos que têm sido propostos para a técnica.

Orellana-Bustos et al., também em 2004, avaliam o uso da citologia em mucosa normal e em fumantes, com intuito de verificar alterações citopatológicas precoces, ainda na ausência de manifestações clínicas.

Acha et al., em 2005, estuda a aplicação da citologia nas lesões pré-malignas e câncer de boca. O estudo revisa as novidades e perspectivas

que vêm surgindo em relação à técnica de citologia e ressalta a importância desta em associação com outros métodos.

No mesmo ano, Bohrer et al., realizam esfregaços em bordo lateral de língua, soalho oral e vermelhão do lábio inferior para avaliar efeitos de carcinógenos.

Ainda em 2005, Brunotto et al., avaliam o uso de marcadores imunológicos em esfregaços de lesões orais como forma de indicar uma possível transformação maligna e Caruntu et al. (2005) associam o uso de computador e células obtidas a partir de esfregaços orais.

Em 2006, Mehrotra et al., revêem a aplicação da citologia em associação com a biologia molecular para diagnóstico de lesões pré-malignas e câncer de boca, reforçando a perspectiva em relação à técnica.

Proia et al., também em 2006, publica um artigo de revisão que estuda a associação do fumo em células da mucosa oral de fumantes e a relação com o câncer de boca.

Anuradha e Sivapathasundharam, em 2007, utilizam esfregaços gengivais para identificar variações nas características citológicas em diferentes idades e entre o sexo masculino e feminino.

Em 2008, continuam os estudos utilizando a citologia esfoliativa para a avaliação de lesões pré-malignas e câncer oral, todos ressaltando a perspectiva positiva do uso da citologia esfoliativa para diagnóstico de lesões orais quando em associação com outras técnicas (Kujan et al., 2008; Rautava et al., 2008; Saran et al., 2008; Schwartz et al., 2008)

É possível observar que nos últimos 10 anos, há um aumento no interesse pela citologia esfoliativa para uso em diagnóstico oral, com inúmeros estudos de revisão sobre o assunto além de aplicações da técnica em diversas abordagens, particularmente no diagnóstico do câncer de boca e das lesões orais pré-malignas.

2.4.2 Considerações sobre o uso para diagnóstico da queilite actínica

Além da descrição dos critérios citológicos próprios à mucosa da boca, as características encontradas em outras partes do corpo como o colo uterino são similares aos tecidos orais. Existem, portanto, padrões adequados de referência para a interpretação dos esfregaços orais (Morrison et al., 1949; Montgomery, Von Haan, 1951a; Montgomery, Von Haan, 1951b; Montgomery, Von Haan, 1951c; Ogden et al., 1996; Roberts, 1997).

Além disso, a maioria dos autores comprova a validade da técnica de citologia esfoliativa para diagnóstico de lesões pré-malignas e câncer de boca, particularmente em pacientes reconhecidamente de risco (Morrison et al., 1949; Sandler et al., 1959; Von Han, 1965; Tieck, 1966; Allegra et al., 1973; Silverman, 1988; Koss, 1992; Jones et al., 1994; Ramaesh et al., 1999; Sciubba, 1999; Macluskey, Ogden, 2000).

O número crescente de trabalhos, nos últimos anos, utilizando a citologia esfoliativa para uso oral renova o interesse pela técnica (Sciubba, 1999; Macluskey, Ogden, 2000; Silverman, 2000; Cançado et al., 2001;

Giese et al., 2001; Cristian, 2002; Epstein et al., 2002; Rautava et al., 2008; Saran et al., 2008; Schwartz et al., 2008).

Como já descrito, neste levantamento bibliográfico poucos trabalhos mencionam a localização labial no procedimento de citologia esfoliativa.

O uso estritamente labial muitas vezes é mencionado como contraindicado para a utilização do diagnóstico citológico, o mesmo em relação às lesões hiperqueratóticas, no entanto não há muitas vezes clareza nos resultados e nem homogeneidade na forma de coleta (Stahl et al., 1967; Bánóczy, Rigó, 1976; Silverman et al., 1977; Ogden et al., 1996; Kapczinski, 1997; Silva, 1997).

Na revisão de literatura deste trabalho encontrou-se um único estudo que afirma categoricamente a não utilização da citologia esfoliativa para o diagnóstico de lesões lábias. Trata-se de um artigo de revisão que não esclarece os motivos dessa afirmação, nem faz referência ao autor que dá sustentação a essa informação (Awde et al., 1996).

A própria literatura indica as soluções para contornar essa possível dificuldade com lesões ressecadas e hiperqueratóticas, quais sejam: a remoção da queratina superficial, o uso de instrumento que permita uma vigorosa e adequada coleta e a umidificação do lábio (Tiecke, Blozis, 1966; Allegra et al., 1973; Jones et al., 1994; Silva, 1997; Vidal, Silva, 1999).

Com esses cuidados metodológicos parece não haver impedimentos na utilização da citologia esfoliativa como uma opção no estudo da queilite actínica.

3. MÉTODOS

3.1 Caracterização da amostra

A amostra avaliada consistiu de um grupo composto de pescadores (GP=125) das praias de Florianópolis e um grupo controle (GC=30) representado por voluntários.

Os pescadores fazem parte de um grupo de profissionais descrito na literatura como indivíduos com maior risco para o desenvolvimento da queilite actínica e do câncer de lábio, particularmente em função da atividade desenvolvida ao ar livre e a relação com exposição solar, além de outros fatores ambientais e comportamentais (Visscher, Van Der Waal, 1998; Moore et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003; Cavalcante et al, 2008).

O GC foi composto de voluntários que se encontravam fora dos parâmetros clínicos comuns aos pacientes com queilite actínica ou câncer de lábio, parâmetros estes já descritos e reconhecidos na literatura (Awde et al., 1996).

Todos os indivíduos (GP e GC) foram submetidos à avaliação oral, com ênfase para o aspecto clínico do vermelhão do lábio, aspecto este registrado através de imagem fotográfica (conforme descrito no item 3.2.2).

Amostras de material foram obtidas de todos os participantes através de esfregaços e a biópsia foi realizada nos pescadores, quando necessário,

de acordo com os critérios pré-estabelecidos nos tópicos descritos na metodologia do trabalho (itens 3.2.3 até 3.3.2.1).

No momento do primeiro contato, os indivíduos avaliados neste trabalho foram esclarecidos sobre seus objetivos e metodologia a ser aplicada e receberam no ato do exame clínico uma carta de aceite (termo de consentimento informado, modelo USP, Anexo 1) a ser assinada contendo todas as informações pertinentes, incluindo a possibilidade de realização de biópsia e a permissão para divulgar os resultados resguardando-se, porém, os dados de identificação clara do indivíduo.

3.1.1 Projeto piloto

Inicialmente foi testada a utilização de uma solução ceratolítica (hidróxido de potássio a 10% e dimetil sulfóxido a 20% em água destilada) habitualmente utilizada em dermatologia, como uma possibilidade de utilização prévia à coleta do material com os esfregaços. Os resultados mostraram que o uso dessa solução não resultou em melhora dos esfregaços e, ao contrário, piorou a qualidade da amostra. Além disso, alguns pacientes referiram sintomatologia dolorosa e ardência na mucosa labial pós o uso da solução. Em vista disso, optou-se em apenas umidificar a mucosa e seguir os critérios e forma de coleta conforme descrito ao longo da metodologia.

3.2 Análise clínica

3.2.1 Anamnese e exame clínico

Os indivíduos dos grupos GP e GC foram avaliados através de anamnese e exame clínico. Os dados da anamnese foram obtidos dos dois grupos e registrados em formulário desenvolvido especificamente para este fim (Figura 1).

DADOS CADASTRAIS						
LOCAL EXAME:					GRUPO:	
NOME:				F ()	DN: __/__/__	
PROCEDÊNCIA:				M ()		
PROFISSÃO:						
ANAMNESE						
ANTECEDENTES FAMILIARES: _____						
SAÚDE GERAL: _____						
MÉDIA DE EXPOSIÇÃO SOLAR EM ANOS E HORAS/DIA: _____						
PROTEÇÃO LABIAL: _____ HÁBITOS DELETÉRIOS: _____						
SINTOMATOLOGIA: _____ HISTÓRICO DA LESÃO: _____						
CONHECIMENTO SOBRE A NATUREZA DA LESÃO: _____						
AVALIAÇÃO CLÍNICA LÁBIO						
ASPECTO DO LÁBIO	0	1	2	3	4	CO-MORBIDADES
ERITEMA						NÃO () SIM ()
ESCAMAÇÃO						TIPO/ HIPÓTESE CLÍNICA: _____
FISSURAÇÃO						_____
INFILTRAÇÃO						_____
ATROFIA						OBSERVAÇÕES: _____
EXULCERAÇÃO						_____
CROSTA						_____
LEUCOQUERATOSE						_____
LINHA						
VERMELHO/BRANCO						

Figura 1. Formulário para preenchimento dos dados cadastrais, anamnese e características clínicas do lábio.

Os itens investigados e constantes do formulário (Figura 1) foram baseados nos aspectos clínicos e etiopatogênicos associados com a queilite actínica e em correlações anatomoclínicas previamente estabelecidas (Aguiar, 1995; Kaugars et al., 1999; Campisi, Margiotta, 2001; Ochsenius et al., 2003).

No perfil dos pacientes ressaltaram-se os seguintes aspectos:

- 1) sexo;
- 2) idade;
- 3) atividade profissional/ lazer e tempo aproximado de exposição solar (em horas e em anos);
- 4) presença de hábitos deletérios como fumo e álcool (nas diferentes formas);
- 5) conhecimento sobre a lesão e presença de sinais e sintomas anteriores;
- 6) condição oral geral em relação a outras patologias, diagnóstico diferencial de outros tipos de queilite e higiene oral no momento do exame clínico.

A área selecionada para coleta compreendeu o vermelhão do lábio inferior, correspondente à maior incidência de queilite actínica e susceptibilidade aos carcinógenos envolvidos na etiopatogenia do câncer de pele e da cavidade oral (Douglas, Gamon, 1984; Visher, 1998).

Os registros das características clínicas foram também anotados na Figura 1. A descrição das características clínicas labiais está detalhada a

seguir e foi baseada nos parâmetros definidos por Aguiar, em 1995, e também utilizados por Oliveira-Filho, em 1998, e por Nico, em 2004:

- 1) Eritema: mancha vásculo-sanguínea produzida por vasodilatação que desaparece à vitropressão;
- 2) Escamação: perda tecidual caracterizada por massa furfurácea que se desprende da superfície;
- 3) Fissuração: perda da substância linear, superficial ou profunda, disposta perpendicularmente ao maior eixo do lábio;
- 4) Infiltração: aumento de consistência do lábio à palpação;
- 5) Atrofia: aspecto de afinamento do vermelhão, com superfície brilhante;
- 6) Exulceração: perda tecidual superficial;
- 7) Crosta: concreção de coloração amarelada ou avermelhada resultante do dessecamento de líquido e restos epiteliais;
- 8) Leucoqueratose: placa esbranquiçada, discretamente elevada, não removível mecanicamente;
- 9) Linha: intensidade da perda de nitidez da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele;
- 10) Vermelho/branco: aspecto moteado vermelho e branco do lábio.

A graduação utilizada para os 10 critérios clínicos acima discriminados foi assim determinada, seguindo o proposto por Aguiar, 1995:

Grau 0 – Ausência de manifestações clínicas;

Grau 1 – Intensidade discreta das características clínicas;

Grau 2 – Intensidade moderada das características clínicas;

Grau 3 – Intensidade intermediária entre moderada e acentuada das características clínicas;

Grau 4 – Características clínicas acentuadas.

A avaliação clínica, incluindo a anamnese e a definição das características clínicas presentes no lábio, bem como suas graduações, foi estabelecida por um único examinador, a autora deste trabalho.

3.2.2 Documentação fotográfica dos pacientes

Os aspectos clínicos visualizados nos lábios dos pacientes dos dois grupos (GP e GC) foram registrados através de fotografias. Uma foto clínica sob luz natural foi obtida com máquina fotográfica digital cybershot da Sony (3.2 pixels, com zoom de 6 vezes). As fotos clínicas focalizaram apenas a região a ser estudada, preservando a identidade dos pacientes.

As imagens clínicas digitalizadas foram salvas recebendo o mesmo número de registro do formulário clínico correspondente.

3.2.3 Critérios clínicos para realizar os esfregaços

Todos os componentes da amostra, GP e GC, foram submetidos à citologia esfoliativa.

Os esfregaços dos indivíduos selecionados para o GC foram utilizados como padrão de normalidade da citologia de lábio visto a escassez

de informações dessa área anatômica, além de servirem para uma padronização na forma de coleta.

Os indivíduos do GP foram considerados grupo de risco e, portanto, todos foram submetidos aos esfregaços, independente da hipótese clínica. O objetivo dos esfregaços no GP foi verificar alterações que pudessem indicar displasia ou malignidade (o critério de seleção da amostra já define isso).

3.2.4 Critérios clínicos para realizar biópsia

Nenhum paciente do GC foi submetido à biópsia, pois essa necessidade o excluiria desse grupo.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de queilite actínica no GP, utilizaram-se os critérios clínicos descritos por Aguiar, em 1995, como sendo de maior risco para malignidade e portanto indicativos da necessidade de realizar biópsia, quais sejam: perda de nitidez da linha de transição entre vermelhão de lábio e pele e aumento da consistência do lábio à palpação.

Também ficou estabelecido que lesões pré-malignas (graus variados de displasia) ou malignas, que fossem detectadas através da análise citológica, seriam biopsiadas independentemente do aspecto clínico.

3.3 Análise microscópica

O presente estudo avaliou características microscópicas (citológicas e anatomopatológicas) sob uma perspectiva estritamente morfológica.

3.3.1 Citologia esfoliativa

Os esfregaços orais de ambos os grupos (GP e GC) foram realizados após a anamnese, exame clínico, registro dos dados no formulário clínico e documentação fotográfica do lábio inferior.

Inicialmente foi realizada uma preparação do meio oral para ser submetido à coleta, esse preparo visou a remoção de resíduos (ex: cosméticos). As áreas labiais ressecadas foram umidificadas com uma gaze embebida em soro fisiológico por aproximadamente 10 minutos e, em seguida, submetidas a uma raspagem prévia com objetivo de remover a superfície de queratina excessiva (Bibbo, 1997; Vidal, Silva, 1999).

O instrumento de coleta selecionado foi a espátula odontológica de metal a fim de realizar um coleta mais vigorosa e minimizar os defeitos na amostra da mucosa seca (Staats, 1963; Jones et al., 1994; Silva, 1997). Após a umidificação da mucosa labial, os esfregaços foram coletados em toda a extensão do lábio inferior realizando-se 3 a 4 movimentos com a espátula da direita para a esquerda (Jones et al., 1994; Roberts, 1997).

Imediatamente após cada coleta, o material foi transferido para uma lâmina limpa e seca, devidamente identificada, sendo fixado em solução de álcool 96° e acondicionado em cubas contendo o fixador. Neste trabalho optou-se por fixar os esfregaços com solução alcoólica habitual (Roberts, 1997, Silva, 1997).

As lâminas foram coradas pela coloração de Papanicolaou de acordo com o processamento habitualmente utilizado (Bibbo, 1997) e este foi

realizado no Instituto de Diagnóstico Anátomo-Patológico (IDAP), anexo ao Hospital de Caridade, em Florianópolis, SC.

Os aspectos citológicos foram registrados através do preenchimento do formulário desenvolvido para esse fim (Figura 2) e através de fotomicrografias, estas sendo arquivadas como já descrito para as fotografias clínicas.

FORMULÁRIO CITOPATOLOGIA			GRUPO:	
Características Citológicas	Intensidades			
	0	1	2	3
Celularidade				
Células escamosas superficiais				
Células escamosas parabasais				
Células escamosas atípicas				
Linfócitos				
Neutrófilos				
Histiócitos				
Hemáceas				
Citólise				

Figura 2. Formulário para preenchimento dos aspectos citológicos no grupo controle e de pescadores

A avaliação morfológica foi realizada através de microscópio óptico por três observadores: Paulo Campos Carneiro, orientador, Pedro Castro Soares, segundo examinador e Karine Piñera, autora.

A análise citológica baseou-se nos critérios de observação microscópica de aspectos citológicos gerais e específicos para a mucosa oral e labial (Ogden et al., 1996; Silva, 1997; Kaugars et al., 1999).

Para a definição das alterações citológicas foram utilizados os seguintes critérios:

- 1) Características celulares conforme o preconizado para esfregaços ginecológicos (Koss, 1992; Bibbo, 1997);
- 2) O padrão utilizado por Silva, em 1997 para esfregaços orais;
- 3) E a associação das características citológicas com as definições estipuladas para a interpretação dos cortes histológicos.

As características citológicas foram então convencionadas, quanto à presença ou não de alterações e suas intensidades conforme o descrito a seguir:

Intensidade 0 – ausente (não há alteração);

Intensidade 1 – alterações leves (para células atípicas de caráter inflamatório);

Intensidade 2 – alterações moderadas (células atípicas - lesões pré-malignas, sendo 2a - displasia leve, 2b - displasia moderada e 2c - displasia acentuada/ carcinoma *in situ*)

Intensidade 3 – alterações intensas (células atípicas – lesões malignas com sinais de infiltração).

Em relação à celularidade, ficou definido ainda que os casos identificados pela numeração 0 (zero), foram inconclusivos, ou seja, material insuficiente para diagnóstico. Os casos representados pela numeração 1 (um) foram conclusivos apesar da pouca celularidade e os casos definidos como 2 (dois) e 3 (três) apresentavam celularidade adequada.

Cada examinador realizou sua observação individualmente. Após o preenchimento dos dados, os resultados foram confrontados. Ficou estipulado que ao ocorrer divergência de apenas um examinador, prevaleceria a anotação dos outros dois. Nos casos em que ocorreram interpretações diferentes entre os três examinadores, as lâminas foram reavaliadas para definir um consenso.

3.3.1.1 Parâmetros citológicos para normalidade

Os referenciais adotados para outras regiões do corpo de mesmo tipo histológico, particularmente o colo uterino foram aplicados às características da mucosa oral (Bibbo, 1997), além das descrições citológicas específicas das diferentes regiões orais, incluindo a labial (Montgomery, Von Haam, 1951a; Montgomery, Von Haam, 1951b; Montgomery, Von Haam, 1951c; Koss, 1992; Bibbo, 1997; Silva, 1997).

3.3.1.2 Parâmetros citológicos indicativos de anormalidade

Da mesma forma que o descrito anteriormente, existem referenciais na literatura acerca dos aspectos citológicos indicativos de alteração na mucosa oral, inclusive na localização labial (Montgomery, 1951; Koss, 1992; Bibbo, 1997; Silva, 1997).

3.3.2 Critérios citológicos para realização de biópsia

Os indivíduos do GP cujos resultados citológicos indicassem os graus 2 (displasia) e 3 (malignidade), seriam biopsiados.

3.3.2.1 Biópsia e exame anatomopatológico

Nos casos selecionados de acordo com os critérios clínicos e/ou citológicos já descritos a biópsia foi realizada utilizando-se instrumento (*punch* ou bisturi) apropriado a cada caso (Aguar, 1995; Nico, 2004).

O fragmento coletado através de biópsia foi fixado em formol 10% contido em frascos já preparados no laboratório IDAP e etiquetados com o número de identificação referente ao caso.

O processamento histotécnico seguiu as etapas básicas para a coloração de Hematoxilina-Eosina (HE).

A avaliação das lâminas foi realizada individualmente através de microscópio óptico por três observadores: Mirian Nacagami Sotto, dermatopatologista, Sílvia Vanessa Lourenço Loducca, patologista bucal e Karine Piñera, autora. Em relação às discrepâncias o mesmo critério já descrito para análise citológica foi adotado.

A interpretação dos achados histopatológicos para a análise das lâminas incluiu:

- 1) as alterações propostas por Kramer et al., em 1978, em relação à atipia e amplamente citadas pelos autores;
- 2) a descrição microscópica das lesões pré-malignas e carcinoma epidermóide descrita em Pindborg et al., 1997;
- 3) os critérios adotados por Nico, em 2004.

O modelo de formulário para anotação dos dados anatomopatológicos foi baseado no adotado por Nico, em 2004, e está representado na Figura 3.

ANATOMIA PATOLÓGICA PESCADORES				0		1		2		3		
				n	%	n	%	n	%	n	%	
ALTERAÇÕES ARQUITETURAIS	Formação gotas											
	Duplicação camada basal											
	Hipercelularidade											
	Alteração maturação epitelial											
	Ulceração											
	Hiperqueratose											
	Acantose											
	Atrofia											
ALTERAÇÕES CELULARES	Nucléolo proeminente											
	Hiperchromatismo nuclear											
	Pleomorfismo nuclear											
	Relação núcleo-citoplasma											
	Aumento figuras mitose											
	Mitoses atípicas											
	Células multinucleadas											
LÂMINA PRÓPRIA	Infiltrado inflamatório liquenóide											
	Infiltrado inflamatório difuso											
	Infiltrado inflamatório focal											
	Fibrose											
RESULTADO	Ausência de displasia		Displasia leve		Displasia moderada		Displasia grave (carcinoma <i>in situ</i>)		Carcinoma superficialmente invasivo		Carcinoma invasivo	
	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%

Figura 3. Formulário para preenchimento dos dados anatomopatológicos dos pescadores biopsiados

3.4 Análise Estatística

Para a análise dos dados apresentados, os questionários e informações de avaliação clínica, citológica e histopatológica foram digitalizados e submetidos à análise descritiva e estatística utilizando-se o Software SPSS® for Windows® versão 15.0 da SPSS Incorporation®.

As análises descritivas foram feitas através das frequências absolutas e percentuais e representadas graficamente através de histogramas, gráficos de barras e gráficos setoriais tipo “pizza”.

As análises estatísticas para dados qualitativos e semi-quantitativos foram feitas utilizando-se o teste não paramétrico do “Chi-quadrado”, assumindo o valor de referência para a significância estatística em 5% ($p < 0,05$). As análises estatísticas para dados quantitativos foram realizadas utilizando-se testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Os dados quantitativos foram apresentados textualmente como (média $\pm$ desvio padrão).

4. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados a seguir, distribuídos nos itens correspondentes ao que foi abordado na metodologia: caracterização da amostra, análise clínica e análise microscópica (citológica e anatomopatológica). Os dados referentes aos registros completos do GC e do GP estão apresentados nos Apêndices 1 a 4, conforme a seguir:

Apêndice 1 – Dados da anamnese, aspectos clínicos e citológicos do grupo controle

Apêndice 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores

Apêndice 3 – Dados clínicos e citológicos do grupo de pescadores

Apêndice 4 – Dados clínicos, citológicos e anatomopatológicos dos pescadores biopsiados

A apresentação dos resultados ao longo do texto está distribuída em Tabelas e Figuras (incluindo histogramas, gráficos e fotomicrografias).

Esses dados foram extraídos dos Apêndices e incluem informações que foram consideradas de maior relevância para a apresentação dos resultados e da discussão.

4.1 Caracterização da amostra

Os Apêndices 1 e 2 apresentam os dados clínicos correspondentes aos itens de 4.1.1 até 4.2.2, descritos a seguir, e que são referentes, respectivamente, aos grupos GC e GP.

4.1.1 Dados cadastrais

Os participantes do GC foram escolhidos aleatoriamente de acordo com os critérios definidos na metodologia, totalizando 30 indivíduos voluntários, com média de idade $50,6 \pm 6,4$ anos (mínimo de 47 e máximo de 57 anos), sendo 93, 4% de homens e 6,6% de mulheres.

O grupo de pescadores, num total de 125, foram abordados em praias tipicamente pesqueiras de Florianópolis, quais sejam: Cachoeira do Bom Jesus, Ingleses, Sambaqui, Lagoa da Conceição, Barra da Lagoa, Ribeirão da Ilha e Armação do Pântano do Sul. Essas localidades compreendem todo o contorno (norte, sul, leste e oeste) da ilha de Santa Catarina.

Todos os participantes, pescadores ou não, eram catarinenses e residentes em Florianópolis. No GP, 32% deles não nasceram na Ilha, sendo procedentes de outras partes do Estado de Santa Catarina.

Quando questionados sobre a atividade profissional, todos os participantes do GP identificaram-se como pescadores. Destes, verificou-se que 8 participantes (6,4%) já não atuavam na pesca propriamente dita (ex-pescadores) e sim acompanhavam as atividades no barco e por estarem submetidos aos mesmo fatores de risco, foram também incluídos no estudo.

A maioria dos pescadores era do sexo masculino (96,8%), enquanto apenas 3,2% do sexo feminino. As mulheres pescadoras normalmente assumiram a atividade após o falecimento dos maridos em acidentes no mar.

Os 125 participantes do GP apresentavam idade média de $50,58 \pm 12,77$ anos, variando de 22 a 77 anos, como pode ser visto na Figura 4.

Figura 4. Histograma das idades do grupo de pescadores

4.1.2 Anamnese

Os resultados referentes a este item encontram-se nos Apêndices 1 e 2.

O GC revelou casos de câncer na família em 10% dos casos e diabetes em 3,3%. Em relação às outras características da anamnese não há representatividade, uma vez que o próprio critério de inclusão para grupo controle definia isso, ou seja, ausência de alterações.

Os pescadores apresentavam um bom estado de saúde geral, com apenas 7 deles relatando sofrer de diabetes (3,2%) ou hipertensão (2,4%). Dos 125 pescadores, 28% deles apresentaram casos de familiares de primeiro grau com algum tipo de câncer, além de hipertensão (16,8%) e diabetes (3,2%).

Todos os participantes estavam na atividade pesqueira há pelo menos 10 anos, alguns chegando a 60 anos na pesca. Esse dado reflete um hábito nas famílias de pescadores de transferirem para seus filhos a profissão, muitos iniciando na atividade pesqueira ainda crianças ou adolescentes.

Em virtude da precocidade, os pescadores apresentavam um tempo de exposição solar, em número de anos, bastante intenso, com uma média de $32,14 \pm 12,47$ anos de exposição ao sol, com máximo de 60 e mínimo de 10 anos, como pode ser visto na Figura 5.

Figura 5. Histograma dos anos de exposição solar a que os pescadores estiveram submetidos

Devido à característica da própria atividade, a quantidade de horas diárias de exposição variou entre 4 e 10 horas. Os pescadores estiveram expostos ao sol em média $7,71 \pm 1,23$ horas por dia, todos os dias. A Figura 6 apresenta o histograma do tempo de exposição solar em horas/dia.

Figura 6. Histograma do número de horas diárias de exposição solar dos pescadores

A maioria dos pescadores (92,8%) não usava qualquer tipo de proteção solar, com exceção das mulheres que referiram a utilização de protetores labiais. Treze pescadores do sexo masculino fizeram alusão ao uso de manteiga de cacau, particularmente no inverno.

Dentre os hábitos deletérios questionados entre os pescadores, o tabagismo foi o mais freqüente (38,4%) seguido de etilismo (32%). Com

relação a esses itens, não foram especificados tipos de fumo e/ou álcool, apenas se ingeriam ou não rotineiramente.

No GP alguns indivíduos relataram sintomatologia no momento do exame, predominando o ressecamento (11%) ou ardência (14%).

Quando questionados sobre características labiais anteriores, tais como presença de feridas (15%), crosta (11%), sangramento (2%) ou dor (9%), num total de 37% dos pescadores relataram um ou mais desses sinais e sintomas há pelo menos 10 anos, ainda que no momento do exame não houvesse, muitas vezes, presença de alterações significativas.

Dos 125 pescadores, 3% deles possuíam algum conhecimento sobre a etiopatogenia da lesão relacionada à exposição solar, embora a maioria associasse o aspecto labial ao envelhecimento ou a outras alterações climáticas como vento e frio.

Apenas 2% dos pescadores relacionavam a lesão com a possibilidade de transformação maligna e, mesmo estes, nunca procuraram um profissional para estabelecer um diagnóstico.

4.2 Avaliação clínica

4.2.1 Tipo de alteração clínica

Os aspectos clínicos presentes no lábio dos pescadores, por ordem decrescente de intensidade foram: aspecto vermelho/branco, atrofia, eritema, linha, descamação, infiltração, exulceração, leucoqueratose e fissura.

A Tabela 1 demonstra a média dos graus de intensidade (0 a 4) atribuídas às características clínicas

Tabela 1. Apresentação das médias dos graus de intensidade (0 a 4) para as características clínicas do lábio inferior do grupo de pescadores

Característica do lábio	Média	DP
Eritema	0,32	0,78
Descamação	0,22	0,62
Fissura	0,10	0,49
Infiltração	0,19	0,56
Atrofia	0,33	0,67
Exulceração	0,11	0,41
Leucoqueratose	0,11	0,32
Linha	0,22	0,64
Vermelho / Branco	0,61	1,00

Pelas médias dos graus de intensidade (0 a 4) demonstradas na Tabela 1 é possível observar que o aspecto de vermelho e branco mesclados, predominou em relação à intensidade da característica. Já a presença de fissura, quando ocorreu, revelou-se discreta.

Os mesmos dados presentes na Tabela 1 podem ser melhor visualizados na Figura 7, onde se percebe nitidamente a ausência de características clínicas muito evidentes (intensidades 3 e 4) em toda a amostra.

Os aspectos clínicos, quando presentes, revelaram-se, portanto, discretos (intensidade da característica 1 e 2) em quase toda a amostra.

Figura 7. Distribuição das intensidades (0 a 4) das características clínicas do lábio inferior de pescadores

Os pescadores que apresentaram as características clínicas definidas na metodologia como indicativas de malignidade foram biopsiados, totalizando 16 casos (12,8% do total da amostra).

As Figuras 8 e 9 apresentam exemplos de aspectos clínicos do lábio inferior de pescadores biopsiados.

Figura 8. Fotografia do lábio de pescador revelando aspecto vermelho/ branco, leucoqueratose, infiltração e perda da nitidez entre vermelhão do lábio e pele

Figura 9. Fotografia do lábio inferior de pescador revelando aspecto vermelho/ branco, infiltração, fissuração, ulceração e crosta

4.2.2 Outros diagnósticos orais (co-morbidades)

Dos 125 pescadores avaliados, 14 (11,2%) apresentavam, no momento do exame clínico, outra alteração no lábio e/ou próxima à região labial.

A partir da análise das características labiais presentes no momento do exame clínico nos 125 pescadores, os diagnósticos foram distribuídos em 111 casos (88,8%) com hipótese clínica de queilite actínica, 11 casos de queilite granulomatosa (8,8%), 2 casos de herpes labial (1,6%) e 1 caso de queilite angular (0,8%).

Todos os pescadores que apresentaram alterações labiais actinicamente induzidas e/ou outras co-morbididades foram encaminhados para atendimento pelo Sistema Único de Saúde no Ambulatório de Lesões Bucais do Hospital de Caridade, Florianópolis, SC.

A Figura 10 apresenta a distribuição de todos os diagnósticos clínicos (em todos os pescadores) ou diagnósticos histopatológicos encontrados entre os pescadores biopsiados.

Figura 10. Distribuição dos diagnósticos clínicos e anatomopatológicos dos pescadores

4.3 Análise microscópica

Os Apêndices 3 e 4 apresentam os dados referentes aos aspectos citológicos e anatomopatológicos de todos os indivíduos deste trabalho.

4.3.1 Aspectos da citologia esfoliativa

Os esfregaços foram realizados em todos os indivíduos da amostra, totalizando 155 lâminas (30 do GC e 125 do GP). A interpretação dos achados citológicos revelou diferenças entre os dois grupos, com uma celularidade significativamente maior no grupo controle em relação aos pescadores.

A Tabela 2 apresenta a distribuição da celularidade dos esfregaços nos grupos controle e de pescadores.

Tabela 2. Distribuição da celularidade entre o grupo controle e o grupo de pescadores ($p < 0,001$)

GRUPOS		CELULARIDADE				Total
		0	1	2	3	
Controle	N	0 (0%)	0 (0%)	7 (23,3%)	23 (76,7%)	30 (100%)
Pescadores	N	7 (5.6%)	14 (11,2%)	79 (63,2%)	25 (20,0%)	125 (100%)

A celularidade foi intensa (76,7%) na maioria dos participantes do grupo controle, predominando células escamosas intermediárias seguidas de células escamosas superficiais. Em 100% dos casos do GC não foram observadas células parabasais e nem atípicas.

Dentre os aspectos citológicos mais evidenciados nos pescadores, destaca-se também a celularidade. A amostra foi adequada em 63,2% dos pescadores (para intensidade 2) e em 20% (para intensidade 3) e também foi constituída, principalmente, de células escamosas superficiais e intermediárias.

Além da significância em relação à celularidade, houve ainda uma quantidade significativamente maior de células escamosas intermediárias e atípicas (de caráter inflamatório) presentes no grupo dos pescadores.

Não foram observadas diferenças na celularidade entre pacientes biopsiados ou não e na celularidade entre os diagnósticos anatomopatológicos de displasia e carcinoma.

A Tabela 3 apresenta os dados referentes à significância dos resultados relacionando a celularidade com: grupo controle e de pescadores, pescadores biopsiados ou não e dentre os biopsiados, àqueles que obtiveram diagnóstico de lesão maligna ou não.

Tabela 3. Comparação da celularidade dos esfregaços entre os grupos: controle e pescadores; pescadores biopsiados e não biopsiados; diagnóstico de displasia e lesão maligna

CARACTERÍSTICA CITOLÓGICA	Valores de p		
	Pescador x Controle	Biopsiado X Não Biopsiado	Displasia X Maligno
Celularidade	< 0,001	0,496	0,379
Células Escamosas Superficiais	0,066	0,866	0,343
Células Escamosas Intermediárias	< 0,001	0,160	0,834
Células Escamosas Parabasais	0,784	0,433	0,551
Células Escamosas Atípicas	0,027	0,079	-
Linfócitos	0,528	<0,001	0,019
Neutrófilos	0,728	< 0,001	0,118
Histiócitos	0,623	0,700	-
Hemáceas	0,623	0,128	0,7
Citólise	-	-	-

Observa-se que nos pescadores os graus de celularidade foram significativamente menores do que no grupo controle, porém em ambos os grupos a celularidade obtida não limitou a avaliação.

A Figura 11 apresenta a distribuição das médias de graduação (intensidades de 0 a 3) atribuídas às características citológicas evidenciadas no grupo controle e no grupo de pescadores.

Figura 11. Distribuição das médias das intensidades atribuídas às características citológicas no grupo controle e de pescadores

Outra característica citopatológica que apresentou significância no GP refere-se à presença de células inflamatórias. Neutrófilos e linfócitos foram mais evidentes entre os indivíduos biopsiados e a presença de linfócitos revelou-se mais freqüente nos diagnósticos de malignidade.

As Figuras 12, 13 e 14 apresentadas a seguir, representam a distribuição das células inflamatórias encontradas entre os pescadores biopsiados e nos diferentes diagnósticos.

A distribuição dos neutrófilos não obteve representatividade em relação aos pescadores biopsiados, com ou sem lesão maligna.

Figura 12. Distribuição dos linfócitos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados e não biopsiados.

Figura 13. Distribuição dos neutrófilos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados e não biopsiados.

Figura 14. Distribuição dos linfócitos nos achados citológicos entre pescadores biopsiados, com ou sem lesão maligna.

Em 18 casos do GP (14,4 %) foram encontradas células escamosas consideradas atípicas. Estas células foram interpretadas como sendo representativas de alterações apenas de caráter inflamatório.

Os esfregaços não foram capazes de detectar as alterações displásicas ou malignas visualizadas na histopatologia.

A Tabela 4 apresenta a distribuição das células escamosas atípicas no grupo controle e no grupo de pescadores.

Tabela 4. Apresentação das células escamosas atípicas no grupo controle e de pescadores (p=0,025)

GRUPOS		Células Escamosas Atípicas				Total
		0	1	2	3	
Controle	N	30 (100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	30 (100%)
Pescadores	N	107 (85.6%)	18 (14,4%)	0(0%)	0(0%)	125 (100%)

As Figuras 15 a 20 apresentam as imagens obtidas por fotomicrografia das características citopatológicas visualizadas nos esfregaços do grupo controle (Figuras 15 e 16) e do grupo dos pescadores (Figuras 17 a 20).

Figura 15. Esfregaço do grupo controle, com celularidade adequada e predomínio de células escamosas superficiais e intermediárias – 100x.

Figura 16. Aumento da foto anterior, revelando a homogeneidade na morfologia celular – 400x.

Figura 17. Esfregaço de pescador também com celularidade adequada, presença de células escamosas superficiais e intermediárias – 250x.

Figura 18. Maior aumento da foto anterior, notam-se algumas células com núcleo picnótico. No centro da imagem observa-se uma célula com núcleo aumentado – 400x.

Figura 19. No detalhe nota-se célula escamosa com aumento da relação núcleo-citoplasmática – 1000x.

Figura 20. Outro aspecto de morfologia nuclear aumentada, interpretada como atipia de caráter inflamatório – 1000x.

4.3.2 Aspectos anatomopatológicos

Dos 125 pescadores avaliados, 16 (12,8%) foram biopsiados segundo critérios estritamente clínicos. Todos os casos em que as características clínicas indicaram a necessidade de biópsia revelaram alterações significativas na análise microscópica.

Dos 16 pescadores, 7 apresentaram displasia leve e 5 displasia moderada; 4 pescadores apresentaram carcinoma epidermóide, sendo 2 deles *in situ* (displasia grave) e 2 superficialmente invasivos. Não houve nenhum caso de carcinoma francamente invasivo.

A frequência de lesão labial maligna no total de pescadores avaliados foi de 3,2%, sendo o tipo morfológico correspondente exclusivamente à carcinoma epidermóide.

Na interpretação dos achados histopatológicos prevaleceram por ordem decrescente de intensidade as seguintes alterações: hiperqueratose, acantose, elastose solar, hipercelularidade, duplicação da camada basal, infiltrado inflamatório focal, alteração da maturação epitelial, pleomorfismo nuclear, hipercromatismo nuclear, nucléolo proeminente, relação núcleo-citoplasma, cristas epiteliais em forma de gotas, infiltrado inflamatório liquenóide, infiltrado inflamatório difuso, aumento nas figuras de mitose e ulceração. As características de atrofia, mitoses atípicas, células multinucleadas e fibrose não obtiveram representatividade nos cortes histológicos analisados.

A Tabela 5 mostra as médias das intensidades (0 a 3) das características anatomopatológicas dos 16 pescadores biopsiados.

Tabela 5. Médias das intensidades das características anatomopatológicas dos pescadores biopsiados

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS CELULARES, ARQUITETURAIS E DA LÂMINA PRÓPRIA		
Aspectos	Médias	DP
Gotas	0,69	0,60
Duplicação Basal	1,25	0,77
Hipercelularidade	1,31	0,87
Alteração de Maturação Epitelial	1,13	0,89
Ulceração	0,06	0,25
Hiperqueratose	2,06	0,68
Acantose	2,00	0,82
Atrofia	0,00	0,00
Nucléolo Proeminente	1,13	0,72
Hipercromatismo Nuclear	1,13	0,72
Pleomorfismo Nuclear	1,13	0,81
Relação Núcleo-Citoplasma	0,94	0,77
Aumento de Figuras de Mitose	0,25	0,45
Mitoses Atípicas	0,00	0,00
Células Nucleadas	0,00	0,00
Infiltrado liquenóide	0,44	0,89
Infiltrado difuso	0,44	0,63
Infiltrado focal	0,19	0,54
Elastose Solar	1,94	1,24
Fibrose	0,00	0,00

Para demonstrar as características anatomopatológicas identificadas nos pescadores biopsiados, as Figuras 21 a 31 revelam fotomicrografias obtidas dos cortes histológicos avaliados.

Figura 21. Corte histológico revelando epitélio pavimentoso estratificado hiperqueratinizado. No conjuntivo subjacente observa-se discreta degeneração basofílica correspondente à elastose solar – 40x.

Figura 22. Nota-se maior aumento (200x) do corte anterior, evidenciando a hiperqueratinização e discreta duplicação da camada basal.

Figura 23. Nota-se a hiperplasia pseudoepiteliomatosa do revestimento epitelial, com projeções em direção ao conjuntivo que revela infiltrado inflamatório subepitelial – 40x.

Figura 24. Em maior aumento (100x) do corte anterior observa-se em detalhe a projeção epitelial, já assumindo aspecto de gota e o infiltrado inflamatório mononuclear subjacente.

Figura 25. Em uma visão panorâmica (40x) é possível observar a hiperqueratose e a projeção epitelial em direção ao conjuntivo subjacente com intenso infiltrado inflamatório mononuclear.

Figura 26. No maior aumento (100x) observa-se a falta de limite entre epitélio (com camada granulosa evidente e hiperqueratose) e conjuntivo subepitelial com intenso infiltrado inflamatório mononuclear.

Figura 27. Corte histológico (40x) mostrando numerosas projeções epiteliais em forma de gota.

Figura 28. As projeções em maior aumento (100x) revelando acantose e ainda disceratose e discreta reação desmoplásica subepitelial.

Figura 29. Corte histológico revelando neoplasia epitelial micro invasiva – 40x.

Figura 30. No detalhe nota-se desorganização da arquitetura epitelial e disceratose – 100x.

Figura 31. Em maior aumento nota-se pleomorfismo celular e nuclear, disceratoses e mitoses atípicas – 400x.

4.4 Correlação entre os achados clínicos, cito e anatomopatológicos

Os Apêndices 1 a 4 apresentam os dados clínicos, cito e anatomopatológicos dos grupos controle e de pescadores, conforme já descrito.

4.4.1 Aspectos clínicos x Citológicos

Dos 14 casos que apresentaram aspectos citológicos com células escamosas atípicas, todos foram do sexo masculino, com média de idade de 51,92 anos (mínimo de 30 e máximo de 78 anos), e todos revelaram alguma manifestação clínica.

Das características clínicas presentes nos pescadores que evidenciaram alteração citológica (célula atípica de caráter inflamatório), ressalta-se o aspecto vermelho e branco, seguido de atrofia.

Correlacionando-se as células escamosas superficiais e intermediárias com as características clínicas, não se observou diferença estatística.

4.4.2 Aspectos clínicos x Anatomopatológicos

Considerando-se todos os pescadores biopsiados, a idade média foi de 55, 62 anos (com mínimo de 25 anos e máximo de 75 anos), com uma média de exposição solar de 8 horas por dia (mínimo de 6 e máximo de 10 horas).

A média de idade apenas dos casos que apresentaram diagnóstico de carcinoma (4 casos) foi de 50,75 anos (com mínimo de 43 e máximo de 56 anos), mais baixa que os demais biopsiados (12 casos) com média de 57,25 anos (com mínimo de 25 e máximo de 75 anos). Dos 16 pescadores biopsiados, apenas 2 casos referiram a ausência de fumo e álcool, um deles, curiosamente, o mais jovem da amostra (25 anos de idade).

Todos os casos biopsiados 16 (12,8%) foram selecionados apenas por critérios clínicos (anteriormente definidos na metodologia), uma vez que os achados citológicos não indicaram essa necessidade. As características clínicas que indicaram a necessidade de biópsia foram 100% efetivas na correspondência dos achados anatomopatológicos.

4.4.3 Aspectos citológicos x Anatomopatológicos

Nenhum dos pacientes biopsiados apresentou evidências anatomopatológicas das células escamosas atípicas reveladas nos esfregaços. As biópsias foram realizadas, portanto, exclusivamente pelos parâmetros clínicos definidos na metodologia.

Em um caso, com diagnóstico anatomopatológico de displasia leve, não houve representatividade do esfregaço, sequer em termos de celularidade.

Em 7 casos, dos 16 biopsiados (43,75%), houve presença de linfócitos e neutrófilos nos esfregaços. Esses achados são identificados em 10 pescadores biopsiados (62,5%), que revelam presença de infiltrado inflamatório ora liquenóide, ora focal ou ainda difuso.

A Figura 32 apresenta a distribuição das médias das intensidades atribuídas às características clínicas e citológicas entre os pescadores biopsiados e não biopsiados.

Figura 32. Histograma das médias das intensidades das características clínicas e citológicas nos pescadores biopsiados e não biopsiados

A Tabela 6 apresenta as médias das intensidades das características dos dados referentes aos aspectos clínicos, cito e anatopatológicos de toda a amostra.

Tabela 6. Médias das intensidades atribuídas aos aspectos clínicos, cito e anatomopatológicos dos pescadores biopsiados

Característica		Média	DP
Crosta	Aspectos Clínicos	0,11	0,32
Ferida		0,15	0,36
Sangramento		0,02	0,15
Dor		0,09	0,28
Etiopatogenia		0,03	0,18
Eritema		0,32	0,78
Descamação		0,22	0,62
Fissura		0,10	0,49
Infiltração		0,19	0,56
Atrofia		0,33	0,67
Exulceração		0,11	0,41
Leucoqueratose		0,11	0,32
Linha		0,22	0,64
Vermelho / Branco		0,61	1,00
Celularidade	Aspectos Citológicos	1,98	0,73
Células Escamosas Superficiais		2,06	0,82
Células Escamosas Intermediárias		1,23	0,85
Células Escamosas Parabasais		0,02	0,20
Células Escamosas Atípicas		0,14	0,35
Linfócitos		0,10	0,33
Neutrófilos		0,05	0,21
Histiócitos		0,01	0,09
Hemáceas		0,02	0,18
Citólise		0,00	0,00
Gotas	Aspectos Anátomo-Patológicos	0,69	0,60
Duplicação Basal		1,25	0,77
Hipercelularidade		1,31	0,87
Alteração de Maturação Epitelial		1,13	0,89
Ulceração		0,06	0,25
Hiperqueratose		2,06	0,68
Acantose		2,00	0,82
Atrofia		0,00	0,00
Nucléolo Proeminente		1,13	0,72
Hipercromatismo Nuclear		1,13	0,72
Pleomorfismo Nuclear		1,13	0,81
Relação Núcleo-Citoplasma		0,94	0,77
Aumento de Figuras de Mitose		0,25	0,45
Mitoses Atípicas		0,00	0,00
Células Nucleadas		0,00	0,00
Infiltrado liquenóide		0,44	0,89
Infiltrado difuso		0,44	0,63
Infiltrado focal		0,19	0,54
Elastose Solar		1,94	1,24
Fibrose		0,00	0,00

Figura 33. Características clínicas, cito e anatomopatológicas entre os diagnósticos de lesão benigna (displasia) e lesão maligna (carcinoma)

Figura 33. Características clínicas, cito e anatomopatológicas entre os diagnósticos de lesão benigna (displasia) e lesão maligna (carcinoma)

5. DISCUSSÃO

O perfil dos participantes deste estudo em relação à idade (média de 60 anos, 58% entre 40 e 60 anos), sexo (masculino em 97% dos casos) e tabagismo (38% de fumantes) corrobora com o encontrado na literatura para pacientes com queilite actínica (Girard, Hoffman, 1980; Markopolous et al., 2004).

Esses dados foram encontrados nos participantes deste trabalho e são semelhantes também ao descrito pioneiramente por Ayres em 1923.

Os principais fatores etiológicos relacionados ao desenvolvimento das lesões pré-malignas são o tabaco, o álcool e a exposição solar no caso de lesão labial, embora outras etiologias como o envolvimento genético sejam indicadas (Visscher, Van Der Waal, 1998; Moore et al., 1999).

Vários autores referem a necessidade de considerar uma etiologia multifatorial no desenvolvimento da queilite actínica e da lesão maligna correspondente (carcinoma epidermóide do lábio). Além da radiação solar e do tabagismo, são mencionados: intempéries climáticas como vento e frio, dieta, genética, entre outros (Lindqvist, Teppo, 1978; Douglas, Gamonn, 1984).

Slama em 2001, explica a relação da radiação solar com a queilite actínica em lábio inferior e seu potencial de malignidade. Os raios ultravioletas provocam, segundo o autor, alterações no DNA dos queratinócitos e uma diminuição de sua atividade mitótica, conseqüentemente o epitélio torna-se atrófico e a capacidade fotoprotetora diminui.

Essa relação com a exposição intensa e freqüente ao sol é nítida na atividade de pescador, como pôde ser observado neste estudo, 85% deles estavam submetidos à radiação solar, com uma média de 8 horas de exposição diárias. O tempo de atividade pesqueira e a correspondente exposição ao sol foi de, pelo menos 10 anos, chegando até 60 anos.

Spitzer et al., em 1975, realizou um trabalho especificamente com pescadores e relacionou essa atividade profissional com o maior risco ao desenvolvimento de câncer de lábio. O autor associou outros fatores climáticos, além do sol, como coadjuvantes nessa relação, tais como frio, poeira, aridez e vento. A presença do tabagismo concomitante a esses fatores também se revelou importante na etiopatogenia do câncer de lábio.

Lindqvist e Teppo (1978) assim como Markopolous et al. (2004) reafirmam o sinergismo entre a radiação solar e o tabagismo no desenvolvimento do câncer de lábio.

No estudo de Aguiar, em 1995, 15,9% dos doentes com queilite actínica eram fumantes e apresentavam história de exposição solar excessiva em função de atividades desenvolvidas ao ar livre.

No presente trabalho, de todos os pescadores avaliados, 77 (61,6%) não relataram o hábito de fumar, nas suas diferentes formas. Dentre aqueles que necessitaram de biópsia, apenas dois não fumavam e seus diagnósticos corresponderam a displasias leve e moderada.

Quando se observou o fator idade, bem como o tempo de exposição solar em anos, notou-se que pescadores mais velhos e/ou que se apresentavam expostos ao sol por mais tempo, não coincidiram necessariamente com os diagnósticos histopatológicos de displasia ou malignidade.

Esse dado pode refletir a dificuldade de prever a transformação neoplásica de uma lesão pré-maligna, mesmo com fatores etiológicos bem definidos (Napier, Speight, 2008).

O desenvolvimento do câncer de boca a partir de uma lesão pré-maligna varia, não havendo uma porcentagem específica estabelecida na literatura (Pindborg et al., 1997; Kaugars et al., 1999).

A proporção de casos que evoluirão para câncer labial a partir de uma queilite actínica não é conhecida, mas a relação das lesões pré-malignas com seu potencial de malignização é bem explorada e deve ser levada em consideração no prognóstico (Awde et al., 1996).

O uso de protetor solar está diretamente associado com a queda na incidência do câncer de lábio (Awde et al., 1996). Dentre os pescadores avaliados, apenas 3,75% referiram algum tipo de cuidado com a proteção labial em relação ao sol.

Em um estudo realizado na ilha mediterrânea de Pantelleria, na Sicília, Campisi e Margiotta (2001) revelam a falta de consciência dos pescadores entre causa e efeito no desenvolvimento de lesões pré-malignas. A partir desse dado, os autores juntamente com órgãos governamentais, propuseram um programa de prevenção baseado na correlação entre os fatores etiológicos e o surgimento das lesões labiais .

O ambiente, os fatores comportamentais e a população nesse estudo italiano são similares aos encontrados neste trabalho: pescadores, habitantes de uma ilha e ascendência italiana. De acordo com dados da Secretaria do Governo, Santa Catarina figura no cenário nacional como um dos Estados com maior número de descendentes italianos.

A divulgação dos resultados do presente estudo junto aos órgãos governamentais catarinenses pode auxiliar em políticas públicas de educação e prevenção do câncer de lábio em pescadores.

Dos 125 pescadores, apenas 3% possuíam algum conhecimento sobre a etiopatogenia da lesão, a maioria associando o aspecto labial ao envelhecimento ou a outras alterações climáticas como vento e frio. Apenas 2% deles relacionavam a lesão de lábio com a possibilidade de transformação maligna e, mesmo estes, nunca procuraram um profissional para estabelecer um diagnóstico.

A maioria dos casos diagnosticados de câncer de boca, incluindo as lesões labiais, é detectada em fase avançada, em média, 60% dos casos chegam aos serviços de tratamento nos estádios III e IV (CEPON, 1998).

o comportamento dos pescadores participantes deste estudo pode estar contribuindo para os dados do CEPON, em Florianópolis, onde, apenas 4% dos pacientes submetidos à consulta oncológica para câncer oral, foram diagnosticados no estágio I e 1% considerados carcinoma *in situ* (CEPON, 1998).

No estudo de Cooke e Tapper-Jones (1977) sobre as causas para o atraso no diagnóstico do câncer oral, observam-se características semelhantes ao presente trabalho, tais como: desconhecimento da lesão, ausência de dor e associação da característica labial presente com outras lesões que desapareceram ao longo da vida.

Outro dado importante na identificação das lesões de lábio é a discrepância entre os aspectos clínicos e anatomopatológicos, colaborando com o não diagnóstico (Nico et al., 2007).

No início a lesão maligna labial confunde-se com alterações benignas inespecíficas. Até não haver sintomas a maioria dos pacientes não procura auxílio profissional, assim como ocorreu entre os pescadores estudados neste trabalho (Silverman, 1988).

A sintomatologia mais comumente associada à queilite actínica, segundo Silverman (1988), caracteriza-se por dor geralmente associada à ulceração e, neste caso, normalmente observa-se lesão em estágio avançado.

Neste trabalho 11% dos pescadores apresentaram, no momento do exame clínico, a sensação de ressecamento, em 14% dos casos houve ardência e 9% relataram dor.

Quando questionados sobre o histórico das manifestações labiais, 37% dos pescadores referiram um ou mais desses sinais e sintomas há pelo menos 10 anos, ainda que no momento do exame não houvesse, muitas vezes, presença de alterações. Na evolução da lesão, ocorreu ainda, ao longo do tempo, a presença de feridas (15%), crosta (11%) ou eventos de sangramento (2%).

Por ocorrerem episódios agudos seguidos de remissão dos sinais e sintomas, muitos pescadores mencionaram as alterações labiais que vivenciaram ou que apresentavam no momento do exame, como sendo parte do ônus da profissão, não a relacionando com uma doença e sim quase como um perfil típico identificador da atividade pesqueira, tais como as mãos calejadas ou a pele bronzeada.

A maioria dos pescadores avaliados não apresentou, no momento do exame clínico, características clínicas muito evidentes, ou exarcebadas, predominando aspectos mais discretos.

Na manifestação clínica da queilite actínica observa-se a perda de nitidez na junção entre pele e vermelhão do lábio, desenvolvimento de estrias verticais, hiperqueratose, eritema brando, além do desconforto clínico associado à secura e muitas vezes sensação de queimação. Os sinais e sintomas tornam-se mais severos com o tempo (Awde et al., 1996).

Dentre as características clínicas apresentadas pelos pescadores ao exame clínico, destacaram-se o aspecto vermelho e branco, atrofia, eritema e perda na nitidez na linha demarcatória entre vermelhão do lábio e pele, seguidas por descamação, infiltração, exulceração, leucoqueratose e fissura.

Dos casos referidos clinicamente neste trabalho como queilite actínica (111), em 16 (14,41%) identificou-se a necessidade de biopsiar, de acordo com critérios clínicos já estabelecidos (Aguiar, 1995).

Neste trabalho observou-se 100% de efetividade destes parâmetros clínicos em relação à correspondência histopatológica.

A alta sensibilidade do diagnóstico clínico, comentada por Jullien et al., 1995 e também relatada por Mathew et al., em 1997, na identificação de lesões pré-malignas e câncer oral, indica que a possibilidade de acompanhamento clínico dos pescadores estudados neste trabalho possa minimizar o aparecimento da queilite actínica e de seu processo de malignização.

Segundo Onofre et al. (1997), em 24,4% das lesões pré-malignas, incluindo a queilite actínica, não há concordância entre a clínica e o resultado anatomopatológico. O autor recomenda que todas as lesões pré-malignas sejam submetidas à biópsia.

As características histopatológicas relevantes na análise da queilite actínica compreendem: tipo e espessura de queratina, espessura da camada

espinhosa, elastose solar e presença de inflamação. O processo inflamatório é crônico inespecífico, com infiltrado linfoplasmocitário (Faria, 1999; Kaugars et al., 1999).

Kaugars et al., 1999, descreve como características microscópicas da queilite actínica a presença de acantose, elastose solar, inflamação perivascular ou não e diminuição da camada epitelial.

Para Markopolous et al., 2004 os achados histopatológicos para as lesões labiais definidas como queilite actínica são o aumento na espessura da camada de queratina, a atrofia da camada espinhosa, inflamação e elastose solar. O autor relata ainda a presença de 27,7% dos casos com displasia leve e o restante com displasia moderada e carcinoma.

No diagnóstico anatomopatológico dos 16 pescadores biopsiados (12,8% de toda a amostra), prevaleceram os aspectos de hiperqueratose, acantose, elastose solar, hipercelularidade e duplicação da camada basal, além de outras alterações celulares e arquiteturais. Todos os pescadores biopsiados apresentaram alterações displásicas ou já malignas.

A presença de displasia em lesões pré-malignas está associada com à possibilidade de malignização (Pindborg et al., 1997; Kaugars et al., 1999). Neste estudo, 12 casos (75% dos pescadores biopsiados) apresentaram diferentes graus de displasia.

No trabalho de Cavalcante et al., 2008, que avaliou 29 pacientes com queilite actínica, a presença de displasia leve ao exame microscópico apresenta uma incidência de 10,34%, enquanto que os casos de displasia moderada e severa obtiveram, respectivamente, 27,59% e 62,07% de frequência.

Dos 16 casos biopsiados, 4, 3,2% do total de pescadores, apresentaram diagnósticos histopatológicos de carcinoma epidermóide. Em uma revisão epidemiológica da incidência global de câncer de lábio, Moore et al. (1999), relatam uma taxa de 2,2/100.000 casos por ano no Brasil, sendo que para o sul do país os dados indicam uma média anual de 1,2/100.00 casos de câncer de lábio.

Importante salientar que as alterações microscópicas não são homogêneas ao longo do vermelhão do lábio mesmo em manifestações clínicas uniformes, ou seja, nem sempre os pontos selecionados para biópsia coincidem com as alterações histopatológicas mais significativas (Girard, Hoffman, 1980; Nico, 2004; Nico et al., 2007).

A partir disso cabe a reflexão sobre a amostra do presente estudo a respeito tanto dos casos biopsiados como daqueles não biopsiados. Pode-se questionar se os casos não biopsiados apresentariam alterações histopatológicas importantes, já que características clínicas aparentemente inofensivas podem implicar em maior dano epitelial.

É viável também levantar a possibilidade de uma incidência ainda maior de carcinoma epidermóide nos casos biopsiados, uma vez que as áreas de biópsia são pontuais e não necessariamente coincidentes com a maior gravidade microscópica.

Segundo Saran et al., 2008, que investiga a utilização de marcadores prognósticos, cerca de 1/3 das lesões pré-malignas evoluem para carcinoma epidermóide.

Em função da discrepância entre a manifestação clínica da lesão labial denominada queilite actínica e os achados anatomopatológicos correspondentes, particularmente se originados de uma única amostra proveniente de biópsia, a possibilidade de intensificar a avaliação clínica através de outras técnicas torna-se importante no aumento da precisão diagnóstica.

Neste estudo avaliou-se a citologia esfoliativa como uma opção efetiva no diagnóstico precoce das lesões malignas e pré-malignas.

O primeiro autor a utilizar a citologia oral como triagem em pacientes de maneira indiscriminada foi Sandler, em 1963. O estudo de Silverman et al., em 1977 encontrou discreta melhora no diagnóstico de câncer oral e de lesões pré-malignas com a utilização dos esfregaços.

Sugerman e Savage, em 1996, e Kujan et al. (2008) chamam a atenção para o uso da citologia periodicamente em indivíduos de alto risco no desenvolvimento de lesões pré-malignas. Sugerman e Savage (1996) mencionam ainda a utilização dos esfregaços como forma de determinar a melhor área a ser biopsiada.

Shklar et al. (1970), Scully (1993) e Epstein et al., em 2002, descrevem que as alterações displásicas não são detectáveis pela citologia em lesões queratinizadas. Nestas, houve casos de câncer oral não detectados pela citologia nos estudos de Bánóczy e Rigó, 1976 e Stahl et al., 1967.

Os artigos que mencionam a qualidade, sensibilidade e especificidade do exame citológico para uso na investigação do câncer de boca e das lesões pré-malignas referem-se normalmente às lesões intra-orais.

Poucos autores mencionam a localização labial como alvo de esfregaços e, destes, apenas Awde et al. (1996) em uma revisão sobre câncer de lábio afirma categoricamente a não utilização da citologia esfoliativa para lesões de lábio.

Para Shklar et al., em 1970, as alterações displásicas ocorrem nas camadas mais profundas do epitélio oral, o que explicaria a dificuldade de diagnóstico citológico em lesões queratinizadas. O trabalho desses autores refere-se a lesões intra-orais.

No trabalho de Wood e Goaz (1995), há uma descrição das possíveis contra-indicações da citologia para uso oral e, entre elas, são citadas as lesões secas ou crostosas, tais como as vistas no lábio, não especificando tratarem-se de diagnóstico de queilite actínica ou câncer de lábio.

Embora ocasionalmente houvesse menção à localização labial, na literatura levantada, nenhum trabalho estudou especificamente o diagnóstico de queilite actínica e do câncer de lábio através dos esfregaços, não havendo, portanto, qualquer descrição citopatológica desse tipo de lesão.

A proposta deste estudo foi preencher essa lacuna, considerando o aumento no número de trabalhos e da crescente aplicabilidade da citologia para diagnóstico de lesões orais pré-malignas ou malignas. Trabalhos estes que indicam a alta sensibilidade e especificidade da citologia esfoliativa para uso oral em conjunto com a utilização de novas tecnologias, como o uso de marcadores tumorais (Macluskey, Ogden, 2000), identificação de p53 (Huang, 1999), citomorfometria (Ramaesh et al., 1999), fatores de crescimento na carcinogênese oral (Rautava et al., 2008), expressão gênica (Schwartz et al., 2008) entre outros.

Em virtude desse crescente interesse na citologia esfoliativa para uso oral nos últimos anos, é importante a avaliação da técnica em si, quanto à capacidade de coleta de células, tanto em relação à quantidade de células obtidas como em relação à qualidade dos esfregaços.

Antes de aplicar a citologia esfoliativa em associação com marcadores tumorais, por exemplo, ou outras técnicas elaboradas, definir qual tipo de lesão pré-maligna apresenta boa indicação para o uso da citologia esfoliativa parece ser a premissa para intensificar as pesquisas nessa área.

Os aspectos citológicos mais evidenciados nos pescadores deste estudo foram a celularidade, a presença de células escamosas superficiais e intermediárias. Esse tipo de células é visualizado também no trabalho de Roberts (1997) que realizou avaliação citológica em mucosa oral de fumantes.

A qualidade da amostra em relação à representatividade das células obtidas a partir dos esfregaços no lábio inferior dos pescadores foi considerada boa (intensidade 2 e 3) neste trabalho em 83,2% dos casos. Os estudos sobre citologia que mencionam a localização labial referem a dificuldade de coleta de células, principalmente em função do ressecamento e da queratinização dessa região. Neste estudo, essa dificuldade foi contornada com a umidificação prévia com soro fisiológico e a utilização de espátula de metal para uma fricção mais intensa da área.

Embora os trabalhos mais recentes sobre citologia esfoliativa estimulem seu uso para diagnóstico oral, particularmente para o câncer e as lesões pré-malignas, neste trabalho ficou claro que a técnica não deve ser

utilizada para diagnóstico estritamente morfológico de queilite actínica ou câncer de lábio.

A citologia esfoliativa, neste estudo, não foi efetiva na obtenção de células que indicassem alterações significativas nas lesões labiais actinicamente induzidas, no entanto, a forma de coleta das células labiais neste trabalho revelou-se adequada.

A patogenia da queilite actínica e do carcinoma epidermóide no lábio demonstra que essas lesões podem evoluir a partir da camada basal em direção à lâmina própria ou, ainda, apresentar alterações ao longo de todas as camadas do epitélio, o que, em ambos os casos, acaba acontecendo se a lesão não for diagnosticada (Wening, 2002).

Sabe-se que essas alterações, antes de morfológicas, são de caráter molecular, e, uma vez que os esfregaços deste trabalho tenham obtido uma adequada amostra de células superficiais e uma significativa amostra de células intermediárias, é possível imaginar que, em associação com outras técnicas como o uso de marcadores biológicos, a citologia esfoliativa talvez possa ser mais um subsídio para o estudo da queilite actínica e do câncer de lábio.

6. CONCLUSÕES

- As alterações clínicas mais freqüentes nos lábios dos pescadores foram o aspecto vermelho/branco, a atrofia, o eritema e a perda de nitidez na linha demarcatória entre vermelhão do lábio e a pele.
- A freqüência de uso de protetor solar pelos pescadores foi muito baixa (7,2%).
- O critério clínico para realização de biópsia (infiltração e perda da nitidez entre vermelhão do lábio e pele) foi 100% específico.
- Dos 125 pescadores, 3,2% apresentaram carcinoma de células escamosas e 9,6% revelaram displasia leve ou moderada.
- Em 100% dos casos a citologia esfoliativa, do ponto de vista morfológico, não foi efetiva em detectar lesões pré-malignas e malignas.
- A umidificação prévia com soro fisiológico e o uso da espátula de metal revelaram-se adequados para obtenção de uma quantidade significativa de células da região labial, o que permitiria avaliações de marcadores imunocitoquímicos e de biologia molecular.

7. ANEXO

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

Estes dados serão preenchidos quando da entrevista inicial com o paciente
(exame clínico e anamnese)

1. NOME DO PACIENTE

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:.....CIDADE:

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Queilite actínica: estudo clínico, cito e anatomopatológico em pescadores e surfistas de Florianópolis, Santa Catarina.

PESQUISADOR: Karine Piñera

CARGO/FUNÇÃO: Cirurgiã Dentista – Patologista Bucal

INSCRIÇÃO

CONSELHO REGIONAL Nº CRO/SC 4093

UNIDADE DO HCFMUSP: Patologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

☒

RISCO MÍNIMO

☐

RISCO MÉDIO

☐

RISCO BAIXO

☐

RISCO MAIOR

☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2a e 6m**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

as explicações neste item devem ter uma linguagem acessível ao paciente

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

A exposição freqüente e contínua ao sol agride a mucosa labial, provocando feridas e um aspecto esbranquiçado. No início essas alterações são reversíveis mas, com o tempo, podem se tornar lesões mais sérias como o câncer de

lábio. Pescadores e surfistas são alvo freqüente deste tipo de doença. Esta pesquisa objetiva estudar uma técnica de coleta de material não invasiva (apenas uma raspagem superficial) para detectar precocemente as alterações relacionadas ao sol e possibilitar a não evolução para o câncer de lábio.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Os pacientes serão avaliados através de: 1) Exame clínico e anamnese, para observar o grau de alteração no lábio bem como anotar dados sobre o paciente, tais como tempo de exposição ao sol, hábito de fumar, etc. Nesta etapa o lábio dos pacientes será fotografado (sem identificar o rosto do paciente) para comparar os aspectos clínicos com o resultado dos exames de coleta.

2) Exame de coleta através de raspagem com uma espátula (citologia esfoliativa) para observar as possíveis alterações celulares nos lábios expostos ao sol. O material coletado é analisado no microscópio em laboratório

3) Se os exames de raspagem detectarem alguma alteração mais importante, então o paciente deverá realizar um outro exame mais específico para fazer um diagnóstico correto. Este exame é a biópsia (corte de um pequeno fragmento do lábio com anestesia local) e somente será realizado mediante a presença de alterações que indiquem a necessidade de biopsiar.

3. Desconfortos e riscos esperados

Nesta pesquisa não há riscos esperados. O único desconforto que o paciente terá será em caso da necessidade de realizar biópsia pois é um procedimento cirúrgico e necessita de anestesia. No entanto é um desconforto pequeno principalmente quando comparado ao benefício do diagnóstico precoce.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Diagnóstico precoce de qualquer alteração mais importante no lábio do paciente, principalmente o câncer de lábio, além disso, a própria tomada de consciência sobre as lesões de lábio estará orientando e alertando sobre as formas de prevenção.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

as explicações neste item devem ter uma linguagem acessível ao paciente

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O paciente terá acesso a todas as informações sobre a pesquisa, sempre que assim desejar.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Se o paciente não quiser mais participar do estudo ele pode retirar-se a qualquer momento e isso não significa que ele deixará de ser atendido e de ter seu material coletado analisado. Seu tratamento seguirá mesmo que ele não participe mais da pesquisa.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Todas as informações do paciente, fotos, resultados de exames, enfim, tudo que se refere ao paciente será mantido em sigilo. Apenas os pesquisadores

terão acesso a esse material e a divulgação dos resultados somente será permitida com o consentimento do paciente.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Não ocorrerão danos à saúde decorrentes da pesquisa. Além disso a assistência seria em Florianópolis e não no Hospital de Caridade.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não ocorrerão danos à saúde decorrentes da pesquisa

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador executante

Karine Piñera

Rua Menino Deus, s/n – Hospital de Caridade – Florianópolis /SC

Laboratório IDAP – Instituto de Diagnóstico Anatomopatológico

Fone/Fax: (048) 3224 70 04/ 32217569 - Celular: (048) 9963 88 96

E-mail: karinepinera@hotmail.com

Pesquisador orientador

Paulo Campos Carneiro

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Não há

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

Florianópolis, ____ de _____ de 20____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador

8. REFERÊNCIAS

Ackerman AB. Actinic cheilitis? In: *Resolving quandaries in dermatology, pathology and dermatopathology*. New York: Ardor Scribendi; 2001a. v.2, p..20-6.

Ackerman AB. Actinic cheilitis? In: *resolving quandaries in dermatology, pathology and dermatopathology.*, New York: Ardor Scribendi; 2001b. v.2, p.3-6.

Ackerman AB. Opposing views of two academies about the nature of solar keratosis. *Cutis*. 2003;71:391-5.

Acha A, Ruela MT, Rodríguez MJ, Pancorbo MAM, Aguirre JM. Aplicaciones de la citología oral por raspado (exfoliativa) em el cáncer y precáncer oral. *Med Oral Patol Oral Cir*. 2005;10:95-102.

Anuradha A, Sivapathasundharam B. Image analysis of normal exfoliative gingival cells. *Indian J Dent Res*. 2007;18:63-6.

Aguiar SM. *Contribuição ao estudo da queilite actínica: correlação anátomo-clínica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1995.

Allegra SR, Broderick PA, Corvese N. Oral cytology. Seven year oral cytology screening program in the State of Rhode Island. Analysis of 6448 cases. *Acta Cytol*.1973;17:42-8.

Awde JD, Kogon SL, Morin RJ. Lip cancer: a review. *J Can Dent Assoc*. 1996;62:634-6.

Ayres S. Chronic actinic cheilitis. *JAMA*. 1923;81:1183-6.

Bánóczy J, Rigó O. Comparative cytologic and histologic studies in oral leukoplakia. *Acta Cytol.* 1976;20:308-12.

Bhaskar SN. Oral pathology in the dental office: survey of 20. Manual Cepon5 biopsy specimens. *JADA.* 1968;76:761-6.

Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1997.

Bohrer PL, Sant'Ana-Filho M, Paiva RL, Silva, IL, Rados, PV. Assessment of micronucleus frequency in normal oral mucosa of patients exposed to carcinogens. *Acta Cytol.* 2005;49:265-72.

Brunotto M, Zárate AM, Cismondi A, Fernández MC, Halac RIN. Valoración de la citología exfoliativa como factor de predicción en lesiones de la mucosa oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(Suppl 2):E92-102.

Boraks, S. *Diagnóstico bucal*. São Paulo, Artes Médicas; 1996.

Bloching M, Hofmann A, Lautenschäger Ch, Berghaus A, Grumml T. Exfoliative cytology of normal buccal mucosa to predict the relative risk of cancer in the upper aerodigestive tract using the MN-assay. *Oral Oncol.* 2000;36: 550-555, Nov 2000.

Boddie AW, Fischer EP, Byers RM. Squamous carcinoma of the lower lip in patients under 40 years of age. *South Med J.* 1977;70:711-2.

Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:498-503.

Caruntu ID, Scutariu MM, Dobrescu G. Computerized morphometric discrimination between normal and tumoral cells in oral smears. *J Cell Mol Med.* 2005;9:160-8.

Califano J, Westra WH, Meininger G, Corio R, Koch WM, Sidransky D. Genetic Progression and Clonal Relationship of Recurrent Premalignant Head and Neck Lesions. *Clinical Cancer Research*. 2000; 6: 347-352.

Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in na Italian study population. *J Oral Pathol Med*. 2001;30:22-8.

Cançado RP, Yurgel LS, Sant' Anna F^o M. Evaluation of the nucleolar organizer region associated proteins in exfoliative cytology of normal buccal mucosa. Effect of smoking. *Oral Oncol*. 2001;37:446-54.

CEPON - Centro de Pesquisas Oncológicas. *Registro hospitalar de câncer*. Ano de referência 1996. Florianópolis; Fundação de Apoio ao Hemosc e Cepon (FAHECE); 1998.

Christian DC. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *JADA*. 2002;133:357-62.

Cockerell JD. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:S11-7.

Cooke BED, Tapper-Jones L. Recognition of oral cancer: causes of delay. *Br Dent J*. 1977;142:96-8.

Douglass CW, Gammon MD. Reassessing the epidemiology of lip cancer. *Oral Surg*. 1984; 57(6): 631-42, Jun 1984.

Diniz-Freitas M, García-García A, Crespo-Abelleira A, Martins-Carneiro JL, Gándara-Rey JM. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Med Oral*. 2004;9:355-61.

Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:617-21.

Erenmemisoglu A, Ustun H, Kartal M. Carcinoma of bucal mucosa in smokeless tobacco users: a preliminary study of the use of cytology for early detection. *Cytopathology*. 1995;6:403-8.

Faria JL. *Patologia especial com aplicações clínicas*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.

Fehrenbach MJ, Herring SW. Anatomia ilustrada da cabeça e do pescoço. Editora Manole. São Paulo, 1998.

Giese M, Friedrich RE, Riethdorf S, Löning T. Detection of p53 mutation in patients with oral squamous epithelial carcinoma. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 2001;5:37-43.

Girard KR, Hoffman BL. Actinic cheilitis. *Oral Surg*. 1980;50:21-4.

Heaphy M, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:138-50.

Hurwitz RM, Monger LB. Solar radiation: an envolving squamous cell carcinoma: benign or malignant? *Dermatol Surg*. 1995;21:184.

Huang MF, Chang YC, Liao PS, Huang TH, Tsay CH, Chou MY. Loss of heterozygosity of p53 gene of oral cancer detected by exfoliative cytology. *Oral Oncol*. 1999;35:296-301.

Hutter RVP, Gerold FP. Cytodiagnosis of clinically inapparent oral cancer in patients considered to be high risks. *Am J Surg*. 1966;112:541-6.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-onco). *Manual de detecção de lesões suspeitas*. Câncer de boca. Rio de Janeiro: INCA; 1992.

INCA - Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

- Jones AC, Pink FE, Sadow PL, Stewart CM, Migliorati CA, Baughman RA. The cytobrush plus cell collector in oral cytology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1994;77:101-4.
- Jullien J A, Downer M C, Zakrzewska J M, Speight P M. Evaluation of a screening test for the early detection of oral cancer and precancer. *Community Dental Health.* 1995;12:3-7.
- Kahn MA. Oral exfoliative cytology procedures: conventional, brush biopsy and ThinPrep. *J Tennessee Dent Assoc.* 2001;81:17-20.
- Kapczinski MP. *Estudo das células epiteliais em mucosa oral clinicamente normal de mulheres através do uso da citologia esfoliativa* [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
- Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:181-6.
- Koss LG. *Diagnostic cytology and its histopathologic bases.* 4th ed. Philadelphia: J B Lippincott Company; 1992.
- Kujan O, Glenny A , Sloan P. Screening for oral cancer. *The Lancet.* 2008; 366(9493): 1265 – 1266.
- La Riviere W, Pickett AB. Clinical criteria in diagnosis of early squamous cell carcinoma of the lower lip. *J Am Dent Assoc.* 1979;99:972-7.
- Lindqvist C, Teppo L. Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer. *Br J Cancer.* 1978;37: 983-989.
- Macluskey M, Ogden GR. An overview of the prevention of oral cancer and diagnostic markers of malignant change: 2. Markers of value in tumour diagnosis. *Dent Update.* 2000;27:148-52.

- Main JH, Pavone M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. *J Can Dent Assoc.* 1994;60:113-6.
- Mathew B, Sankaranarayanan R, Sunilkumar KB, Kuruvila B, Pisani P, Nair MK. reproducibility and validity of oral visual inspection by trained health workers in the detection of oral precancer and cancer. *Br J Cancer.* 1997;76:390-4.
- Martínez A, Brethauer U, Rojas IG, Spencer M, Mucientes F, Borlando J, Rudolph MI. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in actinic cheilitis. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:257-62.
- Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Mol Cancer.* 2006;5:11.
- Markopolous A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis.* 2004;10: 212-6.
- Moy RL. Clinical presentation of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:S8-10.
- Montgomery PW, Von Haam E. A study of the exfoliative cytology of normal human oral mucosa. *J Dent Res.* 1951a;30:12.
- Montgomery PW, Von Haam E. A study of the exfoliative cytology of oral leucoplakia. *J Dent Res.* 1951b;30:260-4.
- Montgomery PW, Von Haam E. A study of the exfoliative cytology in patients with carcinoma of the oral mucosa. *J Dent Res.* 1951c;30:308-13.
- Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis.* 1999;5:185-95.
- Morrison LF, Hopp ES, Wu R. Diagnosis of malignancy of the nasopharynx. *Ann Otol.* 1949;58:18-32.

Napier SS, Speight P M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Méd.* 2008;37:1-10.

Neville BW, et al. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan; 1998.

Nico MMS. *Queilite actínica: estudo comparativo entre os achados histopatológicos da biópsia e dos cortes seriados provenientes da vermelhonectomia: estudo de 20 casos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004.

Nico MMS, Rivitti EA, Lourenço V. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol.* 2007;34:309-14.

Nicolau SG, Balus L. Chronic actinic cheilitis and cancer of the lower lip. *Br J Dermatol.* 1964;76:278-89.

Oliveira-Filho JO. *Queilite actínica: avaliação clínica, histopatológica e histoquímica do tratamento com laser de CO₂* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.

Ochsenius RG, Ormeño QA, Godoy LR, Rojas RS. Estudio retrospectivo de 232 casos de câncer y precancer de lábio em pacientes chilenos. Correlación clinico-histológica. *Rev Méd Chile.* 2003;131:60-6.

Ogden GR, McQueen S, Chisholm DM, Lane EB. Keratin profiles of normal and malignant oral mucosa using exfoliative cytology. *J Clin Pathol.* 1993;46:352-6.

Ogden GR, Cowpe JG, Chisholm DM, Lane DP. p53 immunosatining as a marker for oral cancer in diagnostic cytopathology: preliminary report. *Cytopathology.* 1994;5:47-53.

Ogden GR, Leigh I, Chisholm DM, Cowpe JG, Lane EB. Exfoliative cytology of normal oral mucosa. Assessing the basal cell keratin phenotype. *Acta Cytol.* 1996;40:933-6.

Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ. Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *J Oral Pathol Med.* 1997a;26:201-5.

Ogden GR. The future role for oral exfoliative cytology: bleak or bright? Review. *Oral Oncol.* 1997b;33:2-4.

Orellana-Bustos AI, Espinoza-Santander IL, Franco-Martínez E, Lobos-Jaimes-Freyre N, Ortega-Pinto AV. Evaluación del grado de queratinización y el recuento de AgNORs en citología exfoliativa de mucosa oral normal de individuos fumadores y no fumadores. *Med Oral.* 2004;9:197-203.

Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM, Motta MESFM, Turatti E, Almeida RT. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. *Oral Dis.* 1997;3:148-52.

Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46:518-39.

Pindborg, JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Wall I. Organização Mundial da Saúde (OMS). International histological classification of tumors. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1997.

Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MAS, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1061-77.

Rautava J, Jee KJ, Miettinen PJ, Nagy B, Myllykangas S, Odell EW, Soukka T, Morgan PR, Heikinheimo K. ERBB receptors in developing, dysplastic and malignant oral epithelia. *Oral Oncol.* 2008;44: 227-35.

- Ramaesh T, Mendis, BRRN, Ratnatunga N, Thattil RO. Diagnosis of oral premalignant and malignant lesions using cytomorphometry. *Odonto-Stomatol Trop*. 1999;85:23-8.
- Roberts DM. Comparative cytology of the oral cavities of snuff users. *Acta Cytol*. 1997;41:1008-14.
- Rovin S. An assessment of the negative oral cytologic diagnosis. *JADA*. 1967;74:759-62.
- Sandler HC, Freund R, Stahl SS. Exfoliative cytology applied to the detection and treatment of head and neck cancer. *Surgery*. 1959; 46:479-85.
- Sandler HC. Cytological screening for early mouth cancer. Interim report of the Veterans Administration Cooperative study of oral exfoliative cytology. *Cancer*. 1962;15:1119-24.
- Sandler HC. Veterans Administration Cooperative study of oral exfoliative cytology. *Acta Cytol*. 1963;7:180.
- Sandler HC. Errors of oral cytodiagnosis: report of follow-up of 1.801 patients. *JADA*. 1966;72:851-4.
- Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. *JADA*. 1999;130:1445-57.
- Schwartz JL, Panda S, Beam C, Bach LE, Adami GR. RNA from brush oral cytology to measure squamous cell carcinoma gene expression. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:70-7.
- Saran R, Tiwari RK, Reddy PP, Ahuja YR. Risk assessment of oral cancer in patients with pré-cancerous states of the oral cavity using micronucleus test and challenge assay. *Oral Oncol*. 2008;44:354-60.

Silva MCA. *Citopatologia: um recurso auxiliar na prevenção do câncer oral em pacientes do sexo masculino* [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.

Scully C. Clinical diagnostic methods for the detection of premalignant and early malignant oral lesions. *Community Dent Health*. 1993;10(Supl 1):43-52.

Shklar G, Cataldo E, Meyer I. Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer. *Arch Otolaryngol*. 1970;91:158-60.

Sicher H, Dubrul EL. *Anatomia oral*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1977.

Silverman S, Bilimoria KF, Bhargava K, Mani NJ, Shah RA. Cytologic, histologic and clinical correlations of precancerous and cancerous oral lesions in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Acta Cytol*. 1977;21:196-98.

Silverman S Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*. 1988;62:1796-99.

Silverman S Jr. Pathways to saving lives [editorial]. *Gen Dent*. 2000; 43(6): 626-8.

Slama BL. Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2001;102:77-108.

Saap JP, Eversole, LR, Wysocki GR. *Contemporary oral and maxillofacial pathology*. St Louis: Mosby; 1997. p.170-3.

Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, Helliwell BE, Murphy HB. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *N Engl J Med*. 1975;293:419-24.

Staats OJBA, Goldsby JW. Graphic comparison of intraoral exfoliative cytology technics. *Acta Cytol*. 1963;7:107-12.

Stahl SS, Koss LG, Brown RC, Murray D. Oral cytologic screening in a large metropolitan area. *JADA*. 1967;75:1385-8.

Sugerman PB, Savage NW. Exfoliative cytology in clinical oral pathology. *Aust Dent J*. 1996;41:71-4.

Tiecke RW, Blozis GG. Oral cytology. *JADA*. 1966; 72: 855-861.

Vidal AKL, Silva JF. Correlação cito-histopatológica e aplicabilidade do corante azul de toluidina a 2% em lesões de mucosa oral. *Rev Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco*. 1999;2:59-72.

Visscher JGAM, Van Der Waal I. Etiology of cancer of the lip. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1998;27:199-203.

Vairaktaris E, Spyridonidou S, Papakosta V, Vylliotis A, Lazaris A, Perrea D, Yapijakis C, Patsouris E. The hamsters model of sequential oral oncogenesis. *Oral Oncol*. 2008;44:315-24.

Von Haam E. The historical background of oral cytology. *Acta Cytol*. 1965;9:270-2.

Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:575-80.

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

Wening BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol*. 2002;15:229-54.

Wood KW, Goaz PW. *Differential diagnoses of oral and maxillofacial lesions*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc; 1995.

Wu YL, Casey DM. Custom lip shield for chronic actinic cheilitis. *J Prosthet Dent.* 1991;65:284-6.

Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar keratoses. *Semin Cuta Med Surg.* 1999;18:3-14.

Zugerman C. The lips anatomy: anatomy and differential diagnosis. *Cutis.* 1986;38:116-20.

Apêndices

APÊNDICE 1 – Dados da anamnese, aspectos clínicos e citológicos do grupo controle

Aspectos clínicos					Aspectos Citológicos									
Caso	Idade	Sexo	Câncer	Diabetes	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
1	49	M	0	0	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0
2	50	M	0	0	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0
3	51	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
4	48	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
5	53	M	0	0	3	2	2	0	0	1	1	0	0	0
6	50	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
7	47	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
8	51	M	1	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
9	49	M	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
10	48	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
11	50	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
12	50	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
13	54	M	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
14	52	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
15	51	M	0	1	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
16	50	M	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
17	47	F	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
18	52	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
19	53	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
20	54	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 1 – Dados da anamnese, aspectos clínicos e citológicos do grupo controle (CONCLUSÃO)

Aspectos clínicos					Aspectos Citológicos									
Caso	Idade	Sexo	Diabetes	Hipertensão	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
21	49	M	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
22	50	M	1	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
23	48	M	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
24	51	M	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
25	49	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
26	47	M	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
27	50	F	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
28	54	M	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
29	55	M	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
30	57	M	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
1	Não biopsiado	20	34	M	Sim	Não	Não	Pesc	4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim
2	Não biopsiado	15	39	M	Sim	Não	Não	Pesc	4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
3	Não biopsiado	20	33	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
4	Não biopsiado	17	33	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
5	Não biopsiado	10	31	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
6	Não biopsiado	10	27	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
7	Não biopsiado	30	47	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
8	Não biopsiado	40	58	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
9	Não biopsiado	35	55	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
10	Não biopsiado	30	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
11	Não biopsiado	22	38	M	Não	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
12	Não biopsiado	42	62	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
13	Não biopsiado	35	60	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
14	Não biopsiado	27	42	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
15	Não biopsiado	25	40	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
16	Não biopsiado	20	44	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
17	Não biopsiado	40	59	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
18	Não biopsiado	20	35	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
19	Displasia leve	57	69	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
20	Não biopsiado	35	55	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Continua...

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores (CONTINUAÇÃO)

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
21	Não biopsiado	40	58	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
22	Displasia leve	40	51	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
23	Não biopsiado	24	44	F	Não	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
24	Não biopsiado	17	33	M	Não	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
25	Displasia moderada	60	75	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
26	Não biopsiado	40	59	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
27	Não biopsiado	20	40	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
28	Não biopsiado	45	67	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim
29	Não biopsiado	13	30	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
30	Não biopsiado	30	50	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
31	Não biopsiado	40	57	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
32	Não biopsiado	33	53	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
33	Não biopsiado	40	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
34	Não biopsiado	30	49	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
35	Não biopsiado	40	54	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
36	Não biopsiado	20	33	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
37	Não biopsiado	40	67	M	Não	Não	Sim	Pesc	4	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
38	Não biopsiado	30	52	M	Não	Não	Não	Pesc	10	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
39	Não biopsiado	30	48	F	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
40	Displasia leve	30	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
41	Não biopsiado	40	60	M	Não	Sim	Não	Pesc	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Continua...

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores (CONTINUAÇÃO)

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
42	Não biopsiado	43	63	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
43	Não biopsiado	20	39	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
44	Não biopsiado	45	60	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
45	Não biopsiado	50	65	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
46	Não biopsiado	40	57	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
47	Não biopsiado	18	34	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
48	Não biopsiado	35	55	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
49	Não biopsiado	45	69	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
50	Não biopsiado	20	35	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
51	Não biopsiado	54	69	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
52	Não biopsiado	35	53	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
53	Não biopsiado	50	68	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
54	Não biopsiado	33	48	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
55	Não biopsiado	50	67	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
56	Não biopsiado	13	33	F	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
57	Não biopsiado	40	58	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
58	Não biopsiado	50	67	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
59	CA <i>in situ</i>	40	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
60	Displasia moderada	50	65	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
61	Não biopsiado	12	30	M	Não	Sim	Não	Pesc	4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
62	Displasia moderada	40	53	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

Continua...

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores (CONTINUAÇÃO)

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
63	Não biopsiado	46	66	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
64	Não biopsiado	40	55	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
65	Não biopsiado	35	56	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
66	CA <i>in situ</i>	30	43	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
67	Não biopsiado	19	39	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
68	Não biopsiado	21	41	F	Sim	Sim	Não	Pesc	4	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
69	Não biopsiado	40	57	M	Sim	Sim	Não	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
70	Não biopsiado	22	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
71	Displasia leve	44	59	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
72	Não biopsiado	55	75	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
73	Não biopsiado	40	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
74	Não biopsiado	50	77	M	Não	Sim	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
75	Não biopsiado	30	51	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
76	Não biopsiado	34	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
77	Displasia leve	13	25	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
78	Não biopsiado	20	43	M	Não	Não	Não	Pesc	10	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
79	Não biopsiado	20	44	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
80	Não biopsiado	20	43	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
81	Não biopsiado	22	37	M	Não	Não	Não	Pesc	4	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
82	Displasia leve	33	47	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
83	Não biopsiado	20	38	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Continua...

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores (CONTINUAÇÃO)

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
84	Não biopsiado	40	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
85	Não biopsiado	42	65	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
86	Não biopsiado	40	55	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
87	Não biopsiado	11	31	M	Não	Não	Não	Pesc	4	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
88	Displasia leve	54	67	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
89	Displasia moderada	50	64	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
90	CA sup. Invasivo	40	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
91	Displasia moderada	56	69	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
92	Não biopsiado	30	44	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
93	Não biopsiado	20	37	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
94	Não biopsiado	40	59	M	Não	Não	Sim	Pesc	10	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
95	Não biopsiado	40	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
96	Não biopsiado	30	45	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
97	Não biopsiado	10	34	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
98	Não biopsiado	23	36	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
99	Não biopsiado	50	66	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
100	Não biopsiado	20	41	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
101	Não biopsiado	40	70	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
102	Não biopsiado	10	22	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
103	Não biopsiado	30	48	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Continua...

APÊNDICE 2 – Dados da anamnese e aspectos clínicos do grupo de pescadores (CONCLUSÃO)

ASPECTOS CLÍNICOS – ANAMNESE																				
Caso	Diagnóstico	Anos -sol	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura lábio	Profissão	Horas - sol	Diabetes	Hipertensão	D. Familiar - Câncer	D. Familiar - DM	D. Familiar - HAS	Proteção Labial	Crosta	Ferida	Sangramento	Dor	Etiopatogenia
104	Não biopsiado	25	54	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
105	CA sup. invasivo	42	56	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
106	Não biopsiado	60	78	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
107	Não biopsiado	10	29	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
108	Não biopsiado	30	50	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
109	Não biopsiado	25	54	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
110	Não biopsiado	18	41	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
111	Não biopsiado	30	55	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
112	Não biopsiado	30	59	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
113	Não biopsiado	30	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
114	Não biopsiado	23	41	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
115	Não biopsiado	50	72	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
116	Não biopsiado	20	35	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
117	Não biopsiado	20	40	M	Não	Não	Sim	Pesc	6	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
118	Não biopsiado	24	44	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
119	Não biopsiado	30	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
120	Não biopsiado	30	45	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
121	Não biopsiado	30	56	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
122	Não biopsiado	40	58	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
123	Não biopsiado	15	30	M	Não	Não	Não	Pesc	8	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
124	Não biopsiado	30	49	M	Não	Sim	Não	Pesc	10	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
125	Não biopsiado	40	65	M	Não	Sim	Não	Pesc	10	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

APÊNDICE 3 – Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores

		Aspectos Clínicos																Aspectos Citológicos										
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
1	Não Biopsiado	34	M	Sim	Não	Não	Pesc	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Não Biopsiado	39	M	Sim	Não	Não	Pesc	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3	2	3	0	0	0	0	0	0	0
3	Não Biopsiado	33	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Não Biopsiado	33	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
5	Não Biopsiado	31	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0
6	Não Biopsiado	27	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	1	0	0	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
7	Não Biopsiado	47	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
8	Não Biopsiado	58	M	Não	Não	Não	Pesc	8	2	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
9	Não Biopsiado	55	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
10	Não Biopsiado	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
11	Não Biopsiado	38	M	Não	Não	Não	Pesc	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	1	0	0	0	0	0
12	Não Biopsiado	62	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
13	Não Biopsiado	60	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
14	Não Biopsiado	42	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
15	Não Biopsiado	40	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
16	Não Biopsiado	44	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0
17	Não Biopsiado	59	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
18	Não Biopsiado	35	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
19	Displasia Leve	69	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	2	0	0	1	0	0	0	1	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
20	Não Biopsiado	55	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	2	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 3– Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores (CONTINUAÇÃO)

		Aspectos Clínicos																Aspectos Citológicos										
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
21	Não Biopsiado	58	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
22	Displasia Leve	51	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0
23	Não Biopsiado	44	F	Não	Não	Não	Pesc	6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
24	Não Biopsiado	33	M	Não	Não	Não	Pesc	6	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
25	Disp. Moderada	75	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
26	Não Biopsiado	59	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
27	Não Biopsiado	40	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
28	Não Biopsiado	67	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	Não Biopsiado	30	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0
30	Não Biopsiado	50	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0
31	Não Biopsiado	57	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
32	Não Biopsiado	53	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3	3	2	2	0	1	0	0	0	0	0
33	Não Biopsiado	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
34	Não Biopsiado	49	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
35	Não Biopsiado	54	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
36	Não Biopsiado	33	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	2	2	0	1	0	0	0	0	0
37	Não Biopsiado	67	M	Não	Não	Sim	Pesc	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
38	Não Biopsiado	52	M	Não	Não	Não	Pesc	10	1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
39	Não Biopsiado	48	F	Não	Não	Sim	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
40	Displasia Leve	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0
41	Não Biopsiado	60	M	Não	Sim	Não	Pesc	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 3– Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores (CONTINUAÇÃO)

		Aspectos Clínicos																Aspectos Citológicos										
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
42	Não Biopsiado	63	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
43	Não Biopsiado	39	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
44	Não Biopsiado	60	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
45	Não Biopsiado	65	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
46	Não Biopsiado	57	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
47	Não Biopsiado	34	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
48	Não Biopsiado	55	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3	3	3	0	0	0	0	0	1	0	0
49	Não Biopsiado	69	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	2	3	0	0	1	0	0	0	0	0
50	Não Biopsiado	35	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
51	Não Biopsiado	69	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
52	Não Biopsiado	53	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
53	Não Biopsiado	68	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
54	Não Biopsiado	48	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	2	1	0	0	0	0	0	3	1	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0
55	Não Biopsiado	67	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
56	Não Biopsiado	33	F	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	3	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
57	Não Biopsiado	58	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0
58	Não Biopsiado	67	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
59	CA in Situ	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	2	1	0	0	2	0	3	3	3	2	0	0	1	0	0	0	0
60	Displ. Moderada	65	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	3	3	2	0	0	1	0	0	0	0
61	Não Biopsiado	30	M	Não	Sim	Não	Pesc	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 3– Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores (CONTINUAÇÃO)

		Aspectos Clínicos																Aspectos Citológicos										
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
62	Displ. Moderada	53	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	1	0	0	0	1	1	3	3	3	2	0	0	1	1	0	2	0
63	Não Biopsiado	66	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
64	Não Biopsiado	55	M	Não	Não	Não	Pesc	8	4	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
65	Não Biopsiado	56	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
66	CA in Situ	43	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	2	0	0	0	1	0	3	3	3	2	0	0	1	1	0	0	0
67	Não Biopsiado	39	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
68	Não Biopsiado	41	F	Sim	Sim	Não	Pesc	4	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
69	Não Biopsiado	57	M	Sim	Sim	Não	Pesc	6	1	0	1	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
70	Não Biopsiado	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	Displasia Leve	59	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	2	0	1	0	0	0	2	0	2	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0
72	Não Biopsiado	75	M	Sim	Não	Não	Ex-Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
73	Não Biopsiado	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
74	Não Biopsiado	77	M	Não	Sim	Não	Ex-Pesc	8	0	2	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
75	Não Biopsiado	51	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	2	1	0	0	2	1	2	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0
76	Não Biopsiado	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
77	Displasia Leve	25	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	3	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
78	Não Biopsiado	43	M	Não	Não	Não	Pesc	10	1	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
79	Não Biopsiado	44	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
80	Não Biopsiado	43	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
81	Não Biopsiado	37	M	Não	Não	Não	Pesc	4	0	0	4	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
82	Displasia Leve	47	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	2	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 3– Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores (CONTINUAÇÃO)

		Aspectos Clínicos																	Aspectos Citológicos									
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
83	Não Biopsiado	38	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
84	Não Biopsiado	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	3	0	0	0	1	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
85	Não Biopsiado	65	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
86	Não Biopsiado	55	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
87	Não Biopsiado	31	M	Não	Não	Não	Pesc	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
88	Displasia Leve	67	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	3	0	0	0	1	0	2	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0
89	Displ. Moderada	64	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
90	CA Sup. Invasivo	52	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	0	0	0	2	0	0	0	2	0	2	2	3	1	0	0	1	1	0	0	0
91	Displ. Moderada	69	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	1	1	0	0	3	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
92	Não Biopsiado	44	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93	Não Biopsiado	37	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	2	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
94	Não Biopsiado	59	M	Não	Não	Sim	Pesc	10	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
95	Não Biopsiado	60	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0
96	Não Biopsiado	45	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
97	Não Biopsiado	34	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
98	Não Biopsiado	36	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	3	0	0	2	0	0	0	1	2	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0
99	Não Biopsiado	66	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
100	Não Biopsiado	41	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
101	Não Biopsiado	70	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	1	0	1	1	0	0	0	0
102	Não Biopsiado	22	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0
103	Não Biopsiado	48	M	Sim	Não	Não	Pesc	10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0

Continua...

APÊNDICE 3– Aspectos clínicos e citológicos dos pescadores (CONCLUSÃO)

		Aspectos Clínicos																Aspectos Citológicos										
Caso	Diagnóstico	Idade	Sexo	Tabagismo	Etilismo	Mordedura	Anos de Exp	Exposição	Eritema	Descamação	Fissura	Infiltração	Atrofia	Exulceração	Crosta	Leucoqueratose	Linha	Vermelho / Branco	Celularidade	el Esc Superf	el Esc Intern	el Esc Parabas	el Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise
104	Não Biopsiado	54	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
105	CA Sup. Invasivo	56	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	2	0	0	0	2	0	2	2	2	2	0	0	1	1	0	0	0
106	Não Biopsiado	78	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	3	0	0	0	2	1	0	0	0	3	3	3	2	0	1	1	0	0	0	0
107	Não Biopsiado	29	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
108	Não Biopsiado	50	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
109	Não Biopsiado	54	M	Não	Não	Não	Pesc	8	1	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
110	Não Biopsiado	41	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
111	Não Biopsiado	55	M	Sim	Não	Não	Pesc	6	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	Não Biopsiado	59	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	Não Biopsiado	56	M	Não	Sim	Não	Pesc	8	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	1	0	0	0	0	0
114	Não Biopsiado	41	M	Não	Não	Sim	Pesc	8	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
115	Não Biopsiado	72	M	Não	Não	Não	Ex-Pesc	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	1	0	0	0	0	0
116	Não Biopsiado	35	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
117	Não Biopsiado	40	M	Não	Não	Sim	Pesc	6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
118	Não Biopsiado	44	M	Sim	Sim	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	3	2	0	1	0	0	0	0	0
119	Não Biopsiado	43	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0
120	Não Biopsiado	45	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
121	Não Biopsiado	56	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	1	0	0	4	3	3	3	1	0	1	0	0	0	0	0
122	Não Biopsiado	58	M	Sim	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0
123	Não Biopsiado	30	M	Não	Não	Não	Pesc	8	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0
124	Não Biopsiado	49	M	Não	Sim	Não	Pesc	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
125	Não Biopsiado	65	M	Não	Sim	Não	Pesc	10	0	0	0	0	2	0	0	0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0

APÊNDICE 4– Aspectos clínicos, cito e anatomopatológicos dos pescadores biopsiados

Caso	Idade	Sexo	Diagnóstico	Aspectos Citológicos									Patológicos Arquiteturais							Patológicos Celulares							Patológicos Lâmina Própria						
				Celularidade	Cél Esc Superf	Cél Esc Interm	Cél Esc Parabas	Cél Esc Atípicas	Linfócitos	Neutrófilos	Histiócitos	Hemáceas	Citólise	Gotas	Duplicação Basal	Hipercelularidade	Alt. Mat.Epitelial	Ulceração	Hiperqueratose	Acantose	Atrofia	Núcleolo Proem	Hiperctr Nuclear	Pleomorf Nuclear	Rel Núcleo-Citop	Aum. Fig. Mitose	Mitoses Atípicas	Células Nucleadas	Infiltrado liquenóide	Infiltrado difuso	Infiltrado focal	Elastose Solar	Fibrose
19	69	M	Displ. Leve	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
22	51	M	Displ. Leve	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	2	2	0	1	1	2	1	1	0	0	2	0	0	0	2	0
25	75	M	Displ. Moderada	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3	0
40	43	M	Displ. Leve	2	1	2	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0
59	52	M	CA in Situ	3	3	2	0	0	1	0	0	0	1	3	3	3	0	2	3	0	3	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
60	65	M	Displ. Moderada	3	3	2	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3	0
62	53	M	Displ. Moderada	3	3	2	0	0	1	1	0	2	0	0	1	2	2	0	3	2	0	1	1	2	2	0	0	0	0	1	0	3	0
66	43	M	CA in Situ	3	3	2	0	0	1	1	0	0	0	1	2	2	2	1	2	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0
71	59	M	Displ. Leve	2	2	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	2	2	0	3	3	0	2	2	2	2	0	0	0	1	0	1	3	0
77	25	M	Displ. Leve	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0
82	47	M	Displ. Leve	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	67	M	Displ. Leve	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
89	64	M	Displ. Moderada	2	2	1	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	0	2	3	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	
90	52	M	CA Sup. Invasivo	2	3	1	0	0	1	1	0	0	2	2	3	2	0	2	2	0	2	2	2	2	1	0	0	0	2	0	3	0	
91	69	M	Displ. Moderada	2	3	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
105	56	M	CA Sup. Invasivo	2	2	2	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	2	2	0	1	1	2	0	0	0	0	3	0	0	3	0	