



Thailine Goulart Becker

TRABALHO FINAL DE GRADUAÇÃO

QUEILITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Santa Maria, RS

2020

Thailine Goulart Becker

QUEILITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho final de graduação (TFG) apresentado ao Curso de Odontologia, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para aprovação na disciplina TFG.

Orientadora: Prof^a. Dra. Bruna Jalfim Maraschin

Santa Maria, RS

2020

Thailine Goulart Becker

QUEILITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho final de graduação apresentado ao Curso de Odontologia – Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana - UFN, como requisito parcial para obtenção do grau de Cirurgião-dentista.

Bruna Jalfim Maraschin – Orientadora (UFN)

Tatiana Miltz Perrone Pinto (UFN)

Neimar Scolari (UFN)

Aprovado em:.....de.....de.....

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde, me ajudando a trilhar o melhor caminho, por ter me auxiliado nos dias difíceis, superando as minhas dificuldades.

A minha mãe Jurá Garay Goulart Becker e ao meu pai Carlos Alberto Becker dedico esse trabalho, como uma forma singela de agradecimento, obrigada por dividirem comigo esse plano espiritual, por me ajudarem evoluir como ser humano, por apoiarem os meus sonhos, sabendo que abririam mão dos seus, por vocês e pra vocês essa conquista.

A minha irmã Karoline Goulart Becker, que me deu o maior presente em que pude conhecer o estado pleno de amor minha sobrinha Manuella Becker Bonetti e minha irmã do coração Amanda Goia Vizzotto, por dividirem comigo todos os momentos ao longo desses cinco anos, não imagino essa caminhada sem vocês.

Ao meu namorado Eduardo José Meurer por todo apoio, companheirismo e compreensão, a sua família Adriane, Lademir e Leonardo, por esses anos de acompanhamento e incentivo, nos dias difíceis vocês foram um alento, minha gratidão eterna por tudo que fizeram.

A todos os meus colegas da turma XXI, em especial Bruna Erthal, Cristieli Trindade, Guilherme Vaz, Isabela Ozório e Maria Vitória Pinheiro, por tornarem esses anos mais especial e tranquilo.

A família Lopes, por ter se tornado a minha família de Santa Maria, vocês foram essenciais nesse ciclo, obrigada pelo afeto, por me ajudarem a suprir a falta de casa.

A minha orientadora Bruna, por me auxiliar para que esse trabalho se realizasse da melhor forma possível, minha admiração por ti como profissional e ser humano, obrigada por compartilhar um pouco do teu conhecimento comigo.

Por fim, obrigada a todos os professores que auxiliaram na minha formação acadêmica, para que hoje eu pudesse estar concluindo mais uma etapa da minha vida.

RESUMO

O presente estudo, através de revisão de literatura, buscou identificar as percepções atuais da literatura a respeito da etiologia, epidemiologia e tratamento da queilite actínica (AC). A partir dos estudos presentes nessa revisão podemos afirmar que a AC é uma lesão potencialmente maligna, ocorrendo principalmente em lábios de pacientes expostos a luz solar que por conta dos raios UV pode produzir mutações genéticas desenvolvendo uma lesão maligna acomete frequentemente homens, de pele clara. No início a AC se caracteriza por uma secura indolor no lábio, o seu desenvolvimento é lento, e muitas vezes isso atrapalha no diagnóstico. Com o avanço da doença o ressecamento aumenta, formando fendas profundas e aspecto descamativo, ocorrendo a perda do limite entre o vermelhão do lábio e a pele, podendo surgir áreas ulceradas. São vários tratamentos utilizados para a AC e o método mais empregado é a cirurgia de vermelhectomia, que consiste na remoção total do lábio acometido pela AC, considerada uma técnica bastante invasiva. O tratamento que surgiu mais recentemente é a terapia fotodinâmica onde é utilizado uma fonte de luz e um agente fotossensibilizante induzindo a morte celular programada das células atingidas. Também tem estudos que relatam o uso tópico de quimioterápicos, entretanto é mais comumente usada em queratose actínica de pele. O uso tópico de agentes anti-inflamatório necessitam de mais estudos para esse tratamento. Não existe um consenso de qual seria o melhor tratamento, pois o cirurgico tem efeitos adversos como cicatriz, e os tratamentos menos invasivos tem uma eficácia duvidosa, por isso a necessidade do presente trabalho avaliar entre essas possibilidades os achados científicos.

Palavras-chave: Queilite Actínica, Tratamento; Patologia Oral

ABSTRACT

The present study, through a literature review, has sought to identify the current perceptions of the literature regarding the etiology, epidemiology and treatment of actinic cheilitis (AC). From the present studies in this review, we can state that AC is a potentially malignant lesion, occurring mainly on the patients' lips who are chronically exposed to sunlight that, due to UV rays, can produce genetic mutations, developing a malignant lesion that frequently affects fair skin men. Initial AC lesions are clinically characterized by a slow and painless dryness of lips. As the disease progresses, the dryness increases, forming deep cracks and scaly signs, with the loss of the boundary between the vermilion of the lip and the skin, and ulcerated areas may appear. Numerous treatments have been described in the literature for the treatment of AC and the most used method is vermilionectomy surgery, which consists of the total removal of the lip affected by the disease, considered an invasive technique. The most recent treatment is photodynamic therapy where a light source and a photosensitizer are used to induce a programmed cell death of the affected cells. There are also studies that report the topical use of chemotherapy drugs, however it is more commonly used in skin actinic keratosis. There is no consensus in the literature on the topical use of anti-inflammatory agents as a treatment for AC. There is no consensus on what would be the best treatment, since surgery has adverse effects such as scars, and less invasive treatments have doubtful efficacy, which is why there is a need for the present study to evaluate scientific findings among these possibilities.

Keywords: Actinic Cheilitis, Treatment; Oral Pathology

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA.....	9
1.2 OBJETIVO.....	10
2 METODOLOGIA	11
2.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA.....	11
2.2 BASE DE DADOS A SEREM PESQUISADAS	11
2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS	11
2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	11
2.5 LEITURA DE TÍTULOS E ABSTRACTS	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 RESULTADOS DA BUSCA.....	12
3.2 RESULTADOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS	12
3.3 CÂNCER DE LÁBIO E A QUEILITE ACTÍNICA	14
3.4 TRATAMENTO	17
3.4.1 TERAPIA FOTODINÂMICA ASSOCIADA A AGENTES TÓPICOS:	17
3.4.2 TERAPIA FOTODINÂMICA A LUZ DO DIA.....	19
3.4.3 TÉCNICA DE VERMELHECTOMIA.....	20
3.4.4 DROGAS TÓPICAS.....	22
3.4.5 LASER DE ALTA POTÊNCIA	22
3.4.6 CRIOCIRURGIA COM NITROGÊNIO LÍQUIDO.....	24
3.4.7 MEDIDAS PREVENTIVAS	24
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1 INTRODUÇÃO

O câncer é um dos grandes problemas que a saúde pública enfrenta. Apesar dos avanços nas pesquisas ainda é uma doença considerada com uma alta taxa de mortalidade (IARC, 2014). O câncer da cavidade bucal compreende lesões que acometem os lábios e o interior da cavidade bucal. O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia maligna mais prevalente na região de cabeça e pescoço e representa 95% de todas as neoplasias malignas que ocorrem nesta região. O câncer de boca está entre os tipos mais comuns que atingem a população brasileira. Entre os homens é o quinto mais prevalente (NEVILLE et al., 2008; INCA, 2014). O câncer de lábio, quando analisado individualmente, corresponde a 15% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço, e a 25% de todos os tumores da cavidade bucal, representando 20% dos tumores malignos do trato respiratório e digestivo alto (ANTUNES e ANTUNES, 2004; DIEPGEN e MAHLER 2002; NASSER, 2004). Para este tipo de câncer, os indivíduos mais acometidos são homens de pele e olhos claros, que estão na quinta e sexta década de vida, expostos cronicamente ao sol, geralmente com atividades ocupacionais desenvolvidas ao ar livre. (MARKOPOULOS et al., 2004)

O câncer de lábio pode ser precedido pela queilite actínica, uma lesão potencialmente maligna, que está apresenta um desenvolvimento lento e assintomático, por isso o paciente muitas vezes não percebe o desenvolvimento desta condição. Ocorre na maioria das vezes no lábio inferior, região em que recebe uma maior incidência de radiação solar. Dentre as características clínicas podemos citar: atrofia da semimucosa, secura, aparecimento de fissura, perda da nitidez do limite entre o vermelhidão do lábio e a pele adjacente, lesões leucoplásicas e úlcera. Muitas vezes o aspecto clínico da queilite actínica não reflete a sua real agressividade histopatológica. Assim, recomenda-se a biópsia destes casos. (NEVILLE et al., 2008; BRITO et al., 2018).

Segundo (CARVALHO et al., 2018) existem diversas técnicas sugeridas para o tratamento da queilite actínica, podendo ser divididas em cirúrgicas e não cirúrgicas. As evidências sobre os tratamentos dessa lesão são muito restritas, e ainda não se tem um consenso de qual seria o melhor tratamento a ser utilizado (SALGUEIRO et al., 2019). Sabe-se que a lesão é causada por uma exposição solar crônica, portanto é importante o paciente entender que qualquer tratamento só será eficaz se os devidos cuidados com a proteção solar forem adotados (CARVALHO et al., 2018).

Dentro desse panorama, o estudo da queilite actínica é de suma importância para contribuir ainda mais com os achados disponíveis na literatura existente. Além disso a

conscientização dos cirurgiões dentistas sobre a importância do diagnóstico precoce é essencial para a diminuição do número de casos de câncer de lábio.

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido uma lacuna existente na literatura onde não se tem evidências que indique um protocolo adequado para o tratamento da queilite actínica justifica a elaboração do trabalho.

1.2 OBJETIVO

OBJETIVO GERAL:

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre queilite actínica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Revisar a literatura sobre o conceito, epidemiologia, etiopatogenia, características clínicas e microscópicas da queilite actínica;
- Identificar e descrever os diferentes tratamentos preconizados pela a literatura para o tratamento da queilite actínica.

2 METODOLOGIA

2.1 DELINEAMENTO DE PESQUISA

O delineamento de pesquisa contemplou as fases de levantamento e seleção da bibliografia, coleta dos dados, crítica dos dados, leitura analítica e fichamento das fontes, argumentação e discussão dos resultados.

2.2 BASE DE DADOS A SEREM PESQUISADAS

Artigos científicos das bases de dados eletrônicos *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Google Scholar*.

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA PARA AS BASES DE DADOS

A busca eletrônica nas bases selecionadas foi realizada através da rede mundial de computadores, acessado as bases de dados citadas, com os seguintes termos de busca (palavras chaves indexadas): *actinic cheilitis* (inglês), *treatment* (inglês), *oral pathology* (inglês), queilite actínica (português), tratamento (português) e patologia oral (português).

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: texto completo; idioma: português, inglês e espanhol; ano de publicação a partir de 1995. Como critério de exclusão, além dos critérios já definidos pelos filtros de inclusão, serão excluídos textos não completos, em idiomas que não sejam os citados anteriormente e estudos *in vitro*.

2.5 LEITURA DE TÍTULOS E ABSTRACTS

Inicialmente foram lidos todos os títulos e os resumos dos artigos, a partir da busca inicial, em cada base de dados incluída. Nesta fase foram aplicados os critérios de seleção e os artigos que atenderam os critérios de inclusão foram obtidos na íntegra para que sua leitura completa fosse realizada, duas pessoas foram responsáveis pela seleção de artigos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 RESULTADOS DA BUSCA

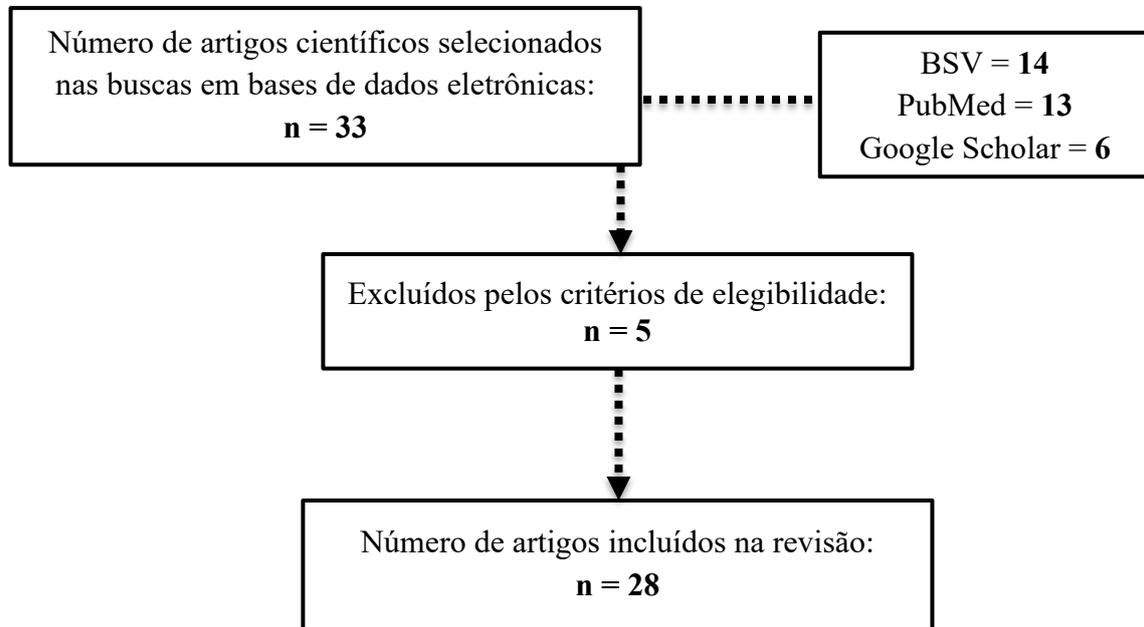


Figura 1: Fluxograma da revisão de literatura

3.2 RESULTADOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Motor de Busca	Título	Autor e Ano
BVS	Photodynamic Therapy for Actinic Cheilitis	(CASTAÑO, E et al., 2009)
BVS	Vermilionectomy: a treatment alternative for actinic cheilitis	(FREDDO, A et al., 2009)
BVS	Surgical treatment of actinic cheilitis	(VÉO, P et al., 2010)
BVS	Actinic cheilitis: aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques	(ROSSOE, W et al., 2011)
BVS	Photodynamic therapy in actinic cheilitis: clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients	(RIBEIRO, C et al., 2012)
BVS	Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects	(VIEIRA, R et al., 2012)
BVS	Use of photodynamic therapy in the treatment of actinic cheilitis	(AGUILERA, A; GIL, N 2013)
BVS	Treatment of actinic cheilitis by surgical vermilionectomy	(MIGUENS, S et al., 2014)

BVS	Actinic cheilitis: Immunohistochemical expression of cox-2 and evaluation of diclofenac sodium gel as an alternative therapy	(GONZAGA, A et al., 2017)
BVS	5-aminolaevulinic acid patch-photodynamic therapy in the treatment of actinic cheilitis.	(R, SONJA; T, ADRIAN, 2017)
BVS	Clinical and Histopathological Evaluation of Photodynamic Therapy Associated with The Low-Level Laser Therapy on Patients with Actinic Cheilitis - A Six-Month Follow-Up Trial	(RODRIGUES, B et al., 2020)
Google scholar	Actinic Cheilitis: Co2 Laser Ablation Versus Vermilionectomy – Eleven Year Analysis	(CABRAL, R et al., 2013)
Google scholar	Tratamento conservador de queilite actínica	(CORADO, C et al., 2014)
Google scholar	Tratamento da queilite actínica através da técnica cirúrgica da vermelhectomia	(MIGUENS, S et al., 2014)
Google scholar	Treatment of actinic cheilitis with daylight photodynamic therapy - clinical and histopathological evaluation	(BALTAZAR, I et al., 2019)
Google scholar	Clinical, histopathological aspects and treatment of patients diagnosed with actinic cheilitis: literature review	(CARVALHO, G et al., 2020)
PubMed	Treatment of actinic cheilitis with the Er:YAG laser	(ARMENORES, P et al., 2010)
PubMed	Actinic Cheilitis: Evolution to Squamous Cell Carcinoma after Carbon Dioxide Laser Vaporization. A Study of 43 Cases.	(CASTIÑEIRA, I et al, 2010)
PubMed	Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients.	(MCDONALD, C et al, 2010)
PubMed	Treatment of actinic cheilitis with methyl aminolevulinate photodynamic therapy and light fractionation: a prospective study of 10 patients	(PEREZ, J et al., 2015)
PubMed	Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis	(CHAVES, Y et al., 2017)
PubMed	Fludroxycortide cream as an alternative therapy for actinic cheilitis	(BEZERRA, H et al., 2019)
PubMed	Use of lip photoprotection in patients suffering from actinic cheilitis	(BLANCO, I et al., 2019)
PubMed	Proper management of suspicious actinic cheilitis	(KIM, S et al., 2019)
PubMed	Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature	(LAI, M et al., 2019)
PubMed	Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis	(LEVI, A et al., 2019)

PubMed	Treatment of actinic cheilitis: a systematic review	(SALGUEIRO, A et al., 2019)
PubMed	Therapeutic approaches for actinic cheilitis: therapeutic efficacy and malignant transformation after treatment	(CENTELLES, P et al., 2020)

Quadro 1: estudos selecionados através das ferramentas metodológicas

3.3 CÂNCER DE LÁBIO E A QUEILITE ACTÍNICA

O câncer na cavidade bucal representa em torno de 1 a 2% das neoplasias malignas que atingem o corpo humano. O carcinoma espinocelular (CEC) é a neoplasia maligna da cavidade bucal mais prevalente e representa cerca de 95% do total das malignidades que atingem esta região (NEVILLE et al., 2008; INCA, 2020). O câncer de boca está entre os tipos mais comuns que atingem a população brasileira. Entre os homens é o quinto mais prevalente. Estimam-se, para o país, no ano de 2020, 15.190 casos novos de câncer da cavidade bucal, sendo 11.180 em homens e 4.010 em mulheres. Para o Sul do país (RS, SC e PR) calcula-se uma incidência de 13,32 novos casos, em homens, a cada 100.000 habitantes. Essa taxa é menor apenas do que a encontrada no Sudeste (13,58/100.000) (INCA, 2020). O Rio Grande do Sul apresenta a terceira maior taxa de incidência de câncer de boca no país (16,45/100.000) (INCA, 2016). O câncer de lábio, quando analisado individualmente, corresponde a 15% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço e a 25% de todos os tumores da cavidade bucal, representando 20% dos tumores malignos do trato respiratório e digestivo alto (ANTUNES E ANTUNES, 2004; DIEPGEN E MAHLER, 2002; NASSER, 2004)

O câncer labial tem etiologia multifatorial, podendo apresentar fatores intrínsecos, que estão relacionados com as condições sistêmicas e hereditariedade e também fatores extrínsecos, que estão ligados a exposição crônica aos raios ultravioletas (LA VECCHIA et al., 1997). Exclusivamente para o câncer de lábio, homens de pele e olhos caros, que tem idades entre 50 e 60 anos, que estão expostos ao sol repetidamente, pois geralmente suas atividades ocupacionais exigem essa exposição, são os indivíduos mais acometidos por este tipo de patologia (MARKOPOULOS et al., 2004).

O Rio Grande do Sul é seriamente acometido por lesões e doenças causadas pela exposição excessiva e prolongada ao sol (taxa bruta de incidência de lesões malignas de pele não melanoma em homens 158,12/100 mil) (INCA, 2016). Em um levantamento clínico

realizado no Rio Grande do Sul, que teve o objetivo de avaliar a frequência de lesões bucais em uma população predominantemente de agricultores, a lesão mais prevalente tinha como fator etiológico a exposição crônica aos raios ultravioletas provenientes da radiação solar (GHENO et al., 2015). As três possíveis razões pelas quais a população gaúcha é mais suscetível aos danos causados pelo Sol na pele e na semimucosa labial estão abaixo descritas:

1) A economia do Rio Grande do Sul é baseada principalmente na indústria, nos serviços e na agropecuária. Esta última é extremamente importante para o desenvolvimento econômico do Rio Grande do Sul e contribui significativamente para o PIB estadual. O Estado conta com um número expressivo de trabalhadores rurais, agricultores e lavradores, que suprem a necessidade do setor agropecuário. São 2,6 milhões de trabalhadores rurais, cerca de 17,5% do total de ocupados do Rio Grande do Sul, proporção acima da média nacional (DIEESE, 2012). Acredita-se que esses trabalhadores passam longos períodos expostos à radiação solar sem a adequada proteção;

2) A constituição étnica do Rio Grande do Sul, composta predominantemente de indivíduos de raça branca, reflete o processo de colonização do Estado durante o período imperial e republicano. O governo pretendia colonizar o Rio Grande do Sul com a instalação do trabalho livre, o regime da pequena propriedade, a agricultura subsidiária, a mão de obra branca, através da ocupação da terra por imigrantes europeus, especialmente italianos, alemães e açorianos. A herança europeia permanece atualmente entre os gaúchos. No Estado, 80,1% da população autodeclara-se de raça branca, a segunda maior taxa do país (IBGE, 2008);

3) No continente antártico, observa-se uma diminuição do conteúdo total de ozônio durante o período da primavera. Este gás é responsável pela filtragem de raios ultravioletas com comprimentos de onda inferiores a 290 nm, considerados os mais danosos aos seres vivos. Esta diminuição é conhecida como “buraco na camada de ozônio”, sendo sazonal e manifestando-se no início da primavera austral até novembro de cada ano. Regiões de médias latitudes como o sul do Brasil, podem ter seu conteúdo de ozônio diretamente influenciado pela passagem da borda do buraco de ozônio, causando drásticas reduções do conteúdo do gás e aumento dos níveis de radiação ultravioleta que chega à superfície (KIRCHHOFF et al., 1996).

Dentro do contexto exposto acima (número de trabalhadores externos, constituição étnica da população e eventos secundários do buraco na camada de ozônio), fica evidente que o Rio Grande do Sul é um Estado que apresenta risco elevado de seus moradores desenvolverem lesões e doenças causadas pela exposição solar intensa. As lesões bucais que

são associadas à exposição aos raios ultravioletas são o carcinoma espinocelular de lábio e sua lesão precursora. Desta forma, julga-se significativamente importante o estudo de tais lesões na população do Rio Grande do Sul.

Pesquisas apontam que o desenvolvimento do câncer de lábio, é o reflexo de uma série de eventos mutagênicos e o principal causador é a exposição crônica aos raios ultravioletas (MARKOPOULOS et al., 2004; VISSCHER et al., 1998). O acúmulo de dano genético pode causar o comprometimento de diversos processos regulatórios celulares, causando um aumento da proliferação, inibição de processos apoptóticos e potencial para a invasão de tecidos adjacentes (HANAHAN e WEINBERG, 2011). A carcinogênese na cavidade bucal é um processo de múltiplas etapas com alterações progressivas sobre o genoma celular. Por esse motivo que muitas vezes o câncer de lábio é precedido por uma desordem potencialmente maligna, como a queilite actínica (QA). A QA trata-se de um tecido alterado onde o câncer ocorre com mais frequência quando comparado com o tecido normal e seus fatores etiológicos são os mesmos que para o câncer de lábio (MAO, 1997; REIBEL, 2003; WARNAKULASURIYA et al., 2008). A prevalência de ocorrência desta lesão varia na população geral de 0,45% a - 2,4% (CORSO et al., 2006; HENRIQUE et al., 2009). Porém, quando essa avaliação foi realizada com indivíduos que são comprometidos com atividades ao ar livre a prevalência aumenta, variando entre 4,2% e 43,9% (SILVA et al., 2006; GHENO et al., 2015). Homens são usualmente mais afetados do que as mulheres, dados apontam que essa patologia tem 81,3% dos seus atingidos do sexo masculino, além disso, a grande maioria dos pacientes cometidos por essa alteração e é de cor branca (99,3%), pois quanto maior o teor de melanina, melhor a capacidade da pele de absorver os raios UV (KAUGARS et al., 1999).

Clinicamente, a QA, apresenta uma evolução lenta, e por conta disso, muitas vezes ela é vista como característica fisiológica do envelhecimento, o que acaba dificultando o processo de diagnóstico (SOBER e BURSTEIN, 1995; KAUGARS et al., 1999). As características iniciais incluem a atrofia da semimucosa labial, secura e o aparecimento de fissuras além da perda da nitidez do limite entre o vermelhão do lábio e a pele adjacente. Conforme ocorre a evolução da lesão surgem áreas ásperas e descamativas nas regiões mais secas do lábio, podendo espessar-se levando ao surgimento de leucoplasias. Pode ocorrer também úlceras crônicas que perduram por meses (NEVILLE et al., 2008). Muitas vezes o aspecto clínico desprezioso de uma QA não reflete a sua real agressividade histopatológica. Assim, sempre se recomenda a biópsia destas lesões (NICO; REVITTI; LOURENÇO, 2007).

Microscopicamente o epitélio da QA pode apresentar hiperqueratose (indica um aumento da espessura da camada de ceratina, podendo ser ortoceratina ou paraceratina) e acantose (espessamento da camada espinhosa do epitélio, encurtando as papilas conjuntivas fazendo com que a interface entre epitélio e conjuntivo fique plana). A displasia epitelial pode ser observada em diversos graus de severidade (leve moderada ou severa). Na lâmina própria nota-se vasos sanguíneos dilatados, fibras colágenas e elásticas com elastose solar (banda acelular, amorfa e basofílica – um importante achado histopatológico). Infiltrado inflamatório de intensidade variável, composto principalmente de linfócitos e plasmócitos, usualmente é visualizado (NEVILLE. et al., 2008; GREER, 2006; WARNAKULASURIYA et al., 2008).

3.4 TRATAMENTO

Medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento da QA são essenciais para a diminuição do número de taxas de morbidade de mortalidade relacionadas ao câncer de lábio. Uma vez estabelecida a doença, o tratamento adequado se torna necessário para evitar a transformação maligna da QA. Diversos tratamentos para esta patologia já foram relatados na literatura. A vermelhectomia é o método cirúrgico mais empregado e consiste na remoção total no vermelhão do lábio acometido, podendo variar na espessura de tecido que deve ser removido. Entretanto, é considerado um procedimento invasivo e com efeitos secundários, incluindo dor pós-operatória, edema, infecção secundária, retardo na repitelização, cicatrizes e fatores antiestético (CARVALHO et al., 2018).

3.4.1 TERAPIA FOTODINÂMICA ASSOCIADA A AGENTES TÓPICOS:

A terapia fotodinâmica é uma reação fotoquímica que causa destruição seletiva de um tecido e vem sendo uma opção para tratamento de doenças como tumores faciais (câncer de pele), infecções e está sendo amplamente utilizado para o tratamento da queilite actínica. O processo consiste no emprego de substâncias fotoquímicas associados frequentemente a uma droga fotossensibilizante que será ativada por uma fonte de luz (podendo ser led ou luz solar), toda essa metodologia é realizada com fins terapêuticos.

Existem dois agentes tópicos para utilização, o ácido 5-aminolevulíco (ALA) e o seu derivado lipofílico metilaminolevulinato (MAL). O ALA é um agente hidrofílico e capta células através do transporte ativo e dependem de pH, temperatura, requerem energia é saturável e lento sendo somente um pouco mais acelerado em células tumorais. Já o MAL é

uma molécula lipofílica, que não requer energia e é pouco saturável, tendo maior seletividade para células tumorais, pois tem uma maior penetração através das membranas celulares quando comparadas ao ALA. Os protocolos de ativação aprovados para o uso do ALA são aplicações prolongadas da substância em creme (uso tópico) por um período entre 14 e 18 horas, já para a utilização agente tópico MAL o tempo de aplicação é de 3 horas com a utilização de curativo oclusivo. (ISSA, M; AZULAY, M 2010). Para verificar sua eficiência, diversos estudos vem sendo realizados.

Sonja e Adrian (2017) fizeram um estudo com quinze lesões de queilite actínica que realizaram a terapia fotodinâmica associada a utilização do adesivo de ALA, foram colocados os adesivo por quatro horas e posteriormente a luz vermelha foi utilizada como fonte de luz, a sua intensidade $61,7 \text{ mW/cm}^2$ por dez minutos. Dez lesões tiveram a cura completa após um ano da utilização do adesivo associado a luz. No estudo pacientes relataram dor, e um paciente apresentou dor elevada. Castaño (2019) utilizou a terapia associada ao ácido ALA como fotossensibilizantes, onde era aplicado sobre a lesão por três horas e posterior a isso era utilizado luz vermelha com comprimento de 630 nm, nesse estudo também se obteve boas respostas, onde os pacientes não tiveram recidiva da doença nos seis meses seguintes, foi relatado a presença de dor tolerável, mas sem a necessidade de anestésicos, figura 1. PEREZ (2015) realizou a curetagem superficial da lesão e posterior aplicação do creme MAL por três horas e a da luz vermelha com comprimento de 630 nm. Estes autor conclui que e não deve ser considerada como de primeira escolha para a QA pois os achados clínicos positivos, não contemplam os achados histológicos após o estudo. Porém, por não ser um tratamento que não causa danos estéticos e por ser uma alternativa minimamente invasiva, pode-se optar por esta terapêutica em determinados casos.

Rodrigues et al (2020) realizou um estudo ressaltando o uso da terapia fotodinâmica utilizando o ALA e concluiu que é uma opção de tratamento a ser considerada, entretanto os pacientes devem ser acompanhados clinicamente e em alguns casos quando necessário, uma biópsia deve ser realizada. Lai et al (2019) efetuou uma revisão sistemática da literatura e concluiu que a cirurgia parcial e a terapia a laser tem as taxas de respostas completas mais altas e com baixas recorrências, e também a terapia fotodinâmica associada a 5% de imiquimod (agente quimioterápico tópico) aumenta a eficácia do tratamento.

Ribeiro et al (2012) desempenhou um estudo utilizando terapia fotodinâmica associada ao MAL em creme por três horas, posteriormente o paciente foi exposto a luz vermelha com comprimento de onde de 630 nm por um período de oito minutos e quarenta segundos, onde 80% dos pacientes relataram melhora clínica, porém o método está associado a um nível

significativo de dor, houve persistência da displasia, necessitando de mais estudos para análise da eficácia.

Chaves et al (2017) executou um estudo com vinte e três pacientes que foram submetidos a biópsia, onde 16 fizeram duas sessões de terapia fotodinâmica associada a MAL onde foi feita a aplicação do creme e ocluído com plástico filme e papel laminado por três horas e posterior os pacientes foram submetidos a luz vermelha irradiando 71 mW/cm^2 por aproximadamente oito minutos, a resposta clínica foi satisfatória, porém nenhum paciente teve a cura histopatológica, por isso o estudo concluiu que a terapia não foi eficaz para o tratamento dos pacientes. Salgueiro et al (2019) concluiu em seu estudo que a terapia fotodinâmica tem bons resultados clínicos, porém houve uma grande variável na melhora histológica. Já os quimioterápicos avaliados, o imiquimod teve destaque na melhora clínica e histopatológica. Os estudos que analisam os anti-inflamatórios possuem resultados limitados.



Figura 1: A queilite actínica em lábio inferior do paciente; B remissão total da queilite actínica após 5 meses de tratamento com terapia fotodinâmica (reproduzido de CASTAÑO, E et al., 2009)

3.4.2 TERAPIA FOTODINÂMICA A LUZ DO DIA

A terapia fotodinâmica associada a exposição da luz solar é um tratamento simplificado, onde substâncias fotossensibilizantes tópicas são aplicadas sobre as lesões e a ativação das mesmas se dá a partir da exposição dos sítios tratados à luz solar. Recomenda-se que o paciente fique cerca de 2 horas e 30 minutos expostos a luz natural, em uma temperatura variando de 10 a 35 graus Celcius, deve-se evitar dias nublados e chuvosos (Sociedade Brasileira de Dermatologia, ANO)

Baltazar et al (2019) ressaltou que a terapia fotodinâmica com a luz do dia onde foi aplicado ALA na lesão e posterior a isso os pacientes ficaram cerca de duas horas ao ar livre e com dez minutos de exposição direta ao sol e obteve-se uma melhora clínica significativa, onde 46% foram assintomáticos, 27% teve prurido, 18% desconforto e 9% dor leve,

entretanto o grau de displasia não alternou, necessitando de mais estudos sobre o assunto. Levi et al (2019) realizou seu estudo fazendo a curetagem de tecido escamoso, adicionou uma grossa camada de ALA, posterior a isso o paciente foi submetido a luz natural, o autor ressaltou que na terapia fotodinâmica à luz do dia, a taxa de cura foi de 91%, e é considerada uma boa opção de tratamento, levando em consideração a estética e os efeitos colaterais.

3.4.3 TÉCNICA DE VERMELHECTOMIA

A vermelhectomia consiste na remoção total ou parcial do vermelhão do lábio, figura 2, sendo um procedimento cirúrgico de baixo custo e que possibilita a análise anatomopatológica (MIGUENS, S et al., 2014). Vieira et al (2012) ratifica o estudo, afirmando que o melhor tratamento achado na literatura é a vermelhectomia, pois permite a análise histológica, sendo o único tratamento que pode detectar a presença de tumores maligno. Freddo et al (2009) concluiu que a vermelhectomia por ter um custo baixo, período cicatricial curto e principalmente por dispor o material removido para análise histológica é a técnica preferencial (FREDDO, A et al., 2009).

Roscoe et al (2011) realizou um estudo a técnica da vermelhectomia clássica onde é feita uma marcação com caneta em todo o vermelhão do lábio em linha reta, fazendo posteriormente a receção de todo o lábio até a musculatura, na figura 3, é comparada com a técnica da vermelhectomia em W-plastia, onde a marcação com caneta é feita igualmente em todo o vermelhão do lábio, porém com a bordas do desenho serrilhado, na figura 4. Ao final desse estudo a técnica em W-plastia obteve melhores resultados estéticos, pois demonstrou ausência ou leve retração dos lábios.

Já Cabral et al (2013) comparou a técnica de ablação com laser CO₂ e vermelhectomia, e comprovou em seu estudo que a técnica da vermelhectomia se mostrou mais efetiva pois os pacientes não apresentaram mais recidivas da doença. Centelles et al (2020) relatou em seus estudos que a técnica da vermelhectomia associada com laser CO₂ promove uma boa evolução clínica e também patológica da doença.



Figura 2: A mostrando aspectos iniciais; B excisão profunda; C ferida cirúrgica; D tecido removido; E sutura de ponto único; F sete dias após a remoção dos pontos. (reproduzido de MIGUENS, S et al., 2014)

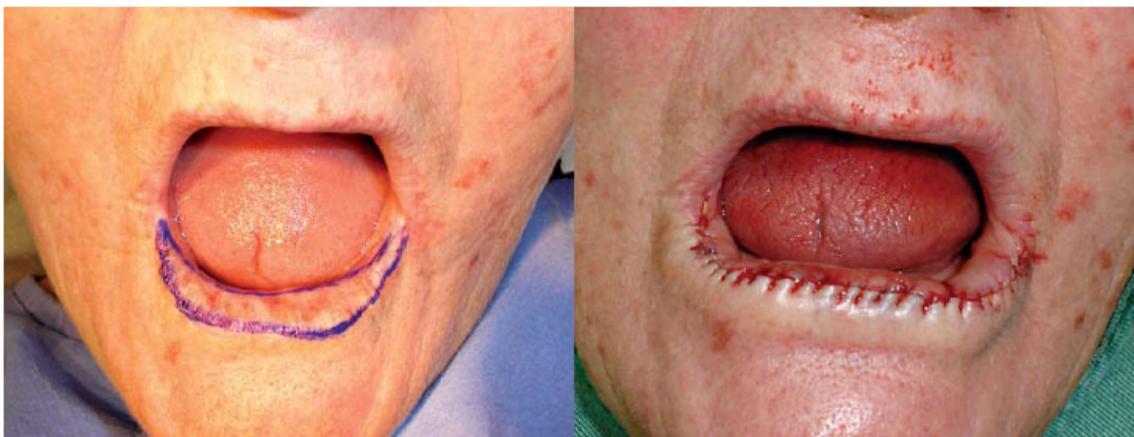


Figura 3: Técnica da vermelhectomia clássica (reproduzido ROSSOE, W et al., 2011)

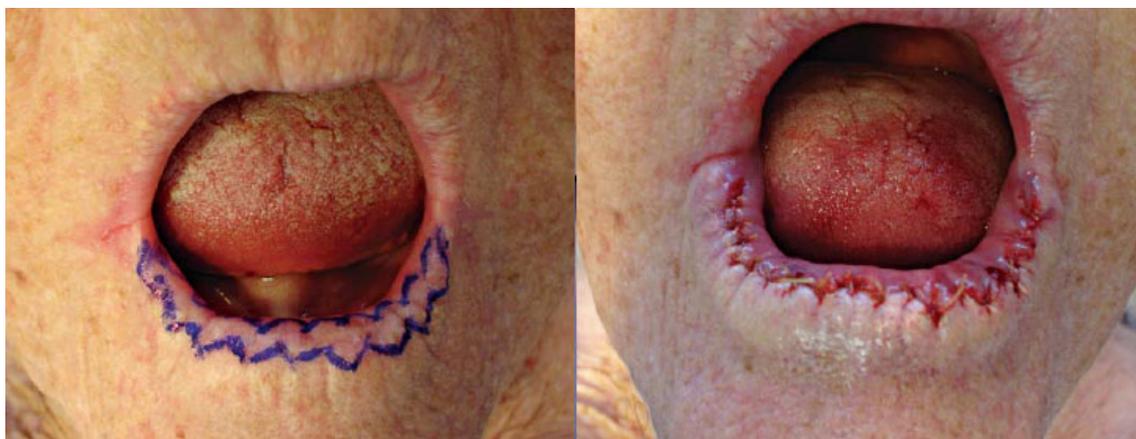


Figura 4: Técnica da vermelhectomia W-plastia (reproduzido ROSSOE, W et al., 2011)

3.4.4 DROGAS TÓPICAS

Medicação tópica se refere ao ato da preparação e administração de medicamentos na pele, podendo ter ação local ou sistêmica. A aplicação das medicações pode ser em forma de loções, cremes, pomadas, gel, antisséptico e tem por finalidade proteger, lubrificar, suavizar, agir como analgésico e anti-inflamatórios. (SHIROMA, L. 2015)

Bezerra et al (2019) realizou um estudo em que 15 pacientes com queilite actínica foram tratados com creme de fludroxicortida, um corticosteróide, utilizado para o tratamento de inflamações na pele. Cinco demonstraram remissão total, sete melhora parcial e três não apresentaram melhora clínica. Oito pacientes foram tratados apenas com protetor solar labial, um paciente apresentou remissão total, quatro apresentaram melhora parcial e três não apresentaram melhora clínica. Respostas ao tratamento melhoram quando os dois tratamentos estão associados, principalmente nos casos mais graves.

Gonzaga et al (2017) estudou a utilização de gel diclofenaco de sódio (antiinflamatório) como terapia alternativa e a mesma foi positiva em dez pacientes que tiveram remissão total, três pacientes melhora parcial e um paciente apresentou piora, a maioria dos pacientes (quantos) afirmou satisfação com os resultados do tratamento.

McDonald et al (2010) realizou um estudo em 5 pacientes com queilite actínica em lábio inferior usando o agente quimioterápico imiquimod 5% e um retrator de lábio para que o creme não se espalhasse para as partes não desejadas, todos os pacientes foram biopsiados previamente para confirmar a displasia, os pacientes foram instruídos a aplicar o creme uma vez ao dia de segunda-feira à sexta-feira tendo uma duração de seis semanas de tratamento todos os pacientes relataram melhora clínica em seus lábios e todos os graus de displasia foram reduzidos, mostrando a eficácia do produto. Os pacientes relataram a presença de ulcerações e uma dor que era facilmente controlada com analgésicos simples.

3.4.5 LASER DE ALTA POTÊNCIA

Armenores et al (2010) afirma que o laser de érbio é um tratamento relativamente novo, e possui um efeito ablativo maior que o laser dióxido de carbono. Ele pode ser ajustado para fornecer melhoras hemostáticas semelhantes. No tratamento da queilite actínica seus benefícios não foram publicados em grande escala. Em seu estudo verificou a utilização do laser de érbio (Er: YAG), do qual se demonstrou eficaz para 92% dos entrevistados, que relataram uma melhora na aparência estética do lábio, contando com

apenas um risco de cicatrização a longo prazo, sendo considerado pelo estudo uma boa modalidade de tratamento.

Castiñeiras et al (2010) avaliou 43 pacientes entre 2002 e 2006 tratados com laser CO₂. Todos os pacientes eram submetidos a anestesia local (mepivacaína 2%) e a pele era preparada com um antisséptico, a cada sessão, passava-se o laser diversas vezes no local afetado, lesões pequenas eram tratadas em uma única sessão, lesões maiores realizava-se duas ou mais sessões, a primeira visita após o tratamento era realizada 4 semanas após o procedimento, as demais visitas eram realizadas a cada 6 meses. Durante o acompanhamento, 3 pacientes apresentaram recorrência das lesões que ocorreram 13, 14 e 16 meses após o tratamento e foram submetidos novamente ao tratamento. Dois pacientes apresentaram cicatriz residual. Os resultados foram satisfatório e o tratamento teve excelente aceitação pelos pacientes.



Figura 5: A aparência dos lábios antes do tratamento; B aparência imediata após a aplicação do laser de érbio; C uma semana após a aplicação do laser de érbio; D dez semanas após a aplicação do laser de érbio.(reproduzido de ARMENORES, P et al., 2010)

3.4.6 CRIOCIRURGIA COM NITROGÊNIO LÍQUIDO

A criocirurgia ou crioterapia, é um tratamento terapêutico das lesões com a utilização do frio. O resfriamento acelerado da pele causa alterações imunológicas, destruição dos tecidos, podendo induzir a apoptose celular. Diversos agentes químicos são utilizados para que se consiga esse resfriamento imediato, e o mais comumente utilizado é o nitrogênio líquido, que atinge uma temperatura de $-195,8$ °C. Quando utilizado corretamente é um método seguro e rápido (Sociedade Brasileira de Dermatologia, ANO).

O tratamento para queilite actínica deve-se iniciar o quanto antes, para evitar sua transformação em lesão maligna, foi descrito como a primeira escolha de tratamento a criocirurgia com a aplicação de nitrogênio líquido a lesão, tendo um alto sucesso na cura. (KIM S et al., 2019).

Para Carvalho et al (2020) a criocirurgia, consistem na aplicação tópica de algum criogênico, sendo o mais comum nitrogênio líquido, pode ser utilizada no tratamento de lesões dermatológicas. No tratamento da queilite actínica apresentou bons resultados, pois a superfície lisa e umidade da mucosa favorece o rápido congelamento e a lesão formada faz com que a epiderme se separe da derme, tratando assim o epitélio.

3.4.7 MEDIDAS PREVENTIVAS

Pesquisas apontam que o desenvolvimento do câncer de lábio, é o reflexo de uma série de eventos mutagênicos e o principal causador é a exposição crônica aos raios ultravioletas (MARKOPOULOS et al., 2004; VISSCHER et al., 1998). Queilites actínicas, que não apresentem lesões irreversíveis associadas (leucoplasias, úlceras e eritroplasias) podem ser tratadas através de medidas preventivas.

Conrado et al (2014) aplicou em seu estudo a orientação de medidas preventivas para queilite actínica, como o uso de chapéu, protetor labial solar e protetor solar facial, após o acompanhamento de quatro semanas com o paciente foi notória a sua melhora.

Blanco et al (2019) tem seu foco na utilização de proteção solar labial, e foi notado que os pacientes que possuíam o diagnóstico não faziam uso dessa proteção e que a mesma pode estar associada a um menor número de ocorrência de queilite actínica.

5 DISCUSSÃO

QA, segundo a Organização Mundial da Saúde (2008), é uma lesão potencialmente maligna que ocorre principalmente no lábio inferior em decorrência da exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) sem a proteção adequada. As alterações clínicas não necessariamente estão ligadas com a severidade das alterações histopatológicas, podendo assim, mascarar lesões mais graves. A literatura afirma que os homens são consideravelmente mais afetados quando comparados com mulheres, a raça branca é a mais atingida, pois estudos comprovam que quanto maior o teor de melanina, maior a capacidade da pele absorver os raios UV sem que o tecido epitelial sofra alterações.(BRITO, L. et al, 2018; MAIA, H. et al, 2016; KAUGARS G.E. et al 1999; SANTOS, R.F. et al 2018; WARNAKULASURIYA, S.; et al, 2008).

Sabe-se que a QA é causada pela exposição crônica solar, então conclui-se que qualquer escolha de tratamento só será eficiente se o paciente se conscientizar da importância da proteção solar como o uso do protetor solar labial e chapéu, juntamente com isso, o paciente deve manter visitas regulares no cirurgião-dentista, para que possa ser feito o controle clínico efetivo da doença, evitando assim, a transformação maligna da lesão (VIEIRA. et al, 2012; CARVALHO. et al 2020). Os tratamentos mais conhecidos são: Terapia fotodinâmica associada a agentes tópicos, terapia fotodinâmica à luz do dia, técnica da vermelhectomia, drogas tópicas, laser de alta potência, criocirurgia com nitrogênio líquido e medidas preventivas.

A terapia fotodinâmica associada a agentes tópicos traz excelentes resultados, principalmente por se tratar de uma técnica não invasiva, sem o risco de sangramento, possibilitando o tratamento de grandes áreas simultâneas, os estudos relataram que esse tipo de tratamento tem uma boa eficácia clínica e também bons resultados estéticos com a ausência de cicatrizes residuais. Estudos descreveram que houve melhora das linhas finas periorais, diminuição da aspereza e secura, melhorando conseqüentemente a saúde dos lábios acometidos pela QA. Entretanto a literatura não tem informações concretas sobre a melhora histológica dessas lesões, o principal fato que impossibilita essa comprovação é que na maioria dos estudos só é autorizada a realização da biópsia pós tratamento em pacientes que tiverem recidiva clínica ou a cura incompleta, poucos estudos relatam que a melhora histológica varia entre 16% à 100% de curados. A principal limitação desse tratamento é a dor durante e pós iluminação. A sintomatologia dolorosa foi relatada em todos os trabalhos inseridos nesta revisão de literatura. Alguns pesquisadores propuseram a anestesia local

prévia com mepivacaína 1% e a analgesia local e sistêmica anteriormenete e posteriormente ao tratamento. São necessários mais estudos com as doses dos agentes tópicos bem como o número de sessões corretos para a resolução dos casos. (ISSA, M; AZULAY, M 2010R, SONJA; T, ADRIAN, 2017; CASTAÑO, E et al., 2009; PEREZ, J et al., 2015; RODRIGUES, B et al., 2020; LAI, M et al., 2019; RIBEIRO, C et al., 2012; SALGUEIRO, A et al., 2019; CHAVES, Y et al., 2017).

A terapia fotodinâmica associada à luz do dia segue os mesmos princípios da terapia fotodinâmica convêncional, o que difere é a fonte de luz. A terapia fotodinâmica associada à agentes tópicos utiliza na maioria das vezes a luz vermelha, já a fonte de energia utilizada na terapia associada à luz do dia é a luz solar. Nessa terapia ressalta-se o menor custo, já que não se necessita de um aparelho como fonte de luz. Os estudos que empregaram esta metodologia relatam menor sintomatologia dolorosa quando comparado com a terapia fotodinâmica convencional. Estudos com amostras maiores são necessários para a efetiva comprovação da eficácia deste tipo de tratamento (LEVI, A et al., 2019; BALTAZAR, I et al., 2019).

A técnica da vermelhectomia é considerada como padrão ouro para o tratamento da QA, sendo o único que permite a análise histopatológica dos tecidos removidos. É um método rápido e com uma recuperação pós-operatória breve, com baixos índices de complicações, realizado sob anestesia local, visando a remoção total da lesão. As principais complicações citadas foram hemorragia intra operatória, infecção, crosta, necrose, parestesia e deiscência da sutura, com exceção da parestesia que persistiu por um período maior, todas as outras complicações foram resolvidas por completo em um curto período, também há relatos que ressaltam a cicatriz residual, entretanto, existem técnicas como a w-plastia que garantem a melhora desse aspecto (MIGUENS, S et al., 2014; VIEIRA,C et al., 2012; FREDDO, A et al., 2009; ROSSOE, w et al., 2011; CABRAL, R et al., 2013; CENTELLES, P et al., 2020).

A utilização de drogas tópicas como fludroxicortida, gel diclofenaco de sódio e imiquimod 5% são tratamentos baratos e de fácil acesso. A droga que apresentou melhores resultados foi o quimioterápico imiquimod a 5%, que demonstrou a melhora clínica em todos os casos tratados. Durante o tratamento com esta droga todos pacientes apresentaram eritema, ardor e sensação de prurido no local, que apresentou melhora após a suspensão do medicamento (BEZERRA, H et al., 2019; GONZAGA et al., 2017; MCDONALD et al., 2010).

O uso de laser de alta intensidade como laser de érbio e o laser de CO₂ possuem pouco estudos na literatura. Alguns relatos indicam que o laser de érbio acarreta em menores efeitos

secundários fornecendo uma melhor hemostasia, que o laser de CO₂. A criocirurgia também é um tratamento novo para a QA e demonstra bons resultados tratando o epitélio alterado, por suas características fisiológicas do lábio facilitam o fácil congelamento tratando e lesão efetivamente. (ARMENORES et al., 2010; CASTÑEIRAS et al., 2010)

Ações preventivas devem ser adotadas em associação ao tratamento de escolha para a QA. Estudos afirmam que o uso de chapéu, protetor solar labial e hidratação são medidas suficientes para o controle de lesões reversíveis da QA (CONRADO et al., 2014; BLANCO et al., 2019).

6 CONCLUSÕES

Diante da literatura analisada podemos então concluir que a AC é uma lesão que acomete com maior frequência o sexo masculino na região de lábio inferior, o desenvolvimento da lesão está relacionado à exposição excessiva de raios UV. Por ser uma lesão potencialmente maligna, diferentes estudos vêm empenhando suas diretrizes para o tratamento eficaz dessa lesão.

Diante dos tratamentos propostos na literatura, a técnica da vermelhectomia foi eleita como padrão ouro pelos autores, pois é a única que possibilita a remoção total do tecido alterado e fornecendo material para a realização do exame histopatológico da lesão. Os outros tratamentos apesar de serem positivos clinicamente e esteticamente podem apenas concluir a cura clínica e não a histológica.

Adicionalmente são necessários mais estudos para corroborar com a literatura analisando eficiência dos demais tratamentos em longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTUNES, A.A.; ANTUNES, A.P. Estudo retrospectivo e revisão de literatura dos tumores dos lábios: experiência de 28 anos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 50, n. 4, p. 295-300, 2004.

BRAY, F.; et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, p. 394-424, 2018.

BRITO, L.; et al. Clinical and histopathological study of actinic cheilitis. **Revista odontológica UNESP**, v. 48, p. 1-7, 2018.

CARVALHO, M.; et al. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis a systematic review and meta. **Oral Diseases**, v. 25, p. 972-981, 2018.

CASTIÑEIRA, I.; et al. Actinic Cheilitis: Evolution to Squamous Cell Carcinoma after Carbon Dioxide Laser Vaporization. A Study of 43 Cases. **The Journal of Dermatological Treatment**. v. 21, p. 49-53, 2010.

CORSO, F.; et al. Actinic cheilitis: prevalence in dental clinics from PUCPR, Curitiba, Brazil. **Clin Pesq Odontol**, v. 2, p. 227–281, 2006.

DIEESE. **A situação do trabalho no Brasil na primeira década dos anos 2000**. São Paulo, 2012.

DIEPGEN, T.L.; MAHLER, V. The epidemiology of skin cancer. **British Journal of Dermatology**, v. 146, n. 61, p. 1–6, 2002.

GHENO, J.N.; et al. Oral mucosal lesions and their association with sociodemographic, behavioral, and health status factors. **Brazilian Oral Research**, v. 29, n. 1, 2015.

GREER, R.O. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 39, p. 249-275, 2006.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. The hallmarks of cancer. **The Next Generation**, v. 144, p. 646-674, 2011.

HENRIQUE, P.R.; et al. Prevalence of oral mucosal changes in the adult population from Uberaba, Minas Gerais. **RGO**, v. 57, p. 261–267, 2009.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2008 Rio de Janeiro. Disponível em: <www.biblioteca.ibge.gov.br>. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil** – Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <http://santacasadermatoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>

KAUGARS G.E.; et al. Actinic cheilitis. A review of 152 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 88, p. 181–186, 1999.

KIRCHHOFF, V.W.J.H.; et al. Evidence for an Ozone Hole Perturbation at 30° South. **Atmospheric Environment**, v. 30(9), p. 1481-1488, 1996.

LA VECCHIA; et al. Epidemiology and prevention of oral cancer. **Oral Oncology**, v. 33, p. 302-312, 1997.

MAO, L. Leukoplakia: molecular understanding of pre-malignant lesions and implications for clinical management. **Mol Med Today**, v. 3, p. 442-448, 1997.

MARKOPOLOUS, A; ALBANIDOU, E; KAYAVIS, I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral Diseases**.v.10 p.212-216, 2004.

MCDONALD, C.; et al. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.v.48(6), p 473-476, 2010.

NASSER, N. Epidemiologia dos cânceres espinocelulares - Blumenau (SC) - Brasil, de 1980 a 1999. **An bras Dermatol**, v. 79, n. 6, p. 669-677, 2004.

NEVILLE, B.W.; et al. **Oral and Maxillofacial Pathology**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2016.

NICO, S; REVITTI, A.; LOURENÇO, V. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. **J Cutan Pathol**, v. 34, p. 309–314, 2007.

REIBEL, J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 14, p. 47-62, 2003.

REIBEL, J. Tobacco and oral diseases. Update on the evidence, with recommendations. **Med Princ Pract**, v. 12, p. 22-32, 2003.

SALGUEIRO, A.; et al. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, p. 2041-2053, 2019.

SILVA, D.; et al. Estudo da prevalência de alterações lábias em pescadores da ilha de Santa Catarina. **Revista Odonto Ciência**. v. 21, p. 51-55, 2006.

SOBER, A. J.; BURTEIN, J. M. Precursors to Skin Cancer. **Cancer**. v. 75, p. 645-650, 1995.
STEWART B.W.; WILD, C.P. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr224_E.pdf

VISSCHER, J.; et al. Epidemiology of cancer of the lip in the Netherlands. **Oral Oncology**, v. 34, p. 421-426, 1998.

WARNAKULASURIYA, S.; et al. Oral epithelial dysplasia classification system: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. **J Oral Pathol Med**, v. 37, p. 127-133, 2008.