

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ELY GANZERT PIERIN

AVALIAÇÃO DA TAXA DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DA QUEILITE ACTINICA (QA) ATRAVÉS DE UM ESTUDO LONGITUDINAL, NO PERÍODO DE 2008 ATÉ 2018, EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CÂNCER, NO SUL DO BRASIL NA CIDADE DE CURITIBA.

CURITIBA

2023

ELY GANZERT PIERIN

AVALIAÇÃO DA TAXA DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DA QUEILITE
ACTINICA (QA) ATRAVÉS DE UM ESTUDO LONGITUDINAL, NO PERÍODO
DE 2008 ATÉ 2018, EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE CÂNCER, NO
SUL DO BRASIL NA CIDADE DE CURITIBA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Odontologia, Setor de Ciências da
Saúde, Universidade Federal do Paraná, como
requisito para à obtenção do título de Mestre em
Odontologia.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Juliana Lucena Schussel

CURITIBA

2023

Pierin, Ely Ganzert

Avaliação da taxa de transformação maligna da queilite actínica (QA) através de um estudo longitudinal, no período de 2008 até 2018, em um hospital de referência de câncer, no sul do Brasil na cidade de Curitiba [recurso eletrônico] / Ely Ganzert Pierin – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Juliana Lucena Schussel

1. Queilite. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Neoplasias labiais. 4. Diagnóstico. 5. Prevenção de doenças. I. Schussel, Juliana Lucena. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.63



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de ELY GANZERT PIERIN intitulada: **Avaliação da taxa de transformação maligna da queratite actínica (QA) através de um estudo longitudinal, no período de 2008 até 2018, em um hospital de referência de Câncer, no sul do Brasil na cidade de Curitiba.**, sob orientação da Profa. Dra. JULIANA LUCENA SCHUSSEL, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rto de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Março de 2023.

Assinatura Eletrônica

31/03/2023 20:16:47.0

JULIANA LUCENA SCHUSSEL

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

30/03/2023 17:34:41.0

JOSÉ MIGUEL AMENÁBAR CÉSPEDES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

30/03/2023 16:50:42.0

ACIR JOSÉ DIRSCHNABEL

Avaliador Externo (55001417)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora por me abençoar, acompanhar, iluminar, proteger, fortalecer e dar discernimento no decorrer da minha profissão, me permitindo exercer a odontologia da melhor forma possível e ética para o bem de todos os seres.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Juliana Lucena Schussel, com seu sorriso acolhedor e todo seu conhecimento, por ter me aceitado para este desafio, que com muita paciência, sabedoria, disponibilidade e carinho me guiou e auxiliou da melhor forma durante toda a pesquisa, fornecendo dessa forma a oportunidade de crescimento científico, profissional e pessoal, incentivando sempre a ser melhor sem perder a ternura.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Paraná, ao coordenador e demais professores, pela dedicação e desempenho na contribuição do desenvolvimento científico de todos os alunos, em especial aos professores de Estomatologia pela disposição e contribuição para o conhecimento de todos.

Ao Hospital Erasto Gaertner por disponibilizar os prontuários e permitir que essa pesquisa fosse realizada, pensando sempre na prevenção, cura e bem-estar dos pacientes.

Aos meus colegas de pesquisa, especialmente a Laila Menezes Hagen, Stephanie Von Stein Cubas Warnavin, Mariana Sassi, Fabiola da Rosa Luz, Bárbara Ballardin, Nicole Nichele e Rafael Zancan Mobile, vocês foram essenciais em todo esse processo, obrigada por me inspirarem e por sempre estarem dispostos a ajudar no meu crescimento profissional e pessoal. Nossa Amizade será para sempre.

Ao meu esposo Francisco, por estar sempre presente e aceitar minhas decisões profissionais apoiando sempre da melhor forma, me incentivando e acreditando no meu potencial. Juntos somos mais fortes, amo você.

À minha Mãe, essa pequena grande mulher, exemplo de tudo e que com seu colo fraterno nunca me deixou desistir dos meus sonhos me dando força constante e, às minhas Irmãs Silvana, Lilian e Maria Eugênia (in memoriam) que sempre estiveram ao meu lado de maneira incondicional, acreditando que eu seria capaz de concluir esse projeto. Ao meu sobrinho Gustavo por me ajudar nas questões práticas e me aconselhar sempre para as melhores escolhas. Ao meu Pai Renato (in memoriam) apesar de ter convivido tão pouco com ele, deixou princípios e bons exemplos a seguir. À minha Amiga Karina Tsukada por sempre me incentivar a ser uma profissional melhor a cada dia.

Por fim, meu muito obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para que este projeto se tornasse realidade. Serei eternamente grata.

“Foi o tempo que dedicaste a tua rosa que a fez tão importante”!

(Antoine de Saint-Exupéry.)

RESUMO

Introdução: A queilite actínica (QA) é classificada como uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM), que acomete com maior frequência pessoas de pele clara e do sexo masculino, com prevalência maior entre a sexta e sétima décadas de vida. O câncer de boca é o conjunto de neoplasias que acometem os lábios e a cavidade oral, sendo o quarto tumor mais frequente no sexo masculino na região Sudeste do Brasil. Entre os tumores de lábio, o carcinoma epidermoide (CE) ainda é o mais prevalente, sendo que 90% a 95% dos casos afetam o lábio inferior. **Objetivo:** Verificar, através de estudo retrospectivo, o percentual de transformação maligna da QA em pacientes do Serviço de CBMF do Hospital Erasto Gaertner no período de 2008 a 2018. **Método:** Foram analisados os prontuários de todos os pacientes previamente diagnosticados com QA por meio de biópsia em lábio inferior no SCBMF do HEG no período de 2008 a 2018. Os dados demográficos e relacionados a lesão foram organizados em uma planilha de coleta de dados para posterior análise. **Resultados:** Foram analisados 224 casos diagnosticados com QA, sendo 67,8% do sexo masculino com média de idade de 65 anos. 87,6% relataram ocupação de risco para QA. Foram observadas transformações malignas em 27 pacientes (12,05%). **Conclusão:** Concluimos que a prevenção para a QA se mostrou eficiente na estabilização da lesão quando for iniciado precocemente, evitando desta forma a sua transformação maligna.

Palavras-chave: queilite actínica; carcinoma epidermoide; câncer de lábio inferior; diagnóstico; prevenção.

ABSTRACT

Introduction: Actinic cheilitis (AC) is classified as a potentially malignant oral disorder (OPMD), which affects more frequently fair-skinned and male people, with a higher prevalence between the sixth and seventh decades of life. Oral cancer is the set of neoplasms that affect the lips and oral cavity, being the fourth most frequent tumor in males in the Southeast region of Brazil. Among lip tumors, squamous cell carcinoma (SCC) is still the most prevalent, with 90% to 95% of cases affecting the lower lip. **Objective:** To verify, through a retrospective study, the percentage of malignant transformation of AC in patients of the Oral and Maxillofacial Surgery Service (OMFS) of Hospital Erasto Gaertner from 2008 to 2018. **Method:** The medical records of all patients previously diagnosed with AC were analyzed through biopsy in the lower lip at OMFS at HEG from 2008 to 2018. Demographic and lesion-related data were organized in a data collection worksheet for further analysis. **Results:** A total of 224 cases diagnosed with AC were analyzed, 67.8% of which were male, with a mean age of 65 years. 87.6% reported risk occupation for AC. Malignant transformations were observed in 27 patients (12.05%). **Conclusion:** We conclude that prevention for AC proved to be efficient in stabilizing the lesion when started early, thus avoiding its malignant transformation.

Keywords: actinic cheilitis; squamous cell carcinoma; lower lip cancer; diagnosis; prevention.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Objetivo Geral	15
1.2 Objetivos específicos.....	15
2. ARTIGO.....	16
2.1 Resumo	16
2.2 Introdução	17
2.3 Metodologia.....	19
<i>Critérios de Inclusão</i>	19
Critérios de Exclusão	19
2.4 Coleta de dados.....	20
2.5 Resultados	20
2.6 Discussão	23
2.7 Considerações Finais	26
3. ANEXOS	27
3.1 Tabela 1 – Quadro de Coleta de Dados.....	27
3.2 Tabela 2 – Resultados relevantes dos percentuais em função das variáveis.	28
3.3 Gráfico 01. (demonstrando percentuais por idade)	29
3.4 Gráfico 02: Variáveis prevalentes dos 27 casos que sofreram transformação maligna.	30
4. REFERÊNCIAS	31

1. Introdução

A queilite actínica (QA) é classificada como uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM), que acomete com maior frequência pessoas de pele clara e do sexo masculino, com prevalência maior entre a sexta e sétima décadas de vida. Ocorre quase que exclusivamente no lábio inferior de pacientes submetidos a exposição excessiva aos raios solares, como pescadores, agricultores, lavradores, surfistas, entre outras profissões e pode evoluir para o câncer de lábio (CINTRA; TORRES; SILVA; JÚNIOR *et al.*, 2013). O principal fator etiológico da QA é a exposição crônica e cumulativa à radiação ultravioleta (UV) (CINTRA; TORRES; SILVA; JÚNIOR *et al.*, 2013), (DE VISSCHER JG, VAN DER WAAL I. 1998). Pode estar associado a pacientes imunodeprimidos bem como pacientes com alguma susceptibilidade genética (PEREAMILLA LÓPEZ; MIÑARRO-DEL MORAL; MARTÍNEZ-GARCÍA; ZANETTI *et al.*, 2003). A forma aguda da QA tem como característica principal o surgimento de edema, vermelhidão, que podem evoluir para vesículas, bolhas, crostas e ulceração (ARAÚJO; BARROS; LIMA; AZEVEDO *et al.*, 2007).

As mutações causadas pela radiação UV são específicas e cumulativas, podendo ser classificadas em diferentes graus, de acordo com as lesões que apresentam. A queilite actínica pode ser classificada em 4 graus com diferentes características clínicas que se complementam a medida que evoluem, sendo grau I com secura, descamação acompanhadas de eritema nos lábios, grau II onde observamos atrofia no vermelhão do lábio, áreas pálidas e superfície fina, se observa apagamento entre o limite entre mucosa e pele, podemos observar também edema do lábio, o grau III possui áreas ásperas e descamativas no vermelhão do lábio, assim como se observa áreas hiperacetatóticas, algumas áreas serão leve e moderadamente firmes à palpação, o grau IV está presente erosão ou ulceração em um ou mais locais do vermelhão do lábio, podendo apresentar leucoplasia em locais mais traumáticos, com histórico de consumo de cigarros, essas lesões sugerem um processo de malignização em andamento, especialmente se estiverem acompanhadas de áreas firmes à palpação. (POITEVIN NA, RODRIGUES MS, WEIGERT KL, MACEDO CLR, DOS SANTOS RB *et al.*, 2017).

Estas lesões podem regredir quando o fator etiológico é retirado. Já na forma crônica apresenta uma elevação do lábio inferior, podendo chegar até a comissura, são lesões assintomáticas difusas que atrofiam a borda da vermelhidão e apagam a margem

entre a zona da vermelhidão e a região cutânea do lábio inferior, possui alteração da cor com áreas eritroleucoplásticas, perdendo a elasticidade e podem causar erosão em alguns casos. (NEVILLE, 2016). A QA é vista como uma lesão assintomática difusa ou localizada no lábio inferior. As características clínicas mais proeminentes incluem secura com áreas escamosas e regiões de descoloração, incluindo manchas brancas ou vermelhas, ou uma combinação de ambas as características (DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A. *et al.*, 2018). O achado clínico mais comum é a perda da demarcação do limite de lábio e pele, o que pode ser confundido com sinais de envelhecimento, levando a um atraso na procura de atendimento médico (DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A. *et al.*, 2018).

Histologicamente, é vista como hiperqueratose, hiperplasia e/ou atrofia epitelial. À medida que a lesão progride, a presença de displasia torna-se uma característica histológica significativa. Tem sido relatado que 100% dos casos de QA apresentam algum grau de displasia, juntamente com elastose solar, inflamação e vasodilatação (DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A. *et al.*, 2018). Por esse motivo, é classificada como uma desordem oral com potencial de transformação maligna com progressão imprevisível, independente do grau histológico. (WARNAKULASURIYA S, KUJAN O, AGUIRRE-URIZAR JM, BAGAN JV, GONZÁLEZ-MOLES MÁ, KERR AR, LODI G, MELLO FW, MONTEIRO L, OGDEN GR, SLOAN P, JOHNSON NW. *et al.*, 2021),

Como resultado da exposição solar, o epitélio apresenta atrofia com áreas de hiperplasia e alteração na maturação dos queratinócitos. Hiperparaqueratose é um achado frequente, podendo apresentar graus variados de atipias citológicas e alterações arquiteturais, incluindo aumento no número de mitoses, pleomorfismo celular e nuclear, alteração da proporção núcleo citoplasma e queratinização precoce, que vão caracterizar a displasia epitelial em diferentes graus. A lâmina própria apresenta degeneração das fibras colágenas, chama de elastose solar. O que caracteriza a lesão e seu fator etiológico. A presença de infiltrado inflamatório crônico inespecífico também pode ser observado, em alguns casos com aspecto liquenoide.

De maneira geral, a carcinogênese ocorre pelo agravamento da displasia epitelial de forma lenta e com exposição contínua ao fator de risco.

CLASSIFICAÇÃO DA QUEILITE ACTÍNICA



GRAU I

Secura, descamação, podendo ou não estar acompanhado de eritema.



GRAU II

Observamos atrofia no vermelhão do lábio, áreas pálidas, superfície fina. Podemos observar apagamento do limite mucocutâneo. Finalmente pode ser observado edema do lábio.



GRAU III

Observamos áreas ásperas e descamativas nas partes mais secas do vermelhão do lábio. Áreas hiperqueratóticas no limite entre mucosa e semimucosa labial. Algumas áreas de moderadamente firmes apalpação.



GRAU IV

Neste grau está presente erosão e/ou ulceração em um ou mais locais do vermelhão do lábio. Podemos observar leucoplasia, principalmente nos locais mais traumáticos. Essas lesões podem sugerir um processo de malignização em andamento, principalmente quando estiverem acompanhadas por áreas suportadas e bem firme apalpação.

Fonte: classificação adaptada de Poitevin et al., das manifestações iniciais até estágios mais avançados da queilite actínica. Imagens cedidas pela disciplina de Estomatologia do Curso de Odontologia – UFPR.

A QA está diretamente relacionada a intensas e cumulativas exposições solares sem proteção, por vezes pode ser definida como ceratótica, podendo evoluir em carcinoma epidermoide (CE) (POITEVIN NA, RODRIGUES MS, WEIGERT KL, MACEDO CLR, DOS SANTOS RB *et al.*, 2017). A biópsia pode trazer resultados da QA demonstrando que há uma expressão de proteína p53 e uma intensidade de mastócitos, quando comparadas com áreas normais do lábio, os achados histológicos demonstraram que a expressão de syndecan-1 epitelial se mostrou reduzida e estudos histológicos, sugerem que a expressão do DNA metiltransferasa desempenha um importante papel no processo de carcinogênese (POITEVIN NA, RODRIGUES MS, WEIGERT KL, MACEDO CLR, DOS SANTOS RB *et al.*, 2017). Não há uma certeza de que todas as QA se transformem em carcinoma epidermoide, uma revisão sistemática sobre QA não encontrou dados confiáveis de frequentes evoluções. (WARNAKULASURIYA S, KUJAN O, AGUIRRE-URIZAR JM, BAGAN JV, GONZÁLEZ-MOLES MÁ, KERR AR, LODI G, MELLO FW, MONTEIRO L, OGDEN GR, SLOAN P, JOHNSON NW. *et al.*, 2021).

O câncer de lábio é a localização mais frequente do câncer de boca, correspondendo a 30% dos tumores nessa região (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021.), seguindo pela língua e assoalho bucal. O tipo epidermoide é o mais prevalente (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021), e aproximadamente 95% são precedidos pela lesão de QA (MARTINS-FILHO, PRS, Da SILVA, LCF, & Piva, MR, *et al.*, 2011) compartilhando dessa forma os aspectos epidemiológicos desta lesão, sendo mais frequentes em homens de pele clara, com exposição frequente a radiação UV (PERES; HERNANDES; ARMELIN; TOMO *et al.*, 2018). Outros fatores de risco tais como tabagismo, etilismo, infecções virais, imunossupressão e predisposição genética também podem favorecer a carcinogênese em lábio (SILVEIRA; FERREIRA *et al.*, 2022), (VARELA-CENTELLES P, GONZALEZ-MOLES MÁ, SEOANE-ROMERO J, LEIRA-FEIJOO Y, TAKKOUICHE B, SEOANE-ROMERO JM. *et al.*, 2022). As lesões desenvolvem-se lentamente e são diretamente influenciadas pelo tempo de exposição aos fatores de risco. Os primeiros sinais clínicos são atrofia da borda da vermelhidão do lábio inferior, de superfície lisa com áreas pálidas com erupções, nota-se um apagamento da margem entre a vermelhidão e a porção cutânea do lábio tipicamente visto (NEVILLE, 2016). Com a progressão da lesão surgem áreas ásperas e escamosas nas porções mais ressecadas tornando-se espessas, à medida que vai avançando, podendo ocorrer uma úlcera focal

crônica, geralmente onde há trauma como tabagismo e/ou exposição solar (NEVILLE, 2016). As lesões podem se iniciar como fissuras que não cicatrizam e evoluem para lesões ulcerosas, indolores, com formação de crostas e crescimento lento. Muitas vezes são confundidas com lesões traumáticas e por serem indolores, levam a um atraso na procura por um atendimento especializado. Considerando a literatura consultada e analisando a ocorrência da QA é provável que os pacientes acometidos por essa lesão tenham maior probabilidade de desenvolver o CE, principalmente se não forem orientados e/ou não adotarem os cuidados preventivos, principalmente no que diz respeito à exposição aos raios solares sem proteção

Assim como as demais localizações do câncer de boca, a maioria dos casos de câncer de lábio ainda é diagnosticada em estágios avançados, embora acometam áreas visíveis (CANCER). O diagnóstico precoce das lesões em lábio inferior pode ser realizado pelo cirurgião-dentista, ainda na fase inicial, por isso é de grande importância que os mesmos façam um exame clínico minucioso em todos os pacientes e, assim, conscientizá-los da importância da prevenção, pois em seu estágio inicial o câncer de lábio tem maiores chances de estabilização e cura (PRADO; PASSARELLI, 2017). O câncer de lábio compartilha características clínicas e histológicas, bem como fator de risco com o câncer de pele não-melanoma, no entanto é considerado mais agressivo e possui uma taxa de metástase quatro vezes maior, reforçando a importância do diagnóstico precoce (VASILOVICI A, UNGUREANV L, GRIGORE L, COJOCARU E, ŞENILÃ S. *et al.*, 2022), (TRAGER MH, FARMER K, ULRICH C, BASSET-SEGUIN N, HERMS F, GESKIN LJ. *et al.*, 2021). Apesar de uma boa taxa de sobrevivência de 5 anos, variando de 55 a 97%, possui uma taxa de metástase de 20%, o que leva a um grande impacto no prognóstico. Quando diagnosticado precocemente, a taxa de cura pode chegar a 90%, com uma taxa de mortalidade entre 10 e 15% (VIEIRA RA, MINICUCCI EM, MARQUES ME, MARQUES AS. , 2012).

Para um correto planejamento terapêutico, os fatores relacionados ao tumor devem ser considerados, tais como a localização topográfica, extensão do tumor, aspecto macro e microscópico da lesão, comprometimento de linfonodos cervicais, presença ou ausência de metástase à distância bem como o prognóstico (ANTUNES; ANTUNES, 2004). O cirurgião oncologista irá definir o estadiamento clínico do tumor, avaliando o tamanho do tumor, o estágio da doença, analisando exames complementares, tais como, anatomopatológicos, radiografias, tomografias,

ressonâncias magnéticas, análises laboratoriais, para desta forma indicar o melhor tratamento possível (LINGEN MW, KALMAR JR, KARRISON T, SPEIGHT MP. , 2008). A taxa de recorrência está associada com a invasão tumoral e frente de invasão.

O tratamento para QA é, sem dúvidas, a prevenção, uso de chapéu de aba larga, boné, evitar a exposição ao sol, usar protetor labial com proteção solar, também se orienta aos pacientes o uso de pomadas com vitamina E, evitando dessa forma que haja evolução das lesões. Os tratamentos de eleição para o CE, são na sua grande maioria cirúrgicos, tanto em lesões menores quanto maiores (ANTUNES; ANTUNES, 2004), sendo realizada a dissecação do pescoço quando houver linfonodos metastáticos presentes (D'ANDREA; COLELLA; BRONGO; TARTARO *et al.*, 1998). A radioterapia e quimioterapia exclusivas são adotadas nos casos em que a cirurgia não é indicada. Nos casos mais complexos, após a cirurgia, é indicada radioterapia complementar (RIBEIRO; MEDEIROS; RODRIGUES; VALENÇA *et al.*, 2015).

O estudo do perfil epidemiológico dos pacientes com QA e câncer de lábio podem auxiliar no entendimento da progressão da lesão e no estabelecimento de protocolos de atendimento para prevenir a transformação maligna e favorecer o diagnóstico precoce.

Com a realização da pesquisa espera-se observar a porcentagem de lesões de QA que sofreram malignização e o intervalo de tempo que se deu. O tratamento da QA, quando iniciado precocemente tem se mostrado eficiente na estabilização e reversão do quadro clínico, evitando a sua transformação maligna. Justifica-se, desta forma a realização deste estudo em que se pretende correlacionar a evolução da QA, com os fatores de risco, para que se reconheça a importância da prevenção e diagnóstico precoce e assim, evitar sua evolução, proporcionando desta forma uma sobrevida ao paciente.

1.1 Objetivo Geral

Verificar, através de estudo retrospectivo, o índice de transformação maligna em pacientes atendidos no Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial (SCBMF) do Hospital Erasto Gaertner que foram previamente diagnosticados, por meio de biópsia, em lábio inferior com QA e que durante o acompanhamento desenvolveram lesão maligna no período de 2008 a 2018.

1.2 Objetivos específicos

- Correlacionar a ocorrência da QA com o desenvolvimento do CE em lábio inferior.
- Determinar a apresentação clínica da QA.
- Avaliar o tempo de transformação maligna da QA.
- Correlacionar a evolução da QA para CE com os fatores etiológicos, como sexo, profissão, idade, etnia, hábitos nocivos como tabaco e álcool e presença de outros tumores.
- Avaliar o estadiamento para as lesões malignas no momento do diagnóstico.

2. Artigo

Titulo

Avaliação da taxa de transformação maligna da queilite actínica através de um estudo retrospectivo, no período de 2008 até 2018, em um hospital de referência de Câncer, no sul do Brasil.

2.1 Resumo

Introdução: A queilite actínica (QA) é classificada como uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM), que acomete com maior frequência pessoas de pele clara e do sexo masculino, com prevalência maior entre a sexta e sétima décadas de vida. O câncer de boca é o conjunto de neoplasias que acometem os lábios e a cavidade oral, sendo o quarto tumor mais frequente no sexo masculino na região Sudeste do Brasil. Entre os tumores de lábio, o carcinoma epidermoide (CE) ainda é o mais prevalente, sendo que 90% a 95% dos casos afetam o lábio inferior. **Objetivo:** Verificar, através de estudo retrospectivo, o percentual de transformação maligna em pacientes do setor de CBMF do Hospital Erasto Gaertner que foram previamente diagnosticados, por meio de biópsia, em lábio inferior que obtenham resultado anatomopatológico (AP) de QA e que durante o acompanhamento desenvolveram lesão maligna no período de 2008 a 2018. **Método:** analisar prontuários utilizando uma tabela de coleta de dados correlacionando a QA com a transformação maligna. **Resultados:** Foram analisados 224 casos diagnosticados com QA, sendo 67,8% do sexo masculino com média de idade de 65 anos. 87,6% relataram ocupação de risco para QA. Foram observadas transformações malignas em 27 pacientes (12,05%). **Conclusão:** Concluimos que a prevenção para a QA se mostrou eficiente na estabilização da lesão quando for iniciado precocemente, evitando desta forma a sua transformação maligna.

2.2 Introdução

A queilite actínica é considerada uma desordem oral potencialmente maligna que acomete o lábio, sendo mais frequente em pessoas de pele clara e do sexo masculino. A maior prevalência ocorre entre a sexta e sétima décadas de vida e está associada a riscos ocupacionais e exposição à radiação ultravioleta. Acomete quase que exclusivamente no lábio inferior de pacientes submetidos a exposição excessiva aos raios solares, como pescadores, agricultores, lavradores, surfistas, entre outras profissões e pode evoluir para o câncer de lábio (CINTRA; TORRES; SILVA; JÚNIOR *et al.*, 2013). Sendo o principal fator etiológico a exposição crônica e cumulativa à radiação ultravioleta (UV) (CINTRA; TORRES; SILVA; JÚNIOR *et al.*, 2013), (DE VISSCHER; VAN DER WAAL, 1998). Pode estar associado a pacientes imunodeprimidos bem como pacientes com alguma susceptibilidade genética (PEREA-MILLA LÓPEZ; MIÑARRO-DEL MORAL; MARTÍNEZ-GARCÍA; ZANETTI *et al.*, 2003). A forma aguda da QA tem como característica principal o surgimento de ressecamento, edema, vermelhidão, que podem evoluir para vesículas, bolhas, crostas e ulcerações (ARAÚJO; BARROS; LIMA; AZEVEDO *et al.*, 2007). Quando o fator etiológico é retirado ocorre a regressão da lesão. Já na forma crônica apresenta uma elevação do lábio inferior, podendo chegar até a comissura, as lesões são assintomáticas difusas que atrofiam a borda da vermelhidão e apagam a margem entre a zona da vermelhidão e a região cutânea do lábio inferior, possui alteração da cor com áreas eritroleucoplásticas, perdendo a elasticidade e podem causar erosão em alguns casos. (NEVILLE, 2016). O achado clínico mais comum é a perda da demarcação do limite de lábio e pele, o que pode ser confundido com sinais de envelhecimento, levando a um atraso na procura de atendimento médico (DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A, *et al.*, 2018).

A queilite actínica pode ser classificada em 4 graus com diferentes características clínicas que se complementam a medida que evoluem, sendo grau I com secura, descamação acompanhadas de eritema nos lábios, grau II onde observamos atrofia no vermelhão do lábio, áreas pálidas e superfície fina, se observa apagamento

entre o limite entre mucosa e pele, podemos observar também edema do lábio, o grau III possui áreas ásperas e descamativas no vermelhão do lábio, assim como se observa áreas hiperkeratóticas, algumas áreas serão leve e moderadamente firmes à palpação, o grau IV está presente erosão ou ulceração em um ou mais locais do vermelhão do lábio, podendo apresentar leucoplasia em locais mais traumáticos, com histórico de consumo de cigarros, essas lesões sugerem um processo de malignização em andamento, especialmente se estiverem acompanhadas de áreas firmes à palpação. (POITEVINA, RODRIGUES MS, WEIGERT KL, MACEDO CLR, DOS SANTOS RB *et al.*, 2017).

Histologicamente, é vista como hiperqueratose, hiperplasia e/ou atrofia epitelial. À medida que a lesão progride, a presença de displasia torna-se uma característica histológica significativa. Tem sido relatado que 100% dos casos de QA apresentam algum grau de displasia, juntamente com está elastose solar, inflamação e vasodilatação (DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A. *et al.*, 2018). Por esse motivo, é classificada como uma desordem oral com potencial de transformação maligna (WARNAKULASURIYA S, KUJAN O, AGUIRRE-URIZAR JM, BAGAN JV, GONZÁLEZ-MOLES MÁ, KERR AR, LODI G, MELLO FW, MONTEIRO L, OGDEN GR, SLOAN P, JOHNSON NW. *et al.*, 2021), com progressão imprevisível, independente do grau histológico. De maneira geral, a carcinogênese ocorre pelo agravamento da displasia epitelial de forma lenta e com exposição contínua ao fator de risco.

O câncer de lábio é a localização mais frequente do câncer de boca, correspondendo a 30% dos tumores nessa região (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021), seguindo pela língua e assoalho bucal. O tipo epidermoide é o mais prevalente (ABREU; PIMENTEL; SILVA; BLACHMAN *et al.*, 2004), e aproximadamente 95% são precedidos pela lesão de QA (MARTINS-FILHO, PRS, Da SILVA, LCF, & PIVA, MR. 2011), compartilhando dessa forma os aspectos epidemiológicos desta lesão, sendo mais frequentes em homens de pele clara, com exposição frequente a radiação UV (PERES; HERNANDES; ARMELIN; TOMO *et al.*, 2018). Outros fatores de risco tais como tabagismo, etilismo, infecções virais, imunossupressão e predisposição genética também podem favorecer a carcinogênese em lábio (CANCER), (VARELA-CENTELLES P, GONZALEZ-MOLES MÁ, SEOANE-ROMERO J, LEIRA-FEIJOO Y, TAKKOUCHE B, SEOANE-ROMERO JM. *et al.*, 2022). As lesões desenvolvem-se

lentamente e são diretamente influenciadas pelo tempo de exposição aos fatores de risco.

O tratamento para QA é, sem dúvidas, a prevenção, uso de chapéu de aba larga, boné, evitar a exposição ao sol, usar hidratante labial com proteção solar, também se orienta aos pacientes o uso de pomadas com vitamina E, evitando dessa forma que haja evolução das lesões. Os tratamentos de eleição para o CE, são na sua grande maioria cirúrgicos, tanto em lesões menores quanto maiores (ANTUNES; ANTUNES, 2004), sendo realizada a dissecação do pescoço quando houver linfonodos metastáticos presentes (D'ANDREA; COLELLA; BRONGO; TARTARO *et al.*, 1998). O tratamento da QA, quando iniciado precocemente tem se mostrado eficiente na estabilização e reversão do quadro clínico, evitando a sua transformação maligna.

Dessa forma o objetivo desse estudo foi avaliar o índice de transformação maligna da QA em um serviço de referência dentro de um Hospital de câncer. Os resultados obtidos são importantes para entender o perfil epidemiológico dessa lesão, bem como propor medidas mais eficazes de prevenção.

2.3 Metodologia

Foi realizado um estudo retrospectivo através da coleta de dados clínicos, histopatológicos e demográficos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Erasto Gaertner (HEG) - Liga Paranaense de Combate ao Câncer, sob o número 47833621.7.0000.0098. Foram analisadas informações de pacientes diagnosticados com QA e atendidos no Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial do HEG abrangendo um período de 10 anos, compreendido entre 2008 até 2018, através de uma busca nos prontuários médico-hospitalares digitais.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que tiveram diagnóstico inicial de QA atendidos no SCBMF-HEG no período de 2008 a 2018.

Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo casos em que as informações necessárias não estavam disponíveis, bem como casos em que no primeiro atendimento já foi diagnosticado neoplasia maligna.

2.4 Coleta de dados

Através do sistema Tazy usado pelo hospital, foram coletados dados demográficos e comportamentais tais como, idade, sexo, cor da pele, escolaridade, procedência, profissão, renda mensal. Hábitos como tabagismo e etilismo. (Anexos - Quadro 1). Também foi obtida informação sobre uso e tipo de proteção solar utilizada e tempo de exposição ao sol. Comorbidades pré-existentes e se já teve outros tipos de cânceres, tratamento prévio no HEG, se houveram realização de biópsias e seus resultados anatomopatológicos. Sobre a presença da QA foram coletados dados sobre o local, as características e o tamanho e tempo de evolução da lesão. Na coleta de dados constou ainda data da malignização, quando presente, estadiamento, tipo de tratamento realizado, bem como informações recebidas sobre prevenção.

Os dados coletados foram organizados em planilhas, gráficos e tabelas para análise estatística descritiva.

2.5 Resultados

Foram analisados um total de 224 prontuários de pacientes do Hospital Erasto Gaertner, Serviço de Cirurgia Buco Maxilo Facial, com diagnóstico de QA, atendidos entre os anos 2008 e 2018. (anexos – tabela 2).

De acordo com os dados coletados, 72 (32,2%) pacientes são do sexo feminino, e 152 (67,8%) do sexo masculino. Com relação à idade dos pacientes obtivemos uma média que variou entre idade mínima de 24 anos e idade máxima de 89 anos. A idade média foi de 65 anos (5,4%). (Anexos – gráfico demonstrativo)

Com relação ao tabagismo, as informações obtidas nos prontuários analisados mostraram que um total de 94 (51,4%) pacientes eram tabagistas, e 58 (31,2%) relatavam hábito de consumir bebidas alcoólicas.

Também foram coletados os dados referentes às profissões consideradas como fator de risco para o desenvolvimento da QA, como: agricultor, segurança, motorista, pedreiro, carteiro etc. Entre os pacientes analisados, 170 (87,6%) possuem profissão com fator de risco. Em relação ao uso de proteção solar, como chapéus, boné ou protetor solar em creme, apenas 16 (9,6%) pacientes relataram usar diariamente, enquanto 149 (89,9%) pacientes relataram não utilizar proteção solar. Em relação à

presença de câncer de pele constatou-se que 22 (12,7%) tiveram histórico de câncer de pele.

Foram levantados nos prontuários estudados o número de pacientes que já haviam realizado biópsia em lábio e foi observado que 85 (38%) pacientes nunca fizeram biópsia e 86 (43%) pacientes fizeram biópsia em lábio.

Os dados dos pacientes atendidos no período delimitado para a presente pesquisa mostraram que 210 (94,5%) pacientes apresentaram lesão em lábio inferior, 4 (1,8%) pacientes com lesão em lábio superior, 3 (1,4%) pacientes com lesão tanto em lábio superior como inferior, 1 (0,5%) paciente com lesão em comissura labial unilateral, 1 (0,5%) paciente com lesão em comissura labial bilateral, 1(0,5%) paciente com lesão em lábio inferior e dorso de língua.

O relato em relação ao tempo de evolução variou bastante, de dias a muitos anos de acordo com a percepção do paciente. Levando em consideração o tempo em anos, o tempo de evolução variou entre 1 e 20 anos, com média de 74 meses, mas com relatos de tempo de evolução de 38 anos.

O aspecto clínico mais frequente das lesões de QA foram lesões compatíveis com perda do limite do vermelhão do lábio com áreas ressecadas, sem ulcerações, macio à palpação, porém nos casos em que houve malignização encontramos relatos de lesão ulcerada, bordas elevadas e regiões do lábio endurecidas.

Com relação a cor da pele, 217 (96,8%) dos pacientes eram leucoderma, 6 (2,7%) caucasianos e 1 (0,4%) pardo.

Nos casos avaliados, foram observadas transformações malignas em 27 pacientes (12,05%). O tempo de acompanhamento para a transformação maligna variou de 2 meses a 20 anos. A maioria dos casos as lesões foram diagnosticadas em estágios iniciais, porém alguns casos já estavam em estágios mais avançados.

Nos casos em que houve malignização, foram encaminhados para o serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, os quais foram analisados minuciosamente e os tratamentos propostos foram cirúrgicos, alguns casos com ressecção de lábio (em cunha ou retalho), com esvaziamento cervical supra homioideo. Ressecção de lesão em lábio inferior, reconstrução com cirurgia plástica, quimioterapia e radioterapia. Protocolo de tratamento para QA foram continuados após o tratamento cirúrgico.

Todos os pacientes obtiveram informações sobre a importância da prevenção e cuidados que devem ter com os lábios, bem como uso correto de hidratante labial com proteção solar como maneira primordial para evitar o acúmulo de radiação UV, uso de boné, chapéu de aba larga. Foram orientados sobre a importância do diagnóstico precoce na estabilização da QA.

2.6 Discussão

O presente estudo avaliou uma amostra de 224 pacientes ao longo de um período médio de 120 meses, e observou um média de transformação maligna de 12,05%, que é compatível com estudos disponíveis na literatura. Se comparado com outras DOPM, como a leucoplasia, possui um alto índice de transformação maligna, por isso a importância da prevenção e orientação quanto aos cuidados para a estabilização da QA.

Apesar de ser comparado com o câncer de pele, ele é mais agressivo, com maior índice de metástase. Segundo HOWARD *et al*, toda lesão com aspecto ulcerativo e não cicatrizante em lábio ou em outro lugar da cavidade oral, é necessário realizar uma biópsia para análise histopatológica. (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021). HOWARD *et al* ainda afirma que existe uma diferença entre o câncer de lábio da mucosa do câncer de lábio cutâneo, pois ambas entidades possuem diferentes fisiopatologias e prognósticos (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021). Os cânceres de lábio da mucosa têm origem do vermelhão interno ou do lábio úmido, onde o epitélio da mucosa é fino e rico em capilares e glândulas salivares menores. Em contraste, o lábio cutâneo ou o vermelhão externo apresenta a epiderme espessa e queratinizada, o que se assemelha ao restante a pele da cabeça e do pescoço. Ambos os tipos de câncer de lábio compartilham a exposição solar como fator de risco; (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021), o que corrobora os achados neste estudo em que obtivemos um resultado de 89,8% dos pacientes nunca usaram proteção solar e 87,6% dos casos analisados trabalham em profissões consideradas de risco. Apesar de ser um local de fácil visualização, ele é subestimado o que favorece a progressão e pode dificultar o diagnóstico.

Políticas públicas devem incluir protetores solares para favorecer a prevenção do câncer de lábio como também de pele. Acompanhamento a longo prazo é possível e importante, o paciente bem orientado vai manter o acompanhamento e os cuidados, favorecendo a prevenção e diagnóstico precoce. Todos os pacientes que participaram deste estudo receberam orientações sobre prevenção e cuidados que devem ter com lesões de QA.

No exame físico referentes ao câncer podem ser vistas lesões como ulceração, necrose, friabilidade e sangramento, firmeza da submucosa (HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. *et al.*, 2021). Neste estudo foram relatadas lesões como

ulcerações, ressecamento, áreas esbranquiçadas, por vezes passando despercebidas pelos pacientes, o que dificulta a procura e diagnóstico precoce. Segundo estudos realizados por Copelli. et al., a neoplasia maligna mais comum na cavidade oral é o câncer de lábio, sendo mais frequentemente encontrado em lábio inferior (COPELLI C, MANFUSO A, CASSANO L, PEDERNESCHI N, TEWFIK K, PANSINI A, COCCHI R *et al.*, 2021). As opções de tratamento podem variar, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e diferentes combinações destes. (COPELLI C, MANFUSO A, CASSANO L, PEDERNESCHI N, TEWFIK K, PANSINI A, COCCHI R *et al.*, 2021) Tanto para o Inca, quanto para Copelli *et al.*, as taxas de sobrevida relatadas na literatura variam entre 95-100% para cânceres em estágio inicial e 37-67% para CCEs estágio III e IV 13,14% (CANCER) (COPELLI C, MANFUSO A, CASSANO L, PEDERNESCHI N, TEWFIK K, PANSINI A, COCCHI R *et al.*, 2021).

Pinto AC *et al.*, em uma revisão sistemática, com todas as limitações, sugeriu nos resultados que a taxa de transformação maligna foi dependente de fatores demográficos e tempo de seguimento, (PINTO AC, CARAMÊS J, FRANCISCO H, CHEN A, AZUL AM, MARQUES D *et al.*, 2020), dados que corroboram com os achados neste presente estudo onde obtivemos uma taxa de transformação de 12,05% totalizando 27 pacientes dos 224 analisados., dos quais 18 pacientes relataram ser tabagistas, 12 etilistas, 17 com grau de instrução primário, 22 pacientes eram do sexo masculino, 26 leucodermas, e 27 relataram ter profissão relacionada com exposição crônica aos raios UV, foram as variáveis mais prevalentes no índice de transformação maligna da QA (anexo, gráfico 2). Vieira et al., relata em seus estudos que pacientes diagnosticados precocemente, a taxa de cura pode chegar a 90%, com uma taxa de mortalidade ente 10 e 15% (VIEIRA RA, MINICUCCI EM, MARQUES ME, MARQUES AS., 2012).

Ainda Markopoulos *et al.*, sinaliza que uma das razões possíveis que o lábio tenha o epitélio mais fino, não tenha a cobertura de queratina mais espessa da pele, em populações brancas tem menos melanina, e tem menos secreções das glândulas sebáceas e sudoríparas.

Neste estudo constatamos que 96,4% dos pacientes eram leucodermas, dados que se espelham aos achados na literatura. No entanto, estas não são as únicas causas. A escolaridade também foi um dado relevante, onde notamos que 55,4% dos pacientes tinham apenas nível primário de instrução.

O tabagismo pode ter desempenhado um papel na ocorrência preferencial para o lado direito, pois a maioria dos 30 pacientes com história conhecida de tabagismo relataram que preferiam o lado direito para segurar o cigarro (MARKOPOULOS A, AALBANIDOU-FARMAKI E, KAYAVIS I , 2004). A Markopoulos *et al.*, destaca que a maioria dos pacientes analisados eram homens da quinta década de vida e trabalhavam expostos ao sol e tinham como hábito o tabagismo (MARKOPOULOS A, AALBANIDOU-FARMAKI E, KAYAVIS I , 2004). Os achados deste estudo nos mostraram que 51,4% eram tabagistas e 67,8% eram do sexo masculino e 5,4% da quinta década de vida. Esta constatação pode significar a importância dos dados demográficos analisados, corroborando com os dados encontrados na literatura.

A QA é uma DOPM com comportamento ainda incerto. No Brasil, que tem como principais atividades econômicas relacionadas a agricultura e também atividades ocupacionais com grande exposição crônicas ao sol, a incidência desse tipo de lesão é alta nas pessoas de pele clara e devem ser diagnosticadas precocemente para que os pacientes sejam orientados sobre os cuidados. Vale ressaltar que o tratamento oncológico pode deixar sequelas, dificuldade de abertura bucal, podendo haver necessidade de usar próteses de reconstruções faciais.

2.7 Considerações Finais

Verificamos através deste estudo a importância da prevenção e do diagnóstico precoce na estabilização da QA, evitando assim a transformação maligna da lesão, de modo que obtivemos um índice de transformação maligna da QA de 12,05% totalizando 27 pacientes de um total de 224 analisados. Clinicamente a QA se apresenta como ressecamento, áreas esbranquiçadas, ulcerações, e em alguns casos endurecimentos. Levamos em consideração o tempo de evolução que variou entre 1 e 20 anos, com média de 74 meses, mas com relatos de tempo de evolução de até 38 anos.

Com os dados obtidos neste estudo concluímos que a evolução da QA para CE está diretamente relacionada com os fatores etiológicos, como sexo, profissão, idade, etnia, hábitos nocivos como tabaco e álcool e presença de outros tumores e exposição crônica ao sol. Para os casos que evoluíram a CE o estadiamento foi T1N0M0 e T2N0M0.

Corroborando com os achados na literatura correlacionamos a evolução da QA com os fatores de risco, reconhecendo assim a importância da prevenção e diagnóstico precoce para evitar sua evolução, proporcionando desta forma uma sobrevida ao paciente. Reforçando a necessidade de políticas públicas para prevenção de lesões causadas pela radiação UV.

3. Anexos

3.1 Tabela 1 – Quadro de Coleta de Dados.

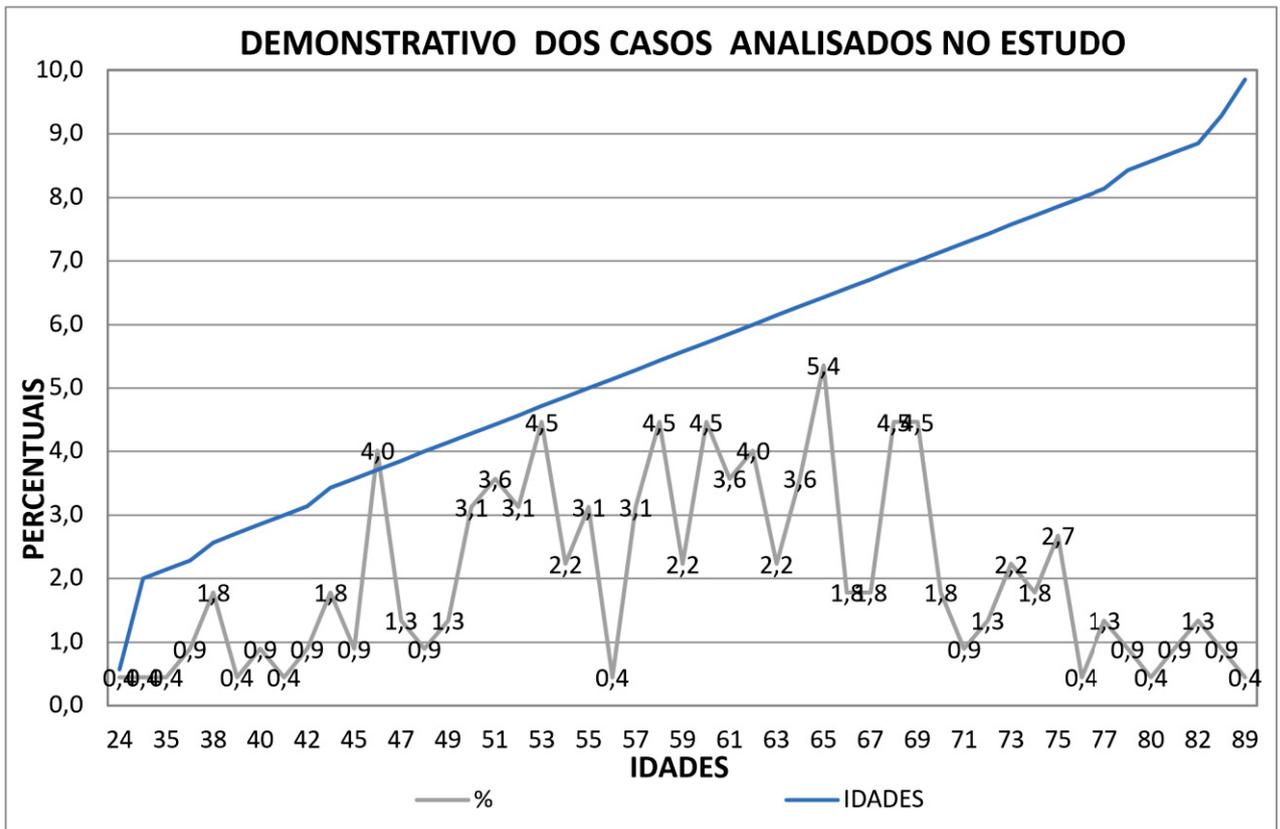
1) Número de prontuário	00000
2) Idade	
3) Sexo	
4) Cor da pele	
5) Escolaridade	
6) Procedência	
7) Profissão	
8) Renda mensal aproximada	
9) Outras comorbidades	
10) Tabagista (quantidade/frequência)	
11) Etilista (quantidade/frequência)	
12) Tipo de prevenção solar utilizada	
13) Histórico de câncer de pele	
14) Já fez outro tratamento no HEG	
15) Tempo de exposição solar (horas diárias de trabalho, quantos dias na semana está exposto)	
16) Tempo de trabalho	
17) Já fez biópsias (quantas)	
18) Resultado do primeiro AP	
19) Local da lesão	
20) Características da lesão	
21) Tamanho da lesão	
22) Tempo de evolução	
23) Data da malignização	
24) Estadiamento	
25) Qual tipo de tratamento realizado	
26) Recebeu informações sobre prevenção do câncer	

3.2 Tabela 2 – Resultados relevantes dos percentuais em função das variáveis.

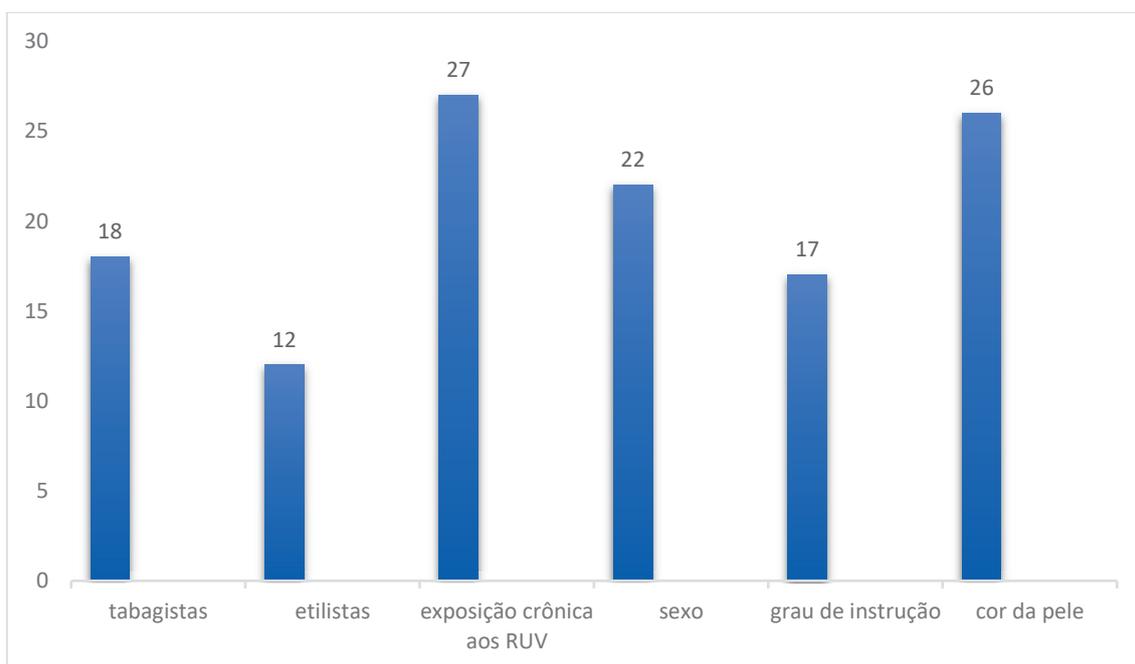
Variável	Descrição	N	% conhecidos	% totais
Sexo	Fem	72	32,1	32,1
	Masc	152	67,9	67,9
Tabaco	Sim	94	51,6	42,00
	Não	88	48,4	39,30
	Não informados	42		18,70
Etilismo	Sim	58	31,4	25,9
	Não	127	68,6	56,7
	Não informados	39		17,4
Proteção Solar	Sim	16	9,7	7,2
	Não	149	90,3	66,5
	Não informados	59		26,3
História de Câncer de Pele não melanoma	Sim	20	11,8	8,9
	Não	150	88,2	67,0
	Não informados	54		24,1
Risco ocupacional	Sim	170	88,1	75,9
	Não	23	11,9	10,3
	Não informados	31		13,8
Transformação Maligna		27		12,05

3.3

Gráfico 01. (demonstrando percentuais por idade)



3.4 Gráfico 02: Variáveis prevalentes dos 27 casos que sofreram transformação maligna.



4. REFERÊNCIAS

DANCYGER A, HEARD V, HUANG B, SULEY C, TANG D, ARIYAWARDANA A. *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. **Journal of investigative and clinical dentistry**, 9, n. 4, 2018 Nov 2018.

HOWARD A, AGRAWAL N, GOOI Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. **Hematology/oncology clinics of North America**, 35, n. 5, 2021 Oct 2021.

MARKOPOULOS A, ALBANIDOU-FARMAKI E, KAYAVIS I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. **Oral diseases**, 10, n. 4, 2004 Jul 2004.

VACILOVICCI A, UMGUREANU L, GRIGORE L, COJOCARU E, ŞENILĂ S. *et al.* Actinic Cheilitis - From Risk Factors to Therapy. **Frontiers in medicine**, 9, 02/15/2022 2022.

ABREU, M. A.; PIMENTEL, D. R. N.; SILVA, O. M.; BLACHMAN, I. T. *et al.* Carcinoma espinocelular do lábio: avaliação de fatores prognósticos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, 2004.

PINTO AC, CARAMÊS J, FRANCISCO H, CHEN A, AZUL AM, MARQUES D. *et al.* Malignant transformation rate of oral leukoplakia-systematic review. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, 129, n. 6, 2020 Jun 2020.

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

ARAÚJO, C. P.; BARROS, A. C.; LIMA, A. A. S. D.; AZEVEDO, R. A. D. *et al.* Estudo histológico e histoquímico da elastose solar em lesões de queilite actínica. <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4191/3067>, 2007-05 2007. Artigo de Periódico.

COPELLI C, MANFUSO A, CASSANO L, PEDERSNECHI N, TEWFIK K, PANSINI A, COCCHI R. *et al.* Recurrent squamous cell carcinoma of the lower lip: salvage surgery outcome. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, 59, n. 8, 2021 Oct 2021.

CANCER, I. N. D. **Câncer de boca - Versão para Profissionais de Saúde**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca/profissional-de-saude>. Acesso em: 13/12/2018.

CINTRA, J. S.; TORRES, S. C. M.; SILVA, M. B. F.; JÚNIOR, M. *et al.* Queilite actínica: estudo epidemiológico entre trabalhadores rurais do município de Piracaia-SP. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, 67, n. 2, p. 118-121, 2013.

D'ANDREA, F.; COLLELA, G.; BRONGO, S.; TARTARO, G. *et al.* Lip carcinoma. Various therapeutic options. **Minerva chirurgica**, 53, n. 7-8, p. 645-650, 1998.

De VISSCHER, J. G.; VAN DER WAAL, I. Etiology of cancer of the lip. A review. **Int J Oral Maxillofac Surg**, 27, n. 3, p. 199-203, Jun 1998.

TRAGER MH, FARMER K, ULRICH C, BASSET-SEGUIN N, HERMS F, GESKIM LJ. *et al.* Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, 35, n. 4, 2021 Apr 2021.

LINGEN MW, KALMAR JR, KARRISON T, SPEIGHT MP. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. **Oral oncology**, 44, n. 1, 2008 Jan 2008.

POITVIN NA, RODRIGUES MS, WEIGERT KL, MACEDO CLR, DOS SANTOS RB. *et al.* Actinic cheilitis: proposition and reproducibility of a clinical criterion. **BDJ open**, 3, 08/04/2017 2017.

NEVILLE, B. **Patologia oral e maxilofacial**. Elsevier Brasil, 2016. 8535279008.

VARELA-CENTELLES P, GONZALES-MOLES MÁ, SEOANE-ROMERO J, LEIRA-FEIJOO Y, TAKKOUCHE B, SEOANE-ROMERO JM. *et al.* Immunohistochemical analysis of epithelium adjacent to lip cancer: A meta-analysis. **Oral diseases**, 28, n. 1, 2022 Jan 2022.

PEREA-MILLA LÓPEZ, E.; MIÑARRO-DEL MORAL, R. M.; MARTÍNEZ-GARCÍA, C.; ZANETTI, R. *et al.* Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. **Br J Cancer**, 88, n. 11, p. 1702-1707, Jun 02 2003.

PERES, G. L.; HERNANDES, A. C. P.; ARMELIN, A. M. L.; TOMO, S. *et al.* P o45 - Carcinoma epidermóide em lábio inferior com prognóstico favorável. <https://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI>, 2018-01-17 2018. Ciências Básicas.

MARTINS-FILHO, PRS, Da SILVA, LCF, & Piva, MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. **International journal of dermatology**, 50, n. 9, 2011 Sep 2011.

PRADO, B. N.; PASSARELLI, D. H. C. Uma nova visão sobre prevenção do câncer bucal no consultório odontológico. **Revista de odontologia da universidade cidade de São Paulo**, 21, n. 1, p. 79-85, 2017.

VIEIRA, RA, MINICUCCI, EM, MARQUES, ME, MARQUES, AS. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. **Anais brasileiros de dermatologia**, 87, n. 1, 2012 Jan-Feb 2012.

RIBEIRO, I. L. A.; MEDEIROS, J. J. D.; RODRIGUES, L. V.; VALENÇA, A. M. G. *et al.* Factors associated with lip and oral cavity cancer. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 18, p. 618-629, 2015.

WARNAKULASURIYA S, KUJAN O, AGUIRRE-URIZAR JM, BAGAN JV, GONZÁLEZ-MOLES MÁ, KERR AR, LODI G, MELLO FW, MONTEIRO L, OGDEN GR, SLOAN P, JOHNSON NW. *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**, 27, n. 8, 2021 Nov 2021.

SILVEIRA, É. J. D. D.; FERREIRA B. N. C.; [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-5429-0136](https://orcid.org/0000-0001-5429-0136); [HTTP://LATTES.CNPQ.BR/8860960814429773](http://lattes.cnpq.br/8860960814429773) *et al.* Análise da evolução dos pacientes diagnosticados com câncer de boca no serviço de estomatologia da universidade federal do rio grande do norte nos últimos 10 anos: estudo retrospectivo. 2022-12-06 2022. bachelorThesis.