

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Daniel Bastos dos Santos Filho

**PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DE QUEILITE ACTÍNICA: uma reclassificação  
pelos critérios da OMS de 2017 e Sistema Binário**

Belo Horizonte

2024

Daniel Bastos dos Santos Filho

**PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DE QUEILITE ACTÍNICA: uma reclassificação  
pelos critérios da OMS de 2017 e Sistema Binário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Clínicas Odontológicas.

Linha de Pesquisa: Biologia Oral

Orientadora: Profa. Dra. Giovanna Ribeiro Souto

Belo Horizonte

2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

S237p

Santos Filho, Daniel Bastos dos

Perfil clínico-patológico de queilite actínica: uma reclassificação pelos critérios da OMS de 2017 e sistema binário / Daniel Bastos dos Santos Filho. Belo Horizonte, 2024.

50 f. : il.

Orientadora: Giovanna Ribeiro Souto

Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia

1. Organização Mundial da Saúde. 2. Queilite - Classificação. 3. Ceratose actínica. 4. Carcinoma de células escamosas. 5. Neoplasias bucais. 6. Imuno-Histoquímica. 7. Sistema binario (Matematica). I. Souto, Giovanna Ribeiro. II. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

SIB PUC MINAS

CDU: 616.31-006.6

Daniel Bastos dos Santos Filho

**PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DE QUEILITE ACTÍNICA: uma reclassificação  
pelos critérios da OMS de 2017 e Sistema Binário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínicas Odontológicas.

**COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA:**

- 1- Prof. Dr. Ricardo Alves de Mesquita – UFMG
- 2- Prof. Dr. Paulo Eduardo Alencar de Souza – PUC Minas
- 3- Profa. Dra. Giovanna Ribeiro Souto – PUC Minas

**DATA DA APRESENTAÇÃO E DEFESA: 15 de fevereiro de 2024**

**A dissertação, nesta identificada, foi aprovada pela Banca Examinadora**

Profa. Dra. Giovanna Ribeiro Souto  
**Orientadora**

Prof. Dr. Rodrigo Villamarim Soares  
**Coordenador do Programa de Pós-graduação  
em Odontologia**



## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por nunca me desamparar e me ajudar a superar todos os desafios enfrentados.

Ao meu pai (*in memoriam*) que sempre acreditou em mim e me deu suporte necessário para seguir.

À minha mãe, meu padrasto e meu irmão por darem sentido a essa caminhada e me apoiar em todas as decisões e circunstâncias.

Ao meu noivo Adrien Niza, pelo amor, companheirismo, incentivo e total apoio em todas as jornadas da minha vida, que foi, e é luz que ilumina todas as minhas decisões.

A toda minha família e amigos que estiveram presentes durante todo esse processo e que não mediram esforços para me ajudar.

A Laura e Victor que me acolheram tão bem em Belo Horizonte, por me transferirem apoio, pelo incentivo e por todo carinho que tiveram comigo durante essa e outras jornadas. Estiveram sempre presentes e com palavras de afirmação sempre me encorajaram a seguir firme.

A minha inspiradora e madrinha de graduação Stephanie Quadros Tonelli por ter me apresentado o universo da pesquisa e da docência, e ter passado todo o seu amor e carinho durante a execução de todas essas atividades.

A minha orientadora Giovanna Ribeiro Souto, que foi mentora, parceira, na transmissão dos seus conhecimentos com maestria, profissionalismo e dedicação durante todo o curso e sobretudo na minha orientação.

As meninas da iniciação científica, Caroline, Giulia e Adrielly que me auxiliaram no planejamento e execução da pesquisa e que sempre estiveram por perto para me ajudar e me encorajar.

A todos professores, funcionários e colegas da PUC Minas pela convivência, aprendizado e troca de conhecimentos durante todo o curso.

Esse título é nosso!

## RESUMO

A Queilite Actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que resulta de danos solares e afeta áreas mais expostas dos lábios como a semi-mucosa do lábio inferior. O objetivo do estudo foi avaliar o perfil demográfico e clínico-patológico de uma série de casos diagnosticados como QA. Foram incluídas amostras com diagnóstico de QA dos últimos 45 anos de um Laboratório de Patologia do Brasil e os dados foram coletados de formulários e lâminas microscópicas coradas em hematoxilina e eosina. Os casos foram reclassificados de acordo com os critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017) que divide as lesões em três categorias: displasia leve, displasia moderada, displasia acentuada/carcinoma *in situ* (CIS) e considerando o Sistema Binário de classificação em alto ou baixo risco de transformação maligna. Foram analisados 105 casos com diagnóstico de QA e após aplicados os critérios de inclusão, 73 casos foram incluídos. A maioria dos pacientes eram homens brancos, com média de idade de 56 anos. A maioria dos pacientes negaram ser tabagistas. As lesões geralmente apresentavam-se como placas, brancas e únicas. Pelo critério da OMS (2017), o principal diagnóstico histopatológico foi de displasia leve (49,3%). No entanto, 16,5% dos pacientes apresentavam displasia acentuada/CIS. Considerando o Sistema Binário, 83,5% da amostra é composta por casos com baixo risco de transformação maligna. A estratificação epitelial irregular e a perda da polaridade das células basais foram as alterações arquiteturais mais prevalentes, enquanto as variações de tamanho e forma do núcleo as alterações citológicas mais comuns. A maioria dos pacientes com baixo risco de transformação maligna são não fumantes (42,5%) e a maioria dos pacientes com alto risco de transformação maligna são ex-fumantes (45,4%). No geral, os achados corroboram com dados clínicos e histopatológicos da literatura. Estudos prospectivos que avaliem os sistemas de classificação histopatológicos (OMS e sistema binário) associados a outros fatores clínicos, podem ajudar a definir o risco para transformação maligna em QA.

Palavras-chave: Queilite actínica. Displasia epitelial. Organização Mundial de Saúde.

## ABSTRACT

Actinic Cheilitis (AC) is a potentially malignant disorder that results from sun damage and affects more exposed areas of the lips such as the semi-mucosa of the lower lip. The objective of the study was to evaluate the demographic and clinicopathological profile of a series of cases diagnosed as AC. Samples diagnosed with AC from the last 45 years from a Pathology Laboratory in Brazil were included, and data were collected from forms and microscopic slides stained with hematoxylin and eosin. The cases were reclassified according to the histopathological criteria of the World Health Organization (WHO, 2017), which divides the lesions into three categories: mild, moderate, and severe/carcinoma in situ (CIS) dysplasia and considering the Binary System of classification at high or low risk of malignant transformation. 105 cases diagnosed with AC were analyzed and after applying the inclusion criteria, 73 cases were included. Most patients were white men, with a mean age of 56 years. Most patients denied being smokers. The lesions generally appeared as single and white plaques. According to the WHO criteria (2017), the main histopathological diagnosis was mild dysplasia (49.3%). However, 16.5% of patients had severe/carcinoma in situ (CIS) dysplasia. Considering the Binary System, 83.5% of the sample were classified as low risk of malignant transformation. Irregular epithelial stratification and loss of basal cell polarity were the most prevalent architectural changes, while variations in nucleus size and shape were the most common cytological changes. Most patients classified with low risk of malignant transformation are non-smokers (42.5%) and the majority of patients classified with high risk of malignant transformation are former smokers (45.4%). Overall, the findings corroborate with clinical and histopathological data of the literature. Prospective studies that evaluate histopathological classification systems (WHO and binary system) associated with other clinical factors, such as smoking, can help define the risk for malignant transformation in AC.

**Keywords:** Actinic cheilitis. Epithelial dysplasia. World Health Organization.

## LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

CCE	Carcinoma de células escamosas
<i>Cis</i>	Carcinoma in situ
HE	Hematoxila & Eosina
LPM	Lesões Potencialmente Malignas
OMS	Organização Mundial de Saúde
QA	Queilite Actínica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>O câncer bucal no Brasil e no mundo .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2</b>	<b>Prevalência de Lesões Potencialmente Malignas da cavidade oral.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3</b>	<b>Características gerais da Queilite Actínica .....</b>	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>23</b>
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>42</b>
	<b>ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP PUC-Minas.....</b>	<b>51</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é o câncer de boca mais comum e geralmente se desenvolve a partir de lesões potencialmente malignas (LPM) como leucoplasias, eritroplasias, e a queilite actínica (QA) (Brenner, 2010; Galbiatti *et al.*, 2013; McDowell, 2006; Pulte; Zhang *et al.*, 2022). O CCE é uma causa significativa de morbidade e mortalidade no mundo todo (Pulte; Brenner, 2010). As taxas de sobrevida em cinco anos de câncer oral e orofaríngeo são de aproximadamente 50%. A maioria dos pacientes vive pouco tempo após o diagnóstico (Epstein *et al.*, 2008). O estágio da doença no momento do diagnóstico afeta as taxas de sobrevivência. Na cavidade bucal, a sobrevida no estágio I é de 70%, enquanto para o estágio IV, essa taxa cai para 30% (Tiwana *et al.*, 2014) mostrando a importância do diagnóstico precoce dessas lesões e do diagnóstico e tratamento de lesões com potencial de transformação maligna.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2010), no Brasil, excluindo-se os cânceres de amígdala e de orofaringe, ocorreram 4.672 óbitos por câncer de cavidade oral em homens e 1.226 em mulheres. Além disso, estima-se aproximadamente 11.200 casos novos de câncer na cavidade bucal em homens e 3.500 em mulheres entre os anos de 2019 a 2022 (Gianinni, 2019). Levando em consideração a alta prevalência de diagnósticos tardios, as neoplasias malignas em cavidade bucal têm trazido consequências a população do mundo todo. Apesar desses indicadores estatísticos a identificação precoce dessas lesões está relacionada a melhores taxas de sobrevida (Gianinni, 2019; Pinheiro *et al.*, 2010).

Vale ressaltar que dentre as neoplasias malignas do lábio, a literatura tem relatado que 90% a 95% dos casos afetam o lábio inferior, sendo o CCE o mais frequente. Além disso, uma significativa parte provém de uma lesão prévia de QA, sendo que, quanto maior o grau de displasia apresentada nessa lesão maior a possibilidade de malignização (Mehta *et al.*, 2021).

A QA é uma condição inflamatória crônica que acomete os lábios e é considerada uma lesão com alto potencial de malignização (Arisi *et al.*, 2022; Gonzaga *et al.*, 2018). Em termos de diagnóstico clínico e histopatológico, são lesões que merecem uma importante atenção, uma vez que diagnósticos tardios podem impossibilitar tratamentos menos invasivos e condições que possam aumentar a qualidade de vida dos pacientes (Brito *et al.*, 2019).

Apesar da grande quantidade de estudos epidemiológicos que avaliam a QA em diferentes populações, são escassas as pesquisas que relacionam as características clínicas e histopatológicas. Além disso, a maioria dos estudos avaliam as mudanças histopatológicas de displasia epitelial em lesões com diagnóstico de leucoplasia e eritroplasia (Karabulut *et al.*,

1995; Odell *et al.* 2021; Ranganathan, *et al.* 2020), com poucos estudos avaliando lesões de QA (Abrantes *et al.* 2021; Azevedo *et al.* 2020; Câmara *et al.* 2016; Pilati *et al.* 2016). Dessa forma, o desenvolvimento futuro de ferramentas que auxiliam o diagnóstico clínico-patológico, além de estudos que estabeleçam uma correlação mais forte entre as características histopatológicas e o potencial de transformação maligna permitindo uma abordagem mais individualizada dos pacientes, podem ajudar no manejo e detecção precoce.

## 1.1 O câncer bucal no Brasil e no mundo

Câncer é o termo utilizado para se referir a mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos e órgãos. Existem vários tipos de câncer e cada nomenclatura depende da origem tecidual daquele crescimento maligno (Rangel *et al.*, 2018). Os carcinomas são oriundos de tecido epitelial, enquanto os sarcomas são derivados de tecido mesenquimal como músculos ou cartilagens, ainda assim existem outras características que os diferenciam além do histopatológico, como taxa de crescimento, velocidade de multiplicação celular e potencial de atravessar a membrana basal e alcançar o tecido conjuntivo subjacente (Chaves, 2008).

Se tratando de prevalência o câncer bucal é o décimo primeiro câncer mais comum no mundo, com estimativa de 128.000 mortes anualmente. A incidência vem crescendo significativamente em regiões da Europa, Japão e Austrália e Brasil, assunto alarmante e que desperta interesse em pesquisadores e clínicos. Nesse sentido, o câncer espinocelular é o mais prevalente da cavidade bucal, e pode ser visualizado facialmente na cavidade bucal por meio de alterações morfológicas teciduais (Rangel *et al.*, 2018).

Segundo o INCA, o número de casos novos de câncer da cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo o décimo terceiro mais frequente entre todos os cânceres (Instituto Nacional do Câncer, 2020).

A etiologia do câncer bucal é multifatorial, sendo os fatores de risco mais conhecidos e bem estabelecidos o tabaco e o consumo excessivo de álcool. A exposição excessiva à radiação solar ultravioleta, sem a devida proteção ao longo dos anos, representa um possível fator de risco para o câncer de lábio. Além disso, outros fatores, como a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), dieta pobre em frutas e vegetais, e má higiene bucal, vêm sendo estudados com

o intuito de investigar sua implicação na carcinogênese, principalmente, do câncer de boca (Benvenuti *et al.*, 2015; Jerjes *et al.*, 2010; Rangel *et al.*, 2018).

O tratamento dessas lesões exige uma atenção multiprofissional e, dependendo do estágio, severidade e, localização, as propostas terapêuticas podem incluir desde remoção cirúrgica até tratamento associados com quimioterapia e radioterapia. No entanto, o acesso aos serviços de saúde desses pacientes no Brasil, às vezes pode ser dificultado por alguns fatores, como questões socioeconômicas, ou até mesmo omissão do paciente, impedindo que o tratamento seja realizado, resultando em um prognóstico ruim e diminuição da expectativa de vida para o mesmo (Elango *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2018).

Vale ressaltar que, um dos fatores que contribui para a morbimortalidade da doença é o diagnóstico tardio. Em 60% dos casos, o diagnóstico do câncer oral é realizado em estágios avançados, o que gera longos tratamentos, de alto custo econômico e social, pior prognóstico, podendo acarretar em morte, invalidez e deformidades facial (Tomo *et al.*, 2015).

Ademais, um dos principais desafios na obtenção do diagnóstico precoce do câncer de boca é a falta de prática e também de conhecimento dos cirurgiões dentistas a respeito da doença. Muitas vezes esses profissionais se sentem limitados por não conseguirem identificar visualmente pequenas alterações na túnica mucosa da boca com potencial de malignização, ou até mesmo não possuem conhecimento suficiente para identificar tais alterações (Descuseara *et al.*, 2011).

No tocante a essa problemática e por ser um problema de alta complexidade, os cirurgiões-dentistas são os profissionais de maior contato com a cavidade bucal e, por esse motivo, os mesmos precisam identificar essas lesões precocemente a fim de amenizar a prevalência e incidência dessa desordem que é causa de vários óbitos no mundo (Gianinni, 2019).

## **1.2 Prevalência de Lesões Potencialmente Malignas da cavidade oral**

As LPM da mucosa bucal são lesões heterogêneas e a prevalência geral mundial das lesões tem sido recentemente estimada em um estudo de revisão sistemática em cerca de 4,5% entre adultos. As lesões foram observadas principalmente em homens e a prevalência variou em diferentes regiões geográficas, com alta prevalência em populações da América Central/Sul (3,9%) e da Ásia (10,5%) (Mello *et al.*, 2018).

Considerando os subtipos clínicos de LPM, observa-se uma prevalência de 4,11% para leucoplasias oral (Mello *et al.*, 2018). Os dados de prevalência observados neste estudo foram

maiores do que uma revisão sistemática publicada em 2003 que encontrou prevalência de 1,43% (Petti, 2003). Esta diferença possivelmente está relacionada com a inclusão de dados de populações de centros de referência para tratamento de leucoplasias oral no estudo de Mello *et al.* (2018), enquanto no estudo de Petti (2003) foram incluídos apenas dados de estudos que não utilizaram informações de centros especializados em leucoplasias bucal. A prevalência geral observada para outras LPM foi de 4,96% para fibrose oral submucosa, 2,08% para QA e 0,17% para eritroplasia (Mello *et al.*, 2018).

As LPM são diagnosticadas em pacientes na maioria das vezes acima de 50 anos e os homens são mais afetados do que as mulheres (Mello *et al.*, 2018). Os homens são considerados mais expostos aos fatores de risco do câncer bucal, como tabagismo, bebida e luz solar (para câncer labial) (Saba *et al.*, 2011). No entanto, diferenças no consumo de tabaco e álcool entre homens e mulheres tem diminuído principalmente em países desenvolvidos. Dessa forma, a prevalência de lesões pode ser afetada por diferenças culturais no consumo de fatores de risco pela população estudada (Warnakulasuriva, 2009). No Brasil, a prevalência de hábitos de risco pode variar dependendo da região do país. Populações que vivem no interior dos estados são esperados apresentarem maiores índices de consumo de tabaco e álcool do que aquelas que vivem em metrópoles (Barros *et al.*, 2011; Ferreira *et al.*, 2011).

Estudos de base populacional para avaliar a prevalência de LPM no Brasil são escassos. Um estudo que avaliou a prevalência e os fatores de risco para LPM em indivíduos acima de 40 anos foi realizado em uma população de uma cidade de médio porte do semi-árido nordestino, em Pernambuco. Após cálculo amostral, considerando uma prevalência de 10,5% de LPM, uma amostra de 314 indivíduos foi avaliada. A população era composta de 69,4% de mulheres, 62,2% cor parda, 58% eram fumantes ou ex-fumantes e 62% consumiam ou já consumiram bebidas alcoólicas. Após exame da cavidade oral, observou-se uma prevalência de 7,6% de LPM entre os indivíduos avaliados, a maioria leucoplasias (74%) e as demais eritroplasia. A prevalência foi significativamente maior em pacientes negros, que consumiam bebidas alcoólicas ou consumiam ambos álcool e cigarro (Martins-de-Barros *et al.*, 2021).

Em países da América Latina e Caribe, estudos de prevalência de lesões são limitados, incluindo geralmente apenas leucoplasias e eritroplasias. Adicionalmente, estudos de base populacional que confirmam o diagnóstico histologicamente também são limitados (Mello *et al.*, 2018). O conhecimento da prevalência e do perfil de distribuição das LPM na população de risco é fundamental para estabelecer políticas públicas de controle e prevenção (Martins-de-Barros *et al.*, 2021).

### 1.3 Características gerais da Queilite Actínica

O termo queilite é derivado do grego “cheilos” que significa lábios. Portanto, a QA (Queilite Actínica) trata-se de uma alteração crônica, com potencial de malignização, resultante da exposição solar frequente e prolongada que afeta principalmente o lábio inferior de pessoas idosas, do sexo masculino, de pele clara e excessivamente expostas à luz solar (Araújo *et al.*, 2012). Outros fatores também são descritos na literatura como exposição frequente da mucosa ao álcool e tabaco. O processo de transformação maligna depende do grau de displasia epitelial encontrada, que pode variar de leve, moderado a intenso, ou ainda se apresentar como um carcinoma *in situ* dependendo da extensão do acometimento dos estratos epiteliais (Faria *et al.*, 2022; Tenório *et al.*, 2018).

A lesão afeta com maior prevalência indivíduos leucodermas, do gênero masculino, e na quarta década de vida, que trabalham em atividades de intensa exposição solar, como pescadores e agricultores, com pouca resistência aos raios solares, sendo rara em negros (devido à maior quantidade de melanina na pele conferindo efeito protetor) (Peres, 2006).

Clinicamente a lesão manifesta-se por manchas, placas vermelhas ou brancas, com presença ou não de áreas ulceradas ou descamativas, com ressecamento, atrofia no vermelhão do lábio e entremeada por áreas eritematosas irregulares ou hiperqueratóticas, que podem evoluir para erosões, ulcerações, fissuras ou ainda vesículas (Arnaud *et al.*, 2014).

Microscopicamente, a QA pode apresentar alterações epiteliais que incluem atrofia e diminuição da produção de queratina, sendo comum a ocorrência de displasia. No tecido conjuntivo, é encontrado intenso infiltrado inflamatório, além de elastose solar, que é caracterizada pela degeneração das fibras colágenas, as quais passam a exibir basofilia e aspecto amorfo (Araújo *et al.*, 2012).

Geralmente o diagnóstico clínico é bastante característico e relativamente fácil, porém, é indispensável à realização de biópsia incisional para averiguar o grau das displasias epiteliais presentes e propor planos terapêuticos adequados para cada caso, baseado sempre, em evidência (Miranda *et al.*, 2011; Trager *et al.*, 2021).

Várias formas de tratamento da QA a têm sido estudadas como: aplicação de 5-fluouracil, peeling com ácido tricloroacético a 50%, eletrocirurgia, terapia fotodinâmica, laser de CO<sub>2</sub>, vermelhectomia, criocirurgia e dermoabrasão, levando em consideração os achados microscópicos, uma vez que a presença de carcinoma *in situ* ou invasivo deve ser associado a tratamentos médicos na região de cabeça e pescoço (Martins *et al.*, 2017).



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Analisar as características clínicas e histopatológicas de todos os casos de QA no serviço de Patologia Oral e Maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas).

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) avaliar as características demográficas, de hábitos e clínicas de amostras diagnosticadas como QA no serviço de patologia oral e maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais;
- b) realizar uma classificação histológica dos casos de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (2017) e Sistema Binário;
- c) correlacionar as características histopatológicas e hábito de fumo;

### 3 ARTIGO CIENTÍFICO

O artigo intitulado “**Perfil clínico-patológico de queilite actínica: uma reclassificação pelos critérios da OMS de 2017 e Sistema Binário**” será submetido ao periódico “Journal of Oral Pathology and Medicine” (Qualis A1 Odontologia).

Normas para submissão de artigos podem ser visualizadas no endereço eletrônico:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/16000714/homepage/forauthors.html>

**Perfil Clínico-Patológico de Queilite Actínica: Uma Reclassificação pelos Critérios da OMS de 2017 e Sistema Binário**

**Daniel Bastos dos Santos Filho, Giulia Barcelos Rossi de Almeida Bastos Novais, Caroline da Silva Feitosa, Adrielly Ferreira Cardozo, Martinho Campolina Rebelo Horta, Giovanna Ribeiro Souto\***

Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Departamento de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

**Autor para correspondência:** Daniel Bastos dos Santos Filho. Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Av. Dom José Gaspar, 500, Prédio 46, Sala 101, Coração Eucarístico. Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil. CEP: 30535-901.

Telefone: +55 31 3319-4414 - FAX: +55 31 3319-4415

Email: [patolodanielbastos@hotmail.com](mailto:patolodanielbastos@hotmail.com)

## Resumo

A Queilite Actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que resulta de danos solares e afeta áreas mais expostas dos lábios como a semi-mucosa do lábio inferior. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o perfil demográfico e clínico-patológico de uma série de casos diagnosticados como QA. Foram incluídas amostras com diagnóstico de QA dos últimos 45 anos de um Laboratório de Patologia do Brasil e os dados foram coletados de formulários e lâminas microscópicas coradas em hematoxilina e eosina. Os casos foram reclassificados de acordo com os critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017) que divide as lesões em três categorias: displasia leve, displasia moderada, displasia acentuada/carcinoma *in situ* (CIS) e considerando o Sistema Binário de classificação em alto ou baixo risco de transformação maligna. Foram analisados 105 casos com diagnóstico de QA e após aplicados os critérios de inclusão, 73 casos foram incluídos. A maioria dos pacientes eram homens brancos, com média de idade de 56 anos. A maioria dos pacientes negaram ser tabagistas. As lesões geralmente apresentavam-se como placas, brancas e únicas. Pelo critério da OMS, o principal diagnóstico histopatológico foi de displasia leve (49,3%). No entanto, 16,5% dos pacientes apresentavam displasia acentuada/CIS. Considerando o Sistema Binário, 83,5% da amostra é composta por casos com baixo risco de transformação maligna. A estratificação epitelial irregular e a perda da polaridade das células basais foram as alterações arquiteturais mais prevalentes, enquanto as variações de tamanho e forma do núcleo as alterações citológicas mais comuns. A maioria dos pacientes com baixo risco de transformação maligna são não fumantes (42,5%) e a maioria dos pacientes com alto risco de transformação maligna são ex-fumantes (45,4%). No geral, os achados corroboram com dados clínicos e histopatológicos da literatura. Estudos prospectivos que avaliem os sistemas de classificação histopatológicos (OMS e sistema binário) associados a outros fatores clínicos, como o hábito de fumar, podem ajudar a definir o risco para transformação maligna em QA.

**Palavras-chave:** Queilite actínica; Displasia epitelial; Organização Mundial de Saúde

## Introdução

A Queilite Actínica (QA) é uma lesão proliferativa escamosa intradérmica neoplásica associada a exposição à luz ultravioleta e caracterizada por displasia escamosa. A etiopatogênese é similar à queratose actínica da pele e pode permanecer estável, regredir espontaneamente ou progredir para o carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo (1). Em 2020, O Centro Colaborativo para o Câncer Oral da Organização Mundial de Saúde (OMS) discutiu os avanços do conhecimento e mudanças no entendimento das desordens potencialmente malignas (DPM) (1-3). As DPM se referem a um grupo de lesões e condições caracterizadas por um aumento variável no risco de desenvolvimento de câncer de lábio e da cavidade oral. Sendo assim, a QA ficou definida como uma desordem que resulta de danos solares e afeta áreas expostas dos lábios, mais comumente a borda do vermelhão do lábio inferior, com uma apresentação variável de áreas de atrofia, erosivas e placas brancas (2).

Histologicamente as DPM podem ser graduadas de acordo com o sistema de classificação da OMS de 2017 que classifica as lesões em um sistema de três níveis: displasia leve, moderada ou acentuada/CIS (4). Carcinoma *in situ* é considerado sinônimo de displasia acentuada e a hiperplasia/hiperceratose sem displasia não é considerada uma DPM neste atual sistema de graduação (4). O grau de displasia está associado com maior risco de transformação maligna e, portanto, pior prognóstico (4,5). Mas embora a displasia epitelial oral seja considerada um indicador de transformação maligna, não implica uma progressão contínua (6). Devido a significativa variação de reprodutibilidade intra e inter-observador (7) é sugerido que haja um consenso de graduação histopatológica após revisão por mais de um patologista para aumentar a confiabilidade do diagnóstico (8,9). Com objetivo de melhorar a reprodutibilidade, alguns autores defendem o Sistema Binário (alto e baixo grau) para graduação histopatológica. Mas ainda requer adicional validação em relação à transformação maligna (6,10). Até o momento, poucos estudos clínico-patológicos de QA que utilizem o Sistema Binário de graduação histopatológica são encontrados na literatura (9,11,12).

O conhecimento da prevalência e do perfil demográfico e clínico-patológico da QA na população de risco é fundamental para estabelecer políticas públicas de controle e prevenção (13). Assim, o desenvolvimento futuro de ferramentas que auxiliam o diagnóstico clínico-patológico, além de estudos que permitam uma abordagem mais personalizada de pacientes com QA e os graus diferentes de displasia na cavidade bucal podem ajudar no manejo e detecção precoce, diminuindo o risco de transformação maligna dos casos (14). Diante disso, esse estudo teve como objetivo avaliar o perfil demográfico e clínico-patológico de uma série de casos de QA diagnosticados em um centro de diagnóstico bucal brasileiro.

## Material e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), parecer nº 6.236.634. Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo no qual foram incluídas amostras de biópsias com hipótese diagnóstica clínica de QA e confirmação histopatológica, diagnosticadas no período de 45 anos (1978 a 2023), no serviço de Patologia Oral e Maxilofacial da PUC Minas.

Foram coletados dados como gênero, idade, cor da pele, exposição ocupacional ao sol, tabagismo, localização, lesão fundamental, número de lesões e graduação histopatológica. As lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina foram revisadas por dois patologistas calibrados (DBSF e GRS). Os casos foram reclassificados de acordo com os critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde que divide as lesões em três categorias: displasia leve, displasia moderada, displasia acentuada/CIS (Fig. 1) (4). As amostras também foram classificadas considerando o Sistema Binário de classificação em alto ou baixo risco de transformação maligna. São graduados como alto risco aqueles casos que apresentam mais de quatro alterações arquiteturais e mais de cinco alterações citológicas (Fig. 2) (5). Foram excluídos do estudo casos com diagnóstico clínico e histopatológico de QA mas que apresentavam material insuficiente para revisão histopatológica ou o diagnóstico após a revisão não era compatível com os critérios estabelecidos pela OMS em 2017 (4). Os dados foram compilados e organizados em planilha para caracterizar cada lâmina avaliada de acordo com a presença das alterações arquiteturais e celulares propostas pelos 2 sistemas.

## Resultados

Um total de 23.264 registros de biópsias foram analisados e 105 casos com diagnóstico de QA foram revistos. Dos 105 casos, um total de 32 casos foram excluídos por apresentar material insuficiente para revisão histopatológica (n=10), biópsias realizadas em mucosa labial (n=9), material pouco preservado (n=8), diagnóstico de hiperqueratose sem displasia (n=2), outros diagnósticos (n=3). Após a revisão e considerando os critérios de inclusão histopatológicos foram incluídos 73 casos no estudo, que representam 0,3% dos diagnósticos realizados no serviço.

As características demográficas e clínico-patológicas dos casos estão descritas na tabela 1. Observa-se que a amostra é composta predominantemente por homens (86,3%), em uma proporção homem/mulher de 6,3:1. As lesões são mais prevalentes em leucodermas (59,0%) e a média de idade é 56,2 ( $\pm 15,0$ ) anos. Com relação aos hábitos e vícios, a maioria dos pacientes negaram ser tabagistas (28,7%), no entanto, 43,8% dos pacientes eram tabagistas ou ex-

tabagistas somados. O consumo de álcool não foi informado. A semimucosa do lábio inferior foi a localização mais comum (98,6%). A maioria das lesões apresentaram-se como placas (54,6%), de cor branca (73,3%) e únicas (74,6%). Considerando os critérios de graduação da OMS de 2017, o diagnóstico histológico mais prevalente da amostra foi displasia leve (49,3%) e foram encontrados 12 diagnósticos de displasia acentuada/CIS (16,5%).

Considerando o Sistema Binário de classificação, a amostra é composta por 83,5% de casos de baixo risco e 16,5% de casos de alto risco de malignização. Todos os casos de displasia leve, 92% dos casos de displasia moderada e 22,2% dos casos de displasia acentuada/CIS foram classificados como de baixo risco de malignização. 8,0% dos casos de displasia moderada e 77,8% dos casos de displasia acentuada/CIS foram classificados como de alto grau (Tabela 2). Em relação às alterações arquiteturais mais prevalentes, a estratificação epitelial irregular foi observada em 80% da amostra e a perda da polaridade das células basais em 69,3%. Dentre as alterações citológicas mais prevalentes, nota-se que a variação anormal em tamanho (85,3%) e em forma (78,6%) do núcleo foram as mais observadas (Tabela 3).

Correlacionado os critérios histopatológicos com o hábito de fumar dos pacientes, observa-se a maioria dos pacientes com displasia leve são não-fumantes (50%), a maioria dos pacientes com displasia moderada são fumantes (36,8%) e a maioria dos pacientes com displasia acentuada/CIS são ex-fumantes (50,0%). A maioria dos pacientes com baixo risco de transformação maligna são não fumantes (42,5%) e a maioria dos pacientes com alto risco de transformação maligna são ex-fumantes (45,4%). Ao somar os pacientes fumantes e ex-fumantes, observa-se que 72,7% dos pacientes são classificados como alto risco de transformação maligna enquanto 57,5% são classificados como de baixo risco (Tabela 4).

A transformação maligna da amostra foi avaliada através da investigação de diagnóstico de CCE dos casos incluídos no estudo. Nenhum exame histopatológico com diagnóstico de CCE foi observado nos arquivos do serviço para os casos incluídos nesta amostragem.

## **Discussão**

A QA é uma desordem potencialmente maligna relacionada à exposição crônica à radiação UV (15). Apesar do seu baixo índice de progressão maligna comparada as outras DPM, a QA é uma condição que necessita de atenção e acompanhamento clínico (16). A literatura sugere que quanto maior o grau de displasia nos tecidos com DPM, maior a possibilidade da evolução da lesão em CCE (17), portanto, a biópsia é necessária para determinar o correto tratamento e prever o risco de transformação maligna. No entanto, a graduação histopatológica ainda é considerada altamente subjetiva com altos índices de discordância inter-

observador (18-21) e a maioria dos estudos avaliam as mudanças histopatológicas de displasia epitelial em lesões com diagnóstico de leucoplasia e eritroplasia (7, 22-26), com poucos estudos avaliando lesões de QA (9-12, 27,28). Com intuito de melhorar a reprodutibilidade, o Sistema Binário foi sugerido como uma alternativa graduação histopatológica superior ao da OMS (9,12), e foi incluído como um acréscimo na tabela de sistemas de classificação da OMS de 2017 (29).

O uso do mesmo critério de graduação histopatológica para diferentes regiões da cavidade oral tem sido criticado por alguns autores, uma vez que há uma considerável variação da estrutura epitelial normal entre sub-áreas da cavidade oral que pode afetar a aparência da displasia (29). A QA é uma lesão que afeta a região de vermelhão do lábio inferior, recoberto por epitélio fino e queratinizado, com principal fator de risco diferente das lesões intrabucais. Utilizar um sistema de classificação que é o mesmo utilizado em epitélios não-queratinizados ou que seja baseado na classificação do epitélio por terços pode ser uma analogia falha quando se trata de lesões em epitélios muito finos e queratinizados.

Apesar do grau de displasia ser considerado um importante fator de risco para a transformação maligna da QA, não há uma forma de prever quais casos irão progredir para o carcinoma e o verdadeiro índice de transformação maligna é desconhecido. No presente estudo nenhum diagnóstico de transformação maligna foi comprovado. No entanto, é possível que algum dos pacientes tenham sido diagnosticados com CCE em outro serviço de diagnóstico. Considerando os dois critérios de graduação histopatológica utilizados, observou-se no presente estudo que a maioria dos casos são lesões graduadas como displasia leve (49,3%) e de baixo grau de malignização (83,5%). Estes dados corroboram com os achados na literatura que encontraram resultados semelhantes (10,11). No entanto, um estudo observou que a maioria das lesões eram graduadas como displasia acentuada (57.6%) e de baixo risco (57.6%) (12), enquanto alguns autores observaram que a maioria eram displasia moderada (53.4%) e de alto risco (63,8%) de transformação maligna pelo Sistema Binário (9). Estes estudos diferem do presente trabalho por utilizar a classificação da OMS de 2005. A discrepância nos resultados pode refletir variações da amostra devido às diferenças geográficas ou estar associada ao fato de que alguns serviços decidem realizar biópsia apenas em casos de QA com aspecto clínico mais grave (10).

A QA é uma lesão relativamente comum em países tropicais. No Brasil, a prevalência varia de 11.4% (24), 16,7% (13), 34.6%, (21), 18.4% (22), sendo maior entre profissionais expostos à radiação solar (27,30,31). Considerando os dados obtidos no presente estudo, o perfil dos pacientes é principalmente de homens (86,3%), brancos (62.6%), com uma média de idade

de 56.2 anos e com lesões em lábio inferior (98,6%). Estes achados são consistentes com uma revisão sistemática que incluiu 728 pacientes e observou maior prevalência em homens (74.45%), brancos (90.69%), com média de idade de 57.4 anos e lesões em lábio inferior (98,5%) (17).

Clinicamente as lesões se apresentam principalmente como placas (54,6%), brancas (73,3%) e únicas (74,6%). Estes achados também corroboram com estudos prévios descritos em uma revisão sistemática (28). No entanto, outras características como ressecamento (99%), perda da demarcação entre vermelhão do lábio e da pele (82%), áreas de atrofia (69%) e descamação (69%) também tem sido relatadas nesta revisão sistemática como sendo comuns na QA. No entanto, no presente estudo estes dados não foram coletados por se tratar de um estudo retrospectivo em que as informações foram obtidas de fichas de biópsias que não descreviam essas características clínicas.

O principal fator de risco associado à QA é a exposição crônica à radiação solar e tem sido relatada em cerca de 61.69% dos pacientes afetados (17). No entanto, não foi possível estabelecer essa relação no presente estudo devido à ausência de dados no prontuário. Em 22.6% dos casos não foi especificado se os indivíduos que relataram as profissões tais como serviços gerais, autônomo, aposentado, trabalhavam expostos ao sol e em 37.3% dos casos os dados não foram preenchidos. Estudos também têm encontrado uma forte associação entre câncer de lábio e exposição solar crônica. Um estudo avaliando 17.485 pacientes com câncer de lábio em países nórdicos observou uma maior incidência entre homens pescadores, jardineiros e agricultores (23). Estimativas do número de casos e mortes por câncer de lábio foram extraídos dos registros de estimativas nacionais de 185 países pelo observatório Global do Câncer (GLOBOCAN) e observa-se uma variação de até quatro vezes nos índices de câncer de lábio entre as áreas registradas, com uma maior prevalência entre indivíduos com ocupações ao ar livre, indivíduos de pele branca e homens. Entretanto, os dados sugerem uma diminuição ou estabilização dos índices de câncer de lábio nos últimos 15 anos, provavelmente relacionado ao menor número de pessoas trabalhando em ocupações ao ar livre e aumento da prevenção pelo uso de protetor solar e roupas de proteção (24).

Embora o hábito de fumar não esteja associado como fator etiológico da QA, alguns autores têm sugerido uma maior probabilidade de transformação maligna de lesões displásicas quando associadas com outros fatores carcinogênicos como o hábito de fumar (13,25,26, 28-31). No presente estudo, um número maior de pacientes fumantes e ex-fumantes somados (72,7%) foram classificados como alto risco de transformação maligna quando comparado com o grupo de pacientes de baixo risco de transformação maligna (57,5%). É sugerido que o calor

gerado pelo hábito de fumar possa aumentar as alterações presentes no lábio devido à radiação solar e contribuir com a transformação maligna (13,25).

Neste estudo algumas limitações metodológicas devem ser descritas como o desenho do estudo retrospectivo. As informações clínicas foram obtidas de formulários preenchidos por profissionais clínicos, o que limitou a obtenção de dados ou a descrição estava incompleta. Outra limitação foi a dificuldade de seguimento dos pacientes. Pelo fato de ser um estudo que recuperou dados arquivados há 45 anos, alguns contatos dos pacientes estavam desatualizados impedindo uma avaliação clínica mais precisa da evolução das lesões.

No geral, os achados do presente estudo corroboram com dados clínicos e histopatológicos publicados previamente na literatura. Considerando as características microscópicas, observa-se que a maioria das lesões de QA são lesões de displasia leve (OMS) e de baixo risco de transformação maligna (Sistema Binário). Alterações de estratificação epitelial irregular, perda da polaridade das células basais e alterações de tamanho e forma do núcleo foram as alterações arquiteturais e citológicas mais observadas. Estudos prospectivos que avaliem os sistemas de classificação histopatológicos (OMS e Sistema Binário) associados a outros fatores clínicos, como o hábito de fumar, podem ajudar a definir o risco para transformação maligna em QA.

## Referências

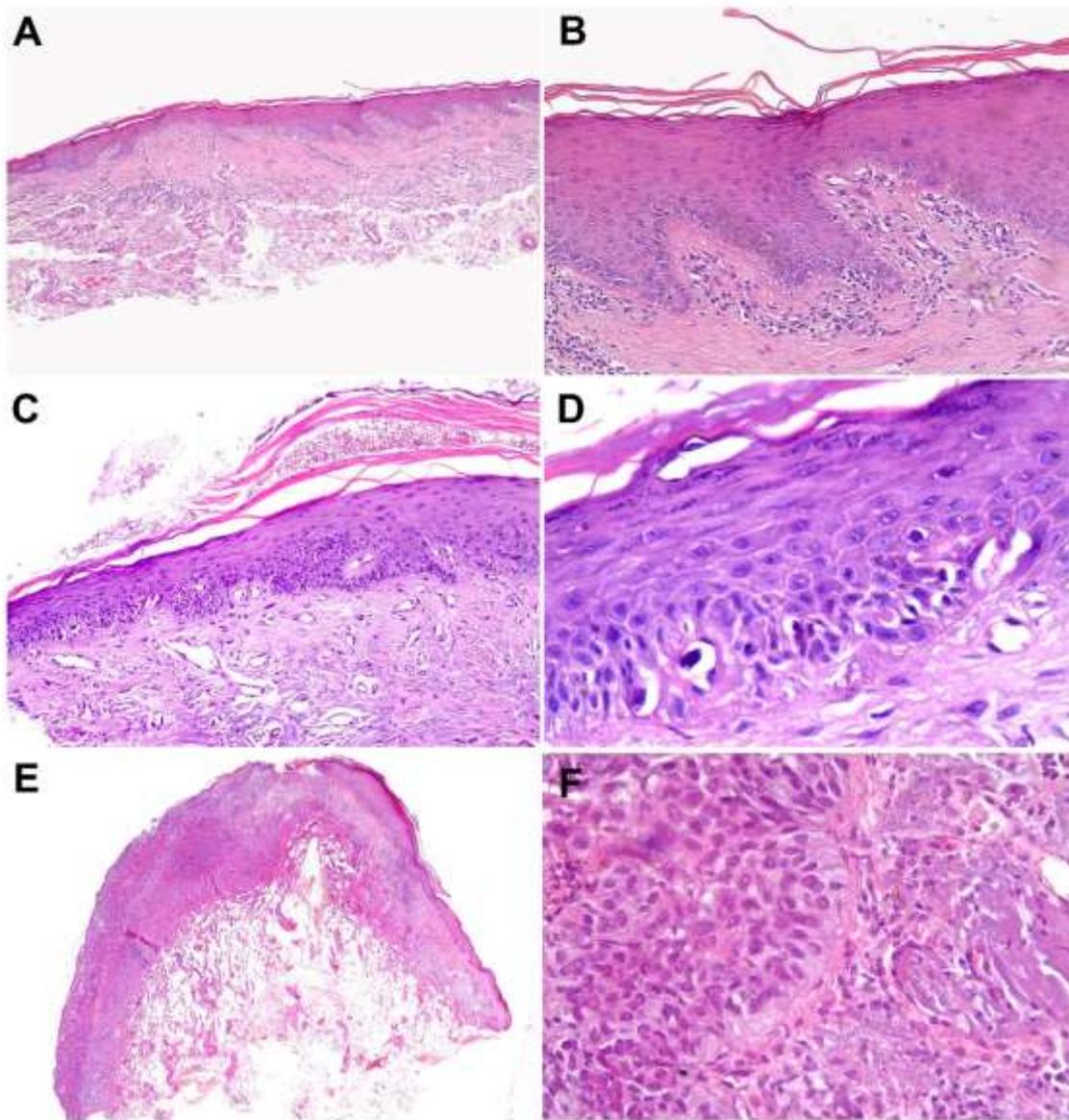
1. Scolyer AR. Keratinocytic/epidermal tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Skin tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2023. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 12). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/64>.
2. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*. 2021;27(8):1862-1880.
3. Sá RS, Araújo ALD, Reis LA, Faustino ISP, Silva ARS, Vargas PA, et al. Actinic cheilitis: a clinicopathological retrospective analysis of 110 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2023;136(1):400-432.
4. Reibel J, Gale N, Hille J. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, eds. WHO Classification of Tumours of the Head and Neck. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017. 457 pág.
5. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary oral epithelial dysplasia classification system for prediction of malignant transformation. *Oncology Oral*. 2006;42:987-93.
6. Muller S, Odell EW, Tilakaratne WM. Oral cavity and mobile tongue tumours. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Head and neck tumours [Internet; beta version ahead of print]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 9). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/52>.
7. Ranganathan K, Kavitha L, Sharada P, Bavle RM, Rao RS, Pattanshetty SM, et al. Intra-observer and inter-observer variability in two grading systems for oral epithelial dysplasia: a multi-centre study in India. *Journal Oral of Pathology Medicine*. 2020 Oct;49(9):948–55.
8. Speight PM, Abram TJ, Floriano PN, James R, Vick J, Thornhill MH, et al. Inter-Observer Agreement in Dysplasia Grading: Towards an Enhanced Gold Standard for Clinical Pathology Trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathology Oral Radiology*. 2015 October ; 120(4): 474–482.

9. Pilati S, Bianco BC, Vieira D, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia system. *Oral Diseases* (2017) 23, 219–224.
10. Câmara PR, Dutra SN, Takahama Júnior A, Fontes K, Azevedo RS. A comparative study using WHO and binary oral epithelial dysplasia grading systems in actinic cheilitis. *Oral Diseases* (2016) 22, 523–529.
11. Azevedo AB, Dos Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focusing on oral epithelial dysplasia. *Jornal of Oral Pathology & Medicine*. 2021;50:829–840.
12. Abrantes T, Fonsêca TC, Cabral MG, Agostini M, Benevenuto BA, Románach MJ, et al. Epithelial Dysplasia in Actinic Cheilitis: Microscopic Study of 70 Cases from Brazil. *Head and Neck Pathology* (2021) 15:566–571.
13. Filho PR, Silva LC, Piva MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. *International Journal of Dermatology*. 2011 Sep;50(9):1109-14. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04802.x.
14. Seoane J, Warnakulasuriya S, Bagán JV, Aguirre-Urizar JM, López-Jornet P, Hernández-Vallejo G, et al. Assembling a consensus on actinic cheilitis: A Delphi study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 50, n. 10, p. 962-970, 2021.
15. BRAVO-CALDERÓN. Actinic Cheilitis: Clinical, Pathological and Therapeutic Considerations. *International Journal Dentistry Oral Science*, v. 8, n. 04, p. 2319-2324, 2021.
16. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ER. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. *Journal Clinical Experimental Dentistry*. 2019;11(1):e62-9.
17. Carneiro MC, Quenta-Huayhua MG, Peralta-Mamani M, Honório HM, Santos PSDS, Rubira-Bullen IRF, et al. Clinicopathological Analysis of Actinic Cheilitis: A Systematic Review with Meta-analyses. *Head Neck Pathology*. 2023 Sep;17(3):708-721.
18. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, Burns JC, Page DG, Svirsky JA, et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathology Oral Radiology* 1995; 80: 188–91.
19. Karabulut A, Reibel J, Therkildsen MH, Praetorius F, Nielsen HW, Dabelsteen E. Observer variability in the histologic assessment of oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 198–200.

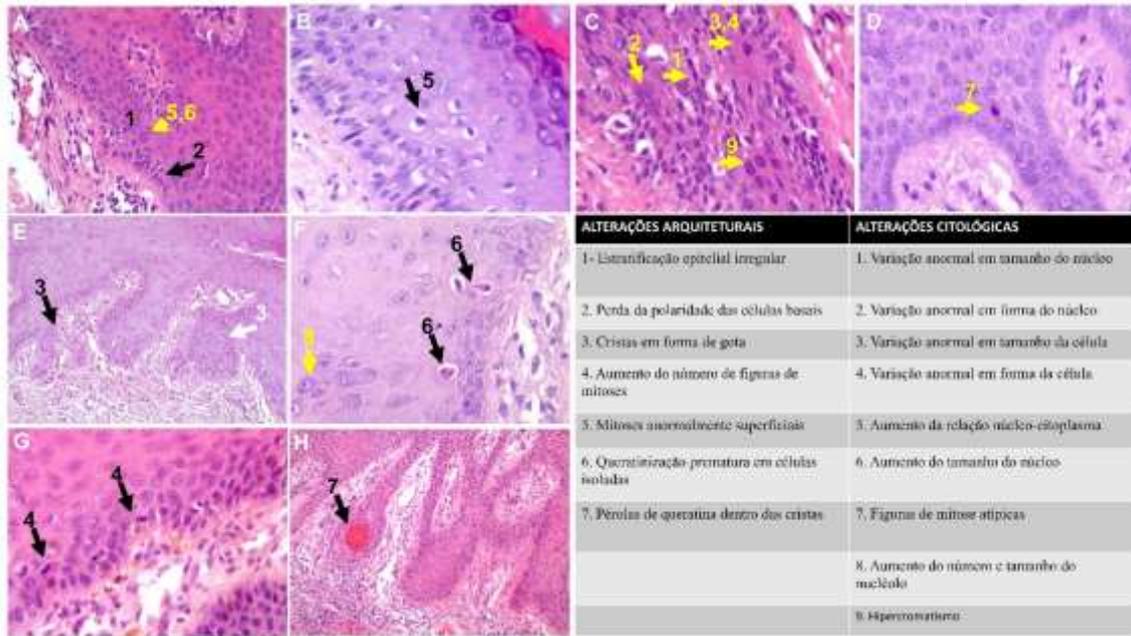
20. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *Journal of oral pathology medicine* (2008) 37: 127–13.
21. Moreira P, Assaf AV, Cortellazzi KL, Takahama Junior A, Azevedo RS. Social and behavioural associated factors of actinic cheilitis in rural workers. *Oral Diseases*. 2021 May;27(4):911-918.
22. Ferreira AM, Lucena EE, Oliveira TC, Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Diseases*. 2016 Sep;22(6):536-42.
23. Mroueh R, Carpén T, Mäkitie A, Hansen J, Heikkinen S, Lynge E, et al. Occupational variation in the incidence of lip cancer in the Nordic countries. *Acta Oncologica*. 2023 Jun;62(6):541-549.
24. Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth. *Oral Oncol*. 2020 Mar;102:104551.
25. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):733-44. doi: 10.1038/nrc1190. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2004 Jan;4(1):84-5.
26. Ribeiro A, Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1370-6.
27. Piñera-Marques K, Lorenço SV, Silva LF, Sotto MN, Carneiro PC. Actinic lesions in fishermen's lower lip: clinical, cytopathological and histopathologic analysis. *CLINICS* 2010;65(4):363-7.
28. Carneiro MC, Quenta-Huayhua MG, Peralta-Mamani M, Honório HM, Santos PSDS, Rubira-Bullen IRF, Rubira CMF. Clinicopathological Analysis of Actinic Cheilitis: A Systematic Review with Meta-analyses. *Head Neck Pathology*. 2023 Sep;17(3):708-721.
29. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. *Oral Diseases*. 2021; 27:1947–1976.
30. Sarmiento DJ, da Costa Miguel MC, Queiroz LM, Godoy GP, da Silveira EJ. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2014;53:466-72.
31. Lopes ML, Silva Júnior FL, Lima KC, Oliveira PT, Silveira ÉJ. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *Society of Dermatology*. 2015;90(4):347-50.

### **Agradecimentos**

Fundo de Incentivo à Pesquisa da PUC Minas (FIP PUC Minas), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)



**Figura 1** – Critérios histopatológicos da organização mundial de saúde (OMS, 2017). Displasias epitelial leve em A) aumento de 50x e B) aumento de 200x. Displasia epitelial moderada em C) aumento de 50x e D) aumento de 400x, Displasia acentuada/carcinoma *in situ* (CIS) em E) aumento de 50x e F) aumento de 400x (cortes corados em H&E).



**Figura 2** – Relação e identificação das alterações arquiteturas e citológicas descritas pela classificação da OMS (2005) que foram utilizadas para graduação histopatológica pelo Sistema Binário (A-H cortes corados em H&E, aumento de 400x).

**Tabela 1** - Descrição das características demográficas e clínico-patológicas dos casos de queilite actínica.

<b>Variáveis</b>	<b>Total de casos (%)</b>
	73 (100%)
<b>Gênero</b>	
Masculino	63 (86,3)
Feminino	10 (13,7)
<b>Idade</b>	
Média (Desvio-padrão)	56.2 ±15.0
Mínimo-Máximo	17-85
<b>Cor de pele</b>	
Leucoderma	43 (59,0)
Feoderma	21 (28,7)
Melanoderma	5 (6,8)
NI	4 (5,5)
<b>Exposição ocupacional ao sol</b>	
Presente	12 (16,4)
Ausente	18 (24,6)
Não especificado	15 (20,5)
NI	28 (38,5)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	13 (17,8)
Não	21 (28,7)
Ex-tabagista	19 (26,0)
NI	20 (27,5)
<b>Localização</b>	
Semimucosa do lábio inferior	72 (98,6)
Comissura labial	01 (1,3)
<b>Lesão fundamental</b>	
Placa	40 (54,6)
Mácula	11 (14,6)
Úlcera	17 (24,0)
Outros	1 (1,3)
NI	4 (5,3)
<b>Cor da lesão</b>	
Branca	54 (73,3)
Vermelha	10 (13,3)
Castanha	5 (6,6)
NI	4 (6,6)
<b>Número de lesões</b>	
Única	56 (74,6)
Múltiplas	9 (13,3)
NI	8 (12,0)
<b>Gradação histopatológica (OMS, 2017)</b>	
Displasia epitelial leve	36 (49,3)
Displasia epitelial moderada	25 (34,2)
Displasia epitelial acentuada/CIS	12 (16,5)

NI- não informado

**Tabela 2** - Graduação histopatológica da amostra de acordo com os critérios da OMS (2017) e Sistema Binário.

	<b>Critério OMS</b>	<b>Displasia Leve</b>	<b>Displasia Moderada</b>	<b>Displasia Acentuada/ CIS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Sistema Binário</b>	<b>Baixo risco</b>	36 (100%)	23 (92,0%)	2 (22,2%)	61 (83,5%)
	<b>Alto risco</b>		2 (8,0%)	10 (77,8%)	12 (16,5%)

**Tabela 3** - Prevalência das alterações arquiteturais e citológicas observadas na amostra.

<b>Alterações arquiteturais</b>	<b>N (%)</b>	<b>Alterações citológicas</b>	<b>n</b>
Estratificação epitelial irregular	60 (80,0)	Varição anormal em tamanho do núcleo	64 (85,3)
Perda de polaridade das células basais	52 (69,3)	Varição anormal em forma do núcleo	59 (78,6)
Projeções em formato de gota	19 (25,3)	Varição anormal em tamanho da célula	28 (37,3)
Aumento do número de figuras mitóticas	16 (21,3)	Varição anormal em forma da célula	29 (38,6)
Mitoses anormalmente superficiais	5 (6,6)	Aumento da proporção núcleo-citoplasma	12 (16)
Queratinização prematura em células isoladas	16 (21,3)	Aumento do tamanho do núcleo	
Pérolas de queratina dentro das cristas	1 (1,3)	Figuras mitóticas atípicas	8 (16,6)
		Aumento do número e tamanho dos nucléolos	11 (14,6)
		Hipercromatismo	41 (54,5)

**Tabela 4** - Graduação histopatológica da amostra de acordo com os critérios da OMS (2017), Sistema Binário e relação com hábito de fumar.

		<b>Fumante (N=13)</b>	<b>Não Fumante (N=20)</b>	<b><i>Ex-fumante</i> (N=18)</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Critério OMS</b>	<b>Displasia Leve</b>	4 (18,2%)	11 (50%)	7 (31,8%)	22
	<b>Displasia Moderada</b>	7 (36,8%)	6 (31,6%)	6 (31,6%)	19
	<b>Displasia Acentuada/CIS</b>	2 (20,0%)	3 (30,0%)	5 (50,0%)	10
<b>Sistema Binário</b>	<b>Baixo risco</b>	10 (25,0%)	17 (42,5%)	13 (32,5%)	40
	<b>Alto risco</b>	3 (27,3%)	3 (27,3%)	5 (45,4%)	11

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As hipóteses iniciais da presente pesquisa foram confirmadas através dos resultados, que indicaram uma maior frequência de QA em pacientes do sexo masculino, com média de idade de 50 anos, que apresentaram alguma ocupação com exposição solar crônica, sendo os mesmos tabagistas ou ex-tabagistas, com uma frequência maior de lesões diagnosticadas histologicamente como displasia leve, com baixo grau de malignização.

Houve uma dificuldade no seguimento clínico dos pacientes já que o retorno deles era impossibilitado pela perda de contato, desatualização dos dados telefônicos e óbito, o que dificultou uma avaliação mais precisa da evolução das lesões. Por outro lado, a análise clínico patológica dos casos possibilitou a identificação de resultados importantes que corroboram com a literatura e, que podem auxiliar no desenvolvimento de ferramentas que auxiliem no diagnóstico precoce.

A presente pesquisa sugere que, estudos prospectivos que avaliem os sistemas de classificação histopatológicos (OMS e Sistema Binário) associados a outros fatores clínicos, podem ajudar a definir o risco para transformação maligna em QA.

## REFERÊNCIAS

- ALMANGUSH, A. *et al.* Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. **Oral Oncology**, v. 107, n. 4, p. 1047-99, May. 2020.
- ARAÚJO, A.L.D. *et al.* Actinic cheilitis: a clinicopathological retrospective analysis of 110 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 136, n. 1, p. e64, Juny. 2023.
- ARISI, M. *et al.* Randomized clinical trial of conventional versus indoor daylight photodynamic therapy for treatment of actinic cheilitis. **Dermatology and Therapy**, v. 12, n.4, p. 1-13, May. 2022.
- BAKIRTZI, K. *et al.* Treatment options and post-treatment malignant transformation rate of actinic cheilitis: a systematic review. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 12, p. 3354-3358, June. 2021.
- BARROS, A.D.J. *et al.* Tobacco smoking in Brazil: regional inequalities and prevalence according to occupational characteristics. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.9, p. 3707-3716, Juny. 2011.
- BENVENUTTI, E. V. *et al.* Conhecimento dos cirurgiões-dentistas das unidades básicas de saúde do município de Chapecó – SC sobre câncer bucal: uma alerta ao diagnóstico precoce. **Revista Tecnológica. Faculdades Ouceff**, v. 2, n. 1, p. 153-161, Aug. 2015.
- CARNEIRO, M.C. **Prevalência das características clinicopatológicas da queilite actínica: uma revisão sistemática e metanálise.** Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, p. 76, 2022.
- CERQUEIRA, J.M. *et al.* Malignant transformation of oral leukoplakia: a multicentric retrospective study in Brazilian population. **Medicina Oral, Patologia Oral & Cirurgia Bucal**, v.26, n.3, p. 292-298, Aug. 2021.
- CHAVES, I.P. **Avaliação de conhecimentos e atitudes dos cirurgiões dentistas em relação ao diagnóstico do câncer bucal: um estudo em Porto Velho - RO.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, p. 88, 2008.
- DANCYNGER, A. *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. **Journal of Investigative and clinical dentistry**. v. 9, n.4, p. 37-41, Juny. 2018.
- DESCUSEARA, G.; MAC CARTHY, D.; MENEZES, G. Oral cancer: knowledge, practice and opinions of dentists in Ireland. **Journal Dental Association**. v. 57, n. 4, p. 209-214, May. 2011.
- EPSTEIN, J.B. *et al.* Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Role of primary care physicians. **Canadian Family Physician**, v.54, n.6, p. 870-875, June. 2008.

FALLIERI, LC. *et al.* Cutaneous horn occurring on the oral tissues: report of a case and review of literature. **Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine** v. 57, n. 1, p. 1-6, 2021.

FARIA, MHD. *et al.* Actinic cheilitis in rural workers: prevalence and associated factors. **Revista Einstein (São Paulo)**, v. 20, n. 4, p. 33-38, June. 2022.

FERREIRA, L.N. *et al.* Alcohol consumption and associated factors in a city in Northeast Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.27, n.8, p. 1473-1486, Aug. 2011.

GALBIATTI, A.L.S. *et al.* Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v.79, n.2, p. 239-247, May. 2013.

GANDARA-VILA, P. *et al.* Survival study of leukoplakia malignant transformation in a region of northern Spain. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v.23, n.4, p. e413-420, May. 2018.

GANESH, D. *et al.* Potentially malignant Oral disorders and cancer transformation. **Anticancer Research**, v.38, n.6, p. 3223-3229, June. 2018.

GIANNINI, A. **Comparação do conhecimento dos Cirurgiões Dentistas atuantes na estratégia de saúde da família na zona oeste do Rio de Janeiro sobre câncer bucal e lesões potencialmente malignas antes e após uma capacitação.** Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, p.62. 2019.

GONZAGA, A.K.G, *et al.* Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. **Clinical Oral Investigation**. v. 22, n.3, p.1319-1325, June. 2018.

HOLMSTRUP, P. *et al.* Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. **Oral Oncology**, v.42, n.5, p. 461-474, May 2006.

HOLMSTRUP, P. *et al.* Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable?. **Journal of Oral Pathology Medicine**, v.36, n.5, p. 262-266, May. 2007.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Brasil. Tipos de câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/estomago/definicao>.

IOCCA, O. *et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head Neck**, v.42, n.3, p. 539-555, June. 2020.

JERJES, W. *et al.* Clinico pathological parameters, recurrence, loco regional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. **Head Neck Oncology**. v. 2, n. 9, p. 36-50, June. 2010.

MARTINS P.R.S, SILVA LCF, PIVA MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. **International Journal of Dermatology**. v. 50, n.1, p. 1109-14, Aug. 2011.

MARTINS-DE-BARROS, A.V. *et al.* High prevalence of oral potentially malignant disorders and risk factors in a semi-urban Brazilian city: a population-based cross-sectional study. **Medicine Oral Pathology Oral Surgery Bucal**, v.26, n.6, p. e778-e785, Nov. 2021.

McDOWELL, J.D. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. **Otolaryngology Clinics of North America**, v.39, n.2, p. 277-294, Apr. 2006.

MEHTA, K. *et al.* Trend analysis of cutaneous squamous cell carcinoma of the external lip from 1975 to 2016. **JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery**, v. 147, n. 7, p. 624-631, Aug. 2021.

MELLO, F.W. *et al.* Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology Medicine**, v.47, n.7, p. 633-640, Aug. 2018.

OLIVEIRA, M.F.S. *et al.* Actinic cheilitis: epidemiological study among rural workers. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 4, p. 1096-1103, Aug. 2023.

PETTI, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. **Oral Oncology**, v.39, n.8, p. 770-780, Dec. Apr. 2003.

PINHEIRO, S. M. S.; CARDOSO, J. P.; PRADO, F. O. Conhecimentos e diagnóstico em câncer bucal entre profissionais de odontologia de Jequié, Bahia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 56, n. 2, p. 195-205, May. 2010.

PULTE, D.; BRENNER, H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. **Oncologist**, v.15, n.9, p. 994-1001, Aug. 2010.

RANGEL, E. B.; LUCITTO, D. A.; STEFENON, L. Autopercepção de Cirurgiões-Dentistas sobre conhecimento e práticas em relação ao câncer de boca. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 12, n. 2, p. 28-38, June. 2018.

ROSSOE E.W.T; TEBCHERANI A.J; SITTART J.A; PIRES M.C. Queilite actínica: avaliação comparativa estética e funcional entre as vermelhectomias clássica e em W-plastia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 65-73, June. 2011.

SABA, N.F. *et al.* Gender and ethnic disparities in incidence and survival of squamous cell carcinoma of the oral tongue, base of tongue, and tonsils: a surveillance, epidemiology and end results program-based analysis. **Oncology**, v.81, n.1, p. 12-20, Sept. 2011.

SALGUEIRO, A.P. *et al.* Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. **Clinical Oral Investigation**, v. 23, n.5, p. 2041-2053, July. 2019.

SILVA, L.G.D, *et al.* Lesões Orais Malignas e Potencialmente Malignas: Percepção de Cirurgiões-Dentistas e Graduandos de Odontologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 64, n.1, p. 35-43, June. 2018.

SPEIGHT, P.M.; KHURRAM, S.A.; KUJAN, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology**, v.125, n.6, p. :612-627, June 2018.

TIWANA, M.S. *et al.* 25 Year survival outcomes for squamous cell carcinomas of the head and neck: Population-based outcomes from a Canadian province. **Oral Oncology**, v.50, n.7, p. 651-656, July. 2014.

TOGNI, L. *et al.* The emerging impact of tumor budding in oral squamous cell carcinoma: main issues and clinical relevance of a new prognostic marker. **Cancers**, v. 14, n. 15, p. 3571, Aug. 2022.

TOMO, S, *et al.* Avaliação do conhecimento dos cirurgiões dentistas em relação ao câncer de boca. **Arquivos Ciências da Saúde**. v.22, n.2, p. 53-58, July. 2015

TRAGER, M. H. *et al.* Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 4, p. 815-823, Apr. 2021.

VAN DER WAAL, I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v.19, n.4, p. e386-390, July. 2014.

WARNAKULASURIYA, S. Epidemiologia global do câncer oral e orofaríngeo. **Oral Oncology**, v.45, n.4-5, p. 309-316, May. 2009.

WARNAKULASURIYA, S; ARIYAWARDANA, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. **Journal of Oral Pathology Medicine**, v.45, n.3, p. 155-166, Mar. 2016.

## ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP PUC-Minas



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO MALIGNA DE LESÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DE BOCA

**Pesquisador:** Giovanna Ribeiro Souto

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62185822.3.0000.5137

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUCMG

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

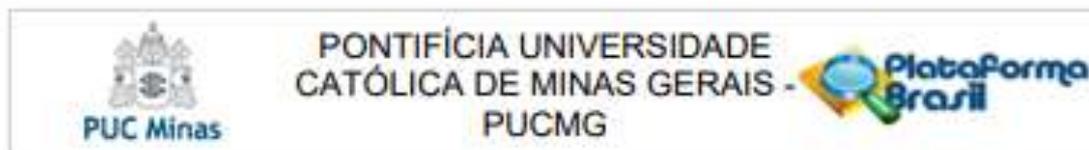
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.700.553

#### Apresentação do Projeto:

A prevalência das lesões potencialmente malignas (LPM) da mucosa oral pode sofrer influências de condições naturais da população o do estilo de vida. Além disso, os fatores que afetam a transformação maligna das lesões ainda são pouco entendidos. O objetivo do estudo é realizar um levantamento epidemiológico de LPM no serviço de patologia oral e maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), avaliar as características clínicas e histopatológicas dessas lesões e as características das lesões que evoluíram para lesões malignas. Trata-se de um estudo observacional, transversal e epidemiológico em que serão incluídas amostras de biópsias com hipótese diagnóstica clínica de leucoplasia, eritroplasia, leucoeritroplasia e queilite actínica confirmação histopatológica de hiperqueratose, displasia leve, moderada, acentuada ou carcinoma in situ diagnosticadas no serviço de Patologia Oral e Maxilofacial da PUC Minas. Serão coletados dados de gênero, idade, tamanho clínico das lesões, localização, hábito de fumo e graduação histopatológica das lesões. Serão coletadas informações de contato telefônico de pacientes encaminhados pelo serviço público de saúde disponíveis nas fichas de biópsias. Esses pacientes serão convidados a retornar ao serviço de Estomatologia para avaliar a evolução clínica das lesões. Pacientes em tratamento no serviço privado não serão incluídos nesta etapa do estudo. Dados coletados dos arquivos do serviço também serão utilizados para constatar o diagnóstico de transformação maligna e serão coletadas informações clínicas e data da primeira e última biópsia.

**Endereço:** Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228  
**Bairro:** Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.proppg@pucminas.br



Continuação do Protocolo: E-236.034

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

- Realizar um levantamento epidemiológico de LPM no serviço de patologia oral e maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), analisar as características clínicas e histopatológicas dessas lesões e as características das lesões que evoluíram para lesões malignas.

##### **Objetivos Secundários:**

- Avaliar as características clínicas e histopatológicas de amostras diagnosticadas como LPM no serviço de patologia oral e maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas).
- Avaliar as características clínicas e histopatológicas de amostras com diagnóstico de LPM que evoluíram para lesões malignas diagnosticadas no serviço de patologia oral e maxilofacial da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
- Realizar o acompanhamento clínico-patológico das amostras de LPM diagnosticadas no serviço de Estomatologia do Departamento de Odontologia da PUC Minas.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Os riscos relativos ao estudo estão relacionados com a possibilidade de divulgação de informações quando houver acesso aos dados de identificação e risco a segurança dos prontuários. Estes riscos serão minimizados utilizando os dados e prontuários dos pacientes apenas dentro nas instalações onde eles se encontram.

**Benefícios:** O conhecimento das características clínicas e histopatológicas dessas lesões, principalmente associadas à transformação maligna, poderão auxiliar nas medidas de acompanhamento e estratégias de tratamento eficientes, reduzindo os índices de transformação dessas lesões em carcinoma invasivo.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto é relevante e não apresenta impedimentos de natureza ética.

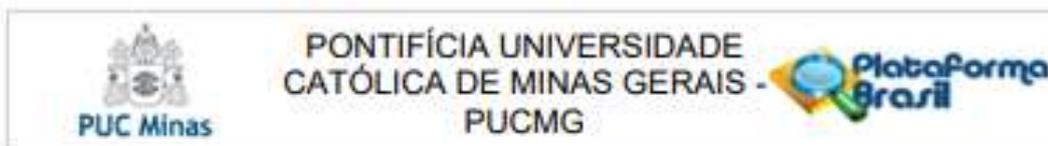
#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória foram anexados e estão de acordo com as normas vigentes.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e tendo em vista as Resoluções que norteiam a pesquisa envolvendo Seres

Endereço: Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228  
 Bairro: Coração Eucarístico CEP: 30.535-901  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3319-4517 Fax: (31)3319-4517 E-mail: cap.proppg@pucminas.br



Continuação do Parecer: E.236.634

Humanos consideramos o protocolo de pesquisa SEM PENDÊNCIAS, devendo o pesquisador realizar as orientações conforme o disposto no Parecer Consubstanciado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1924355.pdf	06/08/2023 21:34:22		Aceito
Outros	AutorizacaoBiotanco.pdf	06/08/2023 21:34:15	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
Outros	Carta_Resposta2_CEP.pdf	06/08/2023 21:33:55	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.pdf	13/08/2023 16:57:23	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
Outros	TCUD_enviadoCEP.pdf	13/08/2023 16:55:58	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeConsentimentoLivreEsclarecido.pdf	13/08/2023 16:53:16	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRostoassinada.pdf	10/04/2022 20:13:21	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaiodopesquisador.pdf	10/04/2022 20:10:42	Giovanna Ribeiro Souto	Aceito

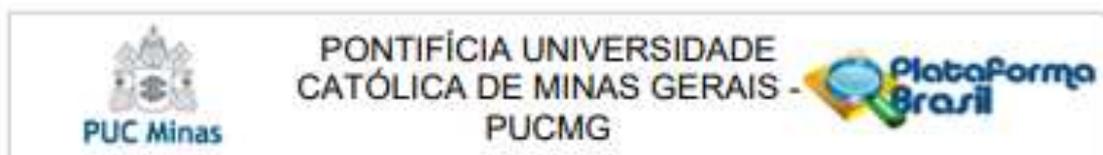
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 226  
 Bairro: Coração Eucarístico CEP: 30.535-001  
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE  
 Telefone: (31)3319-4517 Fax: (31)3319-4517 E-mail: cep.propgg@pucminas.br



Continuação do Parecer: 6.236.624

BELO HORIZONTE, 14 de Agosto de 2023

---

**Assinado por:**  
**CRISTIANA LEITE CARVALHO**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Dom José Gaspar, 500 - Prédio 03, sala 228  
**Bairro:** Coração Eucarístico **CEP:** 30.535-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3319-4517 **Fax:** (31)3319-4517 **E-mail:** cep.piopeg@puominas.br