

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/03/2028.



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Gustavo Montini Chammas

**Prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas ao diagnóstico de queilite actínica
– estudo retrospectivo de 20 anos**

Araraquara

2026



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



Gustavo Montini Chammas

**Prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas ao diagnóstico de queilite actínica
– estudo retrospectivo de 20 anos**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

Araraquara

2026

C448p Chammas, Gustavo Montini
Prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas
ao diagnóstico de queilite actínica : estudo retrospectivo
de 20 anos / Gustavo Montini Chammas. -- Araraquara,
2026
62 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Orientador: Cleverton Roberto Andrade

1. Lesões pré-cancerosas. 2. Diagnóstico bucal. 3.
Neoplasias bucais. 4. Ceratose actínica. I. Título.

Gustavo Montini Chammas

**Prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas ao diagnóstico de queilite actínica
– estudo retrospectivo de 20 anos**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas

Presidente e orientador: Prof. Dr. Cleverton Roberto de Andrade

2º Examinador: Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

3º Examinador: Dra. Rose Mara Ortega

Araraquara, 03 de março de 2026.

DADOS CURRICULARES

Gustavo Montini Chammas

NASCIMENTO: 04/12/1997

FILIAÇÃO: Marcio Andrade Chammas e Elen Aparecida Montini Chammas

2018/2023: Bacharelado em Odontologia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara (FOAr).

2022/2022: Formação em Cirurgia Bucal pela Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia (FAEPO).

2024/atual: Pós-graduação em Ciências Odontológicas, área de Diagnóstico e Cirurgia pela Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara (FOAr).

Dedico este trabalho à minha mãe, Elen Aparecida Montini Chammas, e ao meu irmão, Thiago Montini Chammas, pelo apoio incondicional ao longo de todo o trajeto e por serem os principais alicerces da minha vida, fundamentais para a conclusão deste objetivo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, por sempre ser fonte de renovação de forças, apoio e incentivo em todos os momentos, tornando possível a conclusão desta etapa tão significativa.

Ao Professor Doutor Cleverton Roberto de Andrade, pela orientação dedicada, pelos ensinamentos e pelos valiosos conselhos ao longo de todo o desenvolvimento desta pesquisa, contribuindo de forma essencial para minha formação acadêmica e profissional.

A todos os professores, colegas de curso, residentes e demais funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Araraquara, em especial ao Serviço de Medicina Bucal e às professoras Elaine Maria Sgavioli Massucato, Claudia Maria Navarro e Andreia Bufalino, por todo o espaço de aprendizado, pela convivência e pelos ensinamentos compartilhados.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) e ao Programa de Pós-Graduação, por todo o suporte acadêmico necessário à realização deste trabalho.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) por sua contribuição fundamental na formação acadêmica e científica no Brasil, através da produção e disseminação de conhecimento gratuito e de qualidade.

Chammas GM. Prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas ao diagnóstico de queilite actínica – estudo retrospectivo de 20 anos [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

Resumo

A queilite actínica (QA) é uma das principais desordens potencialmente malignas orais, associada à exposição crônica à radiação ultravioleta, sendo considerada lesão precursora do carcinoma espinocelular de lábio. Apesar disso, há escassez de dados sobre a ocorrência de lesões malignas já presentes no momento do diagnóstico e ao longo do acompanhamento clínico. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de lesões malignas síncronas e assíncronas no diagnóstico de queilite actínica, bem como analisar fatores clínico-demográficos associados. Trata-se de um estudo retrospectivo realizado a partir da análise de prontuários de pacientes diagnosticados com QA e acompanhados no Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), no período de 2000 a 2019. Foram coletados dados demográficos, clínicos, histopatológicos e de seguimento, submetidos a análises estatísticas apropriadas. Foram avaliados 1.206 prontuários de pacientes com diagnóstico clínico de QA, dos quais 185 foram submetidos à biópsia. Entre os casos biopsiados, observou-se confirmação histopatológica de QA em 62,3%, enquanto uma proporção relevante apresentou lesões malignas síncronas ao diagnóstico ou sinais histológicos de malignidade sem confirmação de QA. Durante o acompanhamento, também foram identificados casos de malignidade assíncrona. A indicação da biópsia esteve associada principalmente ao sexo masculino, à exposição solar e a hábitos de risco. Conclui-se que a queilite actínica apresenta risco significativo de associação com lesões malignas tanto no momento do diagnóstico quanto ao longo do seguimento, reforçando a necessidade de acompanhamento clínico contínuo e criterioso desses pacientes.

Palavras-chave: Lesões pré-cancerosas; Diagnóstico bucal; Neoplasias bucais; Ceratose actínica.

Chammas GM. Prevalence of synchronous and asynchronous malignant lesions in the diagnosis of actinic cheilitis - a 20-year retrospective study [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2026.

ABSTRACT

Actinic cheilitis (AC) is one of the main potentially malignant oral disorders, associated with chronic exposure to ultraviolet radiation, and is considered a precursor lesion of squamous cell carcinoma of the lip. Despite this, there is a lack of data on the occurrence of malignant lesions already present at the time of diagnosis and during clinical follow-up. The objective of this study was to determine the prevalence of synchronous and asynchronous malignant lesions at the time of actinic cheilitis diagnosis, as well as to analyze associated clinical and demographic factors. This is a retrospective study based on the analysis of medical records of patients diagnosed with AL and followed up at the Oral Medicine Service of the Araraquara School of Dentistry (UNESP) from 2000 to 2019. Demographic, clinical, histopathological, and follow-up data were collected and subjected to appropriate statistical analyses. A total of 1,206 medical records of patients with a clinical diagnosis of AC were evaluated, of whom 185 underwent biopsy. Among the biopsied cases, histopathological confirmation of AC was observed in 62.3%, while a significant proportion presented malignant lesions concurrent with the diagnosis or histological signs of malignancy without confirmation of AC. During follow-up, cases of asynchronous malignancy were also identified. The indication for biopsy was primarily associated with male gender, sun exposure, and risky habits. It is concluded that actinic cheilitis carries a significant risk of being associated with malignant lesions both at the time of diagnosis and during follow-up, underscoring the need for continuous and careful clinical monitoring of these patients.

Keywords: Precancerous conditions; Diagnosis, oral; Mouth neoplasms; Keratosis, actinic.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 PROPOSIÇÃO.....	13
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3.1 Fatores de Risco e Prevenção.....	14
3.2 Aspectos Clínicos.....	15
3.3 Processo Diagnóstico.....	16
3.4 Transformação Maligna.....	17
3.5 Análise Microscópica.....	17
3.6 Tratamentos.....	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	20
4.1 População do Estudo e Protocolo Diagnóstico.....	20
4.2 Comitê de Ética.....	21
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	21
4.4 Coleta de Dados.....	21
4.5 Análise Estatística dos Dados.....	24
4.5.1 Teste do qui-quadrado de Pearson.....	24
4.5.2 Teste exato de Fisher.....	25
4.5.3 Teste t de student para amostras independentes.....	25
4.5.4 Regressão logística.....	25
4.5.5 Curva ROC (Receive Operator Characteristic).....	26
4.5.6 Probabilidade de significância (p).....	27
4.6 Definições dos Desfechos.....	27

5 RESULTADOS.....	28
5.1 Análise dos Resultados.....	28
5.1.1 Caracterização dos pacientes.....	28
5.1.2 Avaliação comparativa entre pacientes com e sem biópsia.....	29
5.1.3 Avaliação comparativa entre pacientes com resultado histológico positivo para QA e pacientes com resultado histológico negativo para QA com sinais de malignidade.....	33
5.2 Apresentação dos Resultados.....	38
5.2.1 Resultados descritivos da amostra.....	38
5.2.2 Resultados da avaliação comparativa entre pacientes com e sem biópsia.....	40
5.2.3 Avaliação comparativa entre pacientes resultado histológico positivo para QA e pacientes com resultado histológico negativo para QA com sinais de malignidade.....	44
5.2.4 Avaliação dos graus de displasia e presença de câncer em pacientes biopsiados.....	47
5.2.5 Associação entre os sinais clínicos e o resultado histopatológico.....	48
6 DISCUSSÃO.....	51
7 CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma das principais desordens potencialmente malignas orais (DPMOs) e acomete a semimucosa do lábio inferior. A exposição crônica à radiação ultravioleta (UV) é descrita como o principal fator de risco associado ao desenvolvimento da QA. As características clínicas mais marcantes incluem ressecamento labial, perda de delimitação entre semimucosa e pele, descamação e atrofia¹. Sua prevalência aumenta com o grau de exposição solar crônica (insolação), sendo mais frequente em regiões tropicais, principalmente entre trabalhadores rurais e de rua². Ainda considerando a exposição solar, ocupações ao ar livre estão associadas a QA³. Além disso, homens com mais de 45 anos de idade e de pele clara são mais afetados. O aparecimento de úlceras que não cicatrizam, nódulos endurecidos e áreas brancas entremeadas por pontos ou regiões avermelhadas e ulceradas são os principais sinais clínicos sugestivos de malignidade³. A presença de crostas, úlceras e áreas eritematosas foram significativamente associadas ao carcinoma labial¹.

Especificamente em relação ao potencial de malignização, hábitos como o fumo, consumo de álcool, dieta inadequada, predisposição genética e baixo nível socioeconômico foram considerados importantes para a transformação maligna^{4,5}. Além disso, mais recentemente, em 2013, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou a hidroclorotiazida (HCT) como possível carcinógeno humano, o que levou Pottergard et al.⁶ (2017) a relatarem a associação entre o uso desse diurético fotossensibilizante e o aumento substancial do risco de CEC de lábio^{6,7}. Mello et al.² (2019) relataram maior prevalência do hábito de fumar tabaco em pacientes diagnosticados com CEC, em comparação com aqueles com queilite actínica (QA) apenas, sugerindo o tabagismo como fator secundário relevante no desenvolvimento de CEC. O mesmo estudo ainda menciona casos de CEC desenvolvidos no local de apoio do cigarro.

Com relação à taxa de transformação maligna da QA, Markopoulos et al.⁸ (2004) acompanharam 65 pacientes com QA entre os anos de 1993 e 2003. Os autores descreveram 11 casos de transformação maligna, dos quais, 9 foram síncronos a QA e 2 casos demonstraram transformação maligna em 2,4 e 2,8 anos. Dos casos que fizeram diagnóstico de CEC, 6 apresentaram lesão erosiva, 3 apresentaram lesão mosqueada e 2 apresentaram lesão branca. Dessa forma, Dancyger et al.⁹ (2018) descreveram em sua revisão sistemática uma taxa de transformação maligna da QA de 3,07%, derivada especificamente do artigo de Markopoulos

et al.⁸ (2004) que atendeu aos critérios ideais para análise de potencial de transformação maligna⁸.

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais comum³ representando cerca de 95% dos cânceres de lábio inferior, frequentemente identificado em QA prévia¹⁰. O CEC origina-se das células escamosas do epitélio e corresponde a 90% das neoplasias malignas orais. A taxa de sobrevida em cinco anos para o paciente com CEC oral é de 50%, mas nos lábios, esse índice ultrapassa 90%.

O diagnóstico de áreas potencialmente malignas e malignas síncronas ou assíncronas ao ato do diagnóstico da QA é realizado por meio de biópsia incisional. Considerando a escassez de dados específicos sobre QA, estudos em outras regiões da cavidade bucal subsidiam o raciocínio para a escolha de regiões de biópsia. Speight et al.¹¹ (2018) apresentaram um quadro de risco de transformação maligna conforme o tipo clínico, classificando a leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) e eritroleucoplasia como de alto risco; a leucoplasia não homogênea verrucosa como de risco intermediário; e a leucoplasia homogênea como de baixo risco. Nesse contexto, Speight et al.¹¹ (2018) relataram que os únicos fatores de prognóstico significativos foram o tamanho e o tipo da lesão (homogênea versus não homogênea), não havendo diferença significativa quanto à localização.

Nesse contexto, convém discutir o termo “leucoplasia”, que abrange diferentes variantes clínicas e definições, muitas vezes complexas ou confusas. Algumas lesões são descritas como uniformemente brancas ou em forma de placa, com superfície plana ou enrugada, podendo conter fendas ou fissuras finas ("leucoplasia homogênea"), enquanto outras são "não homogêneas". As lesões não homogêneas podem ter várias descrições clínicas, como: nodular ou verrucoso. De outra parte, podem conter áreas vermelhas ou ser salpicadas. As lesões salpicadas podem também ser designadas por "eritroleucoplasia", mas tal termo não deve ser confundido com o termo eritroplasia que é uniformemente vermelha¹¹.

A revisão sistemática realizada por Warnakulasuriya e Ariyawardana¹² (2016) apresentou dados específicos de transformação maligna de 3% para lesões homogêneas e 14,5% para lesões não homogêneas, evidenciando que, embora menos agressivas, as lesões homogêneas também possuem potencial significativo de transformação maligna. Por outro lado, um dos maiores estudos realizados (670 pacientes, com 30 anos de acompanhamento) demonstrou que nenhuma lesão homogênea simples progrediu para câncer, enquanto as lesões verrucosas apresentaram 4,6% e as erosivas 28% de taxa de transformação maligna¹³.

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o grau de displasia epitelial com base no distúrbio arquitetônico e na atipia citológica, categorizando-a em leve, moderada ou grave. A displasia leve (grau I) caracteriza-se pela proliferação de células basais atípicas ou imaturas acima da região parabasal, não estendendo além do terço inferior do epitélio. A displasia moderada (grau II) envolve proliferação de células atípicas até o terço médio, enquanto a displasia grave (grau III) alcança o terço superior do epitélio¹⁴. Carneiro et al.¹ (2023) desenvolveram uma revisão sistemática com meta-análise que apontou prevalências de 34,2% para displasia leve, 27,5% para displasia moderada e 14,9% para displasia grave, além de taxa de transformação maligna de 14% nessas lesões, além da taxa de transformação maligna apontar 14%. O mesmo estudo demonstrou que acantose epitelial e elastose solar no tecido conjuntivo estão significativamente presentes tanto na QA como no carcinoma espinocelular de lábio ($p=0,223$ e $0,286$, respectivamente).

Seoane et al.¹⁵ (2021) elaboraram um consenso sobre QA, enfatizando a importância do acompanhamento frequente dos casos, independentemente do tratamento adotado, além da fotoproteção rigorosa, especialmente em pacientes de alto risco. O estudo também reforça que a QA é um termo clínico, mas que a escolha do tratamento não deve se basear exclusivamente nos achados clínicos. Além disso, por se tratar de uma lesão multifocal e não homogênea, não se deve considerar que os achados presentes em uma biópsia incisional isolada possam representar todo o quadro. Contudo, em casos de displasia severa, tratamentos cirúrgicos devem ser priorizados, como a cirurgia de vermelhectomia, que ainda permite uma análise histológica seriada do lábio afetado.

Outro aspecto relevante é que áreas sem alterações clínicas aparentes podem conter alterações malignas diagnosticáveis apenas pela histopatologia. Da mesma forma, lesões sem displasia prévia podem evoluir para CEC, enquanto algumas DPMOs podem não sofrer transformação e até regredir¹⁶. Assim, conhecer a história clínica da lesão, realizar exame clínico detalhado e acompanhamento frequente são medidas tão importantes quanto a biópsia^{3,11}.

Dessa forma, a literatura concentra-se predominantemente nas taxas globais de transformação maligna, enquanto se observa escassez de dados que abordem a temporalidade do desenvolvimento das malignidades associadas, especialmente quanto à distinção entre síncronas e assíncronas, o que impacta diretamente a definição da conduta clínica, a indicação de procedimentos diagnósticos e as estratégias de seguimento dos pacientes.

7 CONCLUSÃO

A análise dos pacientes diagnosticados com queilite actínica e acompanhados pelo Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2019, demonstrou que os casos com sinais clínicos sugestivos de malignidade e indicativos à realização de biópsia apresentaram predomínio de indivíduos de idade avançada (mediana de 57 anos), do sexo masculino (78,4%) e com declaração autorreferida de exposição solar ocupacional. Entre os fatores coadjuvantes para o desenvolvimento dessa desordem potencialmente maligna oral, o tabagismo mostrou-se relevante, com destaque para pacientes com histórico pregresso. Nos casos confirmados histopatologicamente como queilite actínica, observou-se maior frequência de displasia moderada (28,1%), seguida pela ausência de displasia (26,3%) e displasia leve (22,8%), além da identificação de carcinoma espinocelular em 18,4% dos exames. A associação entre os achados clínicos e histológicos evidenciou maior relação da leucoplasia com displasias leve (26,9%) e moderada (30,8%), bem como da úlcera com a presença de carcinoma espinocelular (60%). A prevalência estimada de processos displásicos e câncer no momento do diagnóstico clínico de queilite actínica foi de 46,5%.

Tal análise retrospectiva de duas décadas de atendimentos demonstrou que a queilite actínica mantém elevada relevância clínica, com expressivo potencial de malignização ou associação concomitante ao câncer de lábio, evidenciado pela prevalência de alterações displásicas e malignas síncronas ou assíncronas ao diagnóstico clínico, reforçando a necessidade de avaliação e acompanhamento rigorosos. Fatores comportamentais e ocupacionais, como exposição solar crônica, tabagismo e consumo de álcool, influenciaram significativamente a indicação de biópsia e o perfil histopatológico, destacando a sinergia entre radiação ultravioleta e agentes carcinogênicos químicos.

A maior proporção de homens entre os pacientes biopsiados e entre aqueles com sinais clínicos sugestivos de malignidade reflete desigualdades ocupacionais relacionadas à exposição solar. Embora doenças sistêmicas e a maioria dos medicamentos não tenham apresentado associação com a positividade histopatológica, a presença de úlcera, leucoplasia e alterações clínicas mais exuberantes esteve fortemente relacionada a graus mais avançados de dano epitelial, sendo observada elevada taxa de malignidade síncrona entre os casos com confirmação histopatológica de QA. Apesar das limitações do delineamento retrospectivo e das

variações nos registros clínicos, os achados contribuem para o aprimoramento dos critérios de risco clínico e dos protocolos de manejo, enfatizando a importância da fotoproteção, da redução de hábitos nocivos e da vigilância sistemática.

REFERÊNCIAS

1. Carneiro MC, Quenta-Huayhua MG, Peralta-Mamani M, Honório HM, Santos PSDS, Rubira-Bullen IRF et al. Clinicopathological analysis of actinic cheilitis: a systematic review with meta-analyses. *Head Neck Pathol.* 2023; 17(3): 708-21.
2. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ER. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: literature review and new data from Brazil. *J Clin Exp Dent.* 2019; 11(1): e62-e9.
3. Vasilovici A, Ungureanu L, Grigore L, Cojocaru E, Şenilă S. Actinic cheilitis - from risk factors to therapy. *Front Med (Lausanne).* 2022; 15(9): 805425.
4. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(3): 498-503
5. Fontes A, de Sousa SM, dos Santos E, Martins MT. The severity of epithelial dysplasia is associated with loss of maspin expression in actinic cheilitis. *J Cutan Pathol.* 2009; 36(11): 1151-6.
6. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med.* 2017; 282(4): 322-31.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some drugs and herbal products. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2016; 108: 7-419.
8. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis.* 2004; 10(4): 212-6.
9. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: a systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent.* 2018; 9(4): e12343.
10. Bakirtzi K, Papadimitriou I, Andreadis D, Sotiriou E. Treatment options and post-treatment malignant transformation rate of actinic cheilitis: a systematic review. *Cancers (Basel).* 2021; 13(13): 3354.
11. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(6): 612-27.
12. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45(3): 155-66.
13. Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg.* 1977; 5(1): 69-75.
14. Bouquot JE, Speight PM, Farthing PM. Epithelial dysplasia of the oral mucosa: diagnostic problems and prognostic features. *Current Diagnostic Pathology,* 2006; 12(1): 11–21.

15. Seoane J, Warnakulasuriya S, Bagán JV, Aguirre-Urizar JM, López-Jornet P, Hernández-Vallejo G et al. Assembling a consensus on actinic cheilitis: a Delphi study. *J Oral Pathol Med.* 2021; 50(10): 962-70.
16. Al-Fartwsi M, Petzold A, Steeb T, Djawher LA, Wessely A, Leppert A et al. Actinic cheilitis: a systematic review and meta-analysis of interventions, treatment outcomes, and adverse events. *biomedicines.* 2025; 13(8): 1896.
17. Faria MHD, Silva LMAC, Mafra RP, Santos MMD, Soares SCM, Moura JMBO. Actinic cheilitis in rural workers: prevalence and associated factors. *Einstein (Sao Paulo).* 2022; 20: eAO6862.
18. Santana T, Matuck B, Tenório JR, Braga MM. Can immunohistochemical biomarkers distinguish epithelial dysplasia degrees in actinic cheilitis? A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(1): e106-e16.
19. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguin N, Herms F, Geskin LJ et al. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35(4): 815-23.
20. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2019; 23(5): 2041-2053.
21. Goutos I, Yousif AH, Ogawa R. W-plasty in scar revision: geometrical considerations and suggestions for site-specific design modifications. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019; 7(4): e2179.
22. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980; 8(1): 1-26.
23. Everitt. B.S. *The Analysis of Contingency Tables.* London: Chapman and Hall. 1989. 128 p.
24. Johnson, R & Bhattacharyya, G. *Statistics Principles and Methods.* New York: John Wiley & Sons; 1986.
25. Hosmer. D.W. & Lemeshow. S. *Applied Logistic Regression.* New York: Wiley & Sons; 1979.
26. Agresti, A. *Categorical Data Analysis.* 2nd ed. New York: Wiley-Interscience; 2002.
27. Instituto Nacional De Câncer (INCA). *Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.* Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
28. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7(8): 599-612.

29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2010; 96: 3-1383.