



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

JORGE MARCOS DA CRUZ VIEIRA DE ALMEIDA

**QUEILITES ACTÍNICAS - ESTUDO RETROSPECTIVO DE
CASOS CIRÚRGICOS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU DE 2007 À
2017**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Cirurgia e Medicina
Translacional.

Orientador(a): Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo.
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Eliana Maria Minicucci

**Botucatu
2021**

JORGE MARCOS DA CRUZ VIEIRA DE
ALMEIDA

QUEILITES ACTÍNICAS - ESTUDO
RETROSPECTIVO DE CASOS CIRÚRGICOS
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU
DE 2007 À 2017

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre
em Cirurgia e Medicina
Translacional

Orientador (a): Prof. Titular Dr. Antônio José Maria Cataneo
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Eliana Maria Minicucci

Botucatu
2021

A447q

Almeida, Jorge Marcos da Cruz Vieira de

Queilites Actínicas - Estudo retrospectivo de casos cirúrgicos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu de 2007 à 2017 / Jorge Marcos da Cruz Vieira de Almeida. -- Botucatu, 2021
34 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Antonio José Maria Cataneo

Coorientadora: Eliana Maria Minicucci

1. Queilite Actínica. 2. Vermelhonectomia. 3. Carcinoma de células escamosas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedicatória. . .

- Aos meus pacientes, que são o motivo pelo qual eu trabalho diariamente para me tornar um profissional melhor e mais aperfeiçoado.
- À Dra Eliane Maria Minicucci, por sua colaboração com este trabalho.
- Ao Professor Antônio José Maria Cataneo por ter aceitado prontamente me orientar.
- À minha família por me acolher e me amparar nos momentos mais difíceis deste caminho,

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Não posso deixar de agradecer a esta universidade por ser um espaço que privilegia o conhecimento e onde todas as ideias são bem recebidas. Gostaria de deixar um agradecimento especial a secretária de pós-graduação Sra. Márcia Fonseca Piagentini, sempre disposta a colaborar, foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Deixo também um agradecimento aos meus professores, pois, sem eles este trabalho não teria sido possível.

Eu me considero uma pessoa e profissional da saúde privilegiado, os exemplos que observei me permitiram entender o que significa ser um cirurgião, estar a disposição da ciência, e para quem e porquê eu exerço este ofício.

“A natureza parece quase incapaz de produzir
doenças que não sejam curtas. Mas a medicina
encarrega-se da arte de prolongá-las.”

Marcel Proust

Resumo

A Queilite Actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna, localizada principalmente no vermelhão do lábio inferior, com potencial de evolução para Carcinoma de Células Escamosas (CEC). O objetivo deste estudo foi mostrar a casuística de QA submetida a biópsia e vermelhonectomia, seu perfil patológico clínico e associação com o grau de displasia. Métodos: Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2017 foram levantados os casos de QA submetidos a cirurgia no Ambulatório de Estomatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp. Resultados: Foram realizadas 291 intervenções cirúrgicas de QA, as quais foram submetidas à avaliação anatomopatológica; sendo 235 (80,8%) do sexo masculino e 56 (19,2%) do feminino, com média de idade de 61,4 anos. Em 100% dos casos a localização das QAs foram no lábio inferior; e em relação as características clínicas foram observadas lesões brancas (48,50%), úlceras (18,40%), áreas atróficas ou hiperplásicas (6,6%) e não havia informação nos prontuários (26,5%). A média anual de QA submetidas à cirurgia foram de 26 casos por ano, sendo maior índice em 2007 e 2011, com queda em 2009 e 2015. O exame anatomopatológico dos 291 casos selecionados, 179 (61,5%) submetidas a biópsia e 112 (38,5%) a vermelhonectomia, mostraram: 144 (49,5%) casos displasia leve(DL), 78 (26,8%) displasia moderada(DM), 43 (14,8%) carcinoma in situ (CS), 22 (7,6%) casos de carcinoma espino celular e 4 (1,4%) sem displasia(SD). Conclusão: Houve discordância do diagnóstico clínico com o histopatológico em 7,2% dos casos. A conduta terapêutica adotada mostrou-se eficaz para que não houvesse malignização. Os dados epidemiológicos e etiológicos levantados estão de acordo com a literatura.

Palavras-chave: Queilite Actínica. Carcinoma de Células Escamosas. Vermelhonectomia.

Abstract

Actinic Cheilitis (AC) is a potentially malignant disorder, located mainly in the lower lip, is a precursor of squamous cell carcinoma (SCC). The aim of this study was to show the casuística of AC treated by biopsy and vermilionectomy, their clinical pathologic profile and association with the degree of dysplasia. Methods: between January 2007 and December 2017, cases of AC undergoing surgery at the Outpatient Clinic of Stomatology, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine of Botucatu-Unesp, were surveyed. Clinical and pathologic profile and association with the degree of dysplasia of AC were evaluated. Results: 291 AC surgical interventions were performed, which were submitted to anatomopathological evaluation; 235 (80.8%) were male and 56 (19.2%) were female, with a mean age of 61.4 years. All the cases of AC were localized in the lower lip. In the clinical exam were observed white lesions (48.50%), ulcers (18.40%), atrophic or hyperplastic areas (6.6%), and in 26.5% there was no information in the medical records. The annual average of AC undergoing surgery was 26 cases per year with the highest rate in 2007 and 2011, with a decrease in 2009 and 2015. The anatomopathological examination of the 291 selected cases, 179 (61.5%) underwent biopsy and 112 (38.5%) vermilionectomy, showed: 144 (49.5%) mild dysplasia, 78 (26.8%) moderate dysplasia, 43 (14.8%) carcinoma in situ, 4 (1.4%) without dysplasia and 22 (7.6%) squamous cell carcinoma. Conclusion: There was disagreement between clinical and histopathological diagnosis in 7.2% of cases. Therapeutic approach adopted is effective so that there is no malignancy. The epidemiological and etiological data collected are in accordance with the literature.

Keywords: Actinic Cheilitis. Squamous Cell Carcinoma. Vermilionectomy.

Lista de ilustrações

Figura 1 - Características clínicas das queilites actínicas. A - edema. B - descamação. C - leucoplásia. D - perda do vermelhão do lábio. E - úlcera.	12
Figura 2 - Sequência cirúrgica da vermelhnectomia. A - marcação. B - incisão. C - vermelhão removido. D - sutura. E - 7 dias pos operatório	15
Figura 3 – Gráfico 1: Total de casos de QA submetidos a cirurgia no período de janeiro de 2007 à dezembro de 2017.....	19
Figura 4 - Gráfico 2: Diagnóstico anatomopatológico do total de casos de QA submetidos a intervenção cirúrgica.	20
Figura 5 - Gráfico 3: Diagnóstico histopatológico das biópsias incisoriais.....	21
Figura 6 - Gráfico 4: Diagnóstico histopatológico das vermelhnectomias	21

Lista de abreviaturas e siglas

CEC	Carcinoma espinocelular
DG	Displasia grave
DL	Displasia leve
DM	Displasia moderada
HCFMB	Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
MCR	Microscopia confocal de reflectância
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDT	Terapia Fotodinâmica
QA	Queilite actínica
SD	Sem displasia
SUS	Sistema Único de Saúde
UBS	Unidade Básica de Saúde
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta do tipo B

Sumário

1	Introdução	10
2	Revisão da Literatura.....	11
3	Objetivos.....	16
4	Metodologia.....	17
4.1	Considerações éticas	17
4.2	Materiais e Método.....	17
4.2.1	Crítério de inclusão	17
4.2.2	Crítério de exclusão	17
4.2.3	Variáveis analisadas	17
4.2.4	Crítérios para indicação de biópsia incisional ou vermelhnectomia:	18
4.2.5	Diagnóstico clínico	18
4.2.6	Diagnóstico histopatológico	18
5	Resultados.....	19
6	Discussão	23
7	Conclusão	26
8	Referências Bibliográficas.....	27

1 Introdução

A queilite actínica (QA), também denominada de queilose solar, é classificada como uma desordem potencialmente maligna, que consiste num grupo de condições que afetam a mucosa oral e aumentam risco de malignização; portanto, é conhecida como uma lesão precursora do carcinoma espinocelular (CEC).¹⁻⁴

A QA é um processo inflamatório crônico que afeta principalmente os lábios inferiores em 95% dos casos, sendo causado pela exposição crônica às radiações solares ou à radiação ultravioleta artificial. Afeta principalmente homens de pele clara com histórico de exposição solar crônica, particularmente de origem ocupacional, podendo ocorrer em qualquer idade. No entanto, as alterações clínicas são frequentemente observadas a partir da 5.ª década, visto que os danos causados pela radiação solar mostram-se cumulativos com o passar dos anos.⁵⁻⁷

O principal fator etiológico é a exposição solar crônica, que quando associado a outros fatores carcinogênicos, entre eles o tabagismo, aumentam a probabilidade de malignização.⁸

Existem três padrões de exposição solar: o intermitente, que acomete principalmente trabalhadores de áreas cobertas, não adaptados ao sol e praticantes de atividades de recreação; o crônico, que acomete trabalhadores expostos ao meio ambiente que se submetem a exposição solar de forma contínua; e o padrão cumulativo, que engloba tanto a exposição intermitente quanto a crônica.^{9;10}

Os raios UVB, os mais importantes na etiologia da QA, são considerados os responsáveis primários na indução de alterações no lábio inferior por serem intensamente absorvidos pelos ácidos nucleicos.¹¹ A maior parte dos danos é causada por alterações que impedem a transcrição da informação genética para o RNAm, bloqueando o mecanismo de duplicação do DNA, o que leva a diminuição da atividade mitótica, atrofia do epitélio e redução da capacidade fotoprotetora do lábio.⁴

Em países tropicais, como o Brasil, com forte setor agropecuário em que trabalhadores rurais se expõem a luz solar de maneira prolongada, a QA passa a se destacar como a principal causa de câncer de lábio.^{5;7;12;13;14}

Várias terapêuticas tem sido instituídas para o tratamento da QA, porém os estudos ainda não estabeleceram quais técnicas apresentam melhores resultados, em relação principalmente a recidiva e morbidade.

2 Revisão da Literatura

2.1 Características clínicas e histopatológicas da QA:

Clinicamente, a QA é caracterizada por ressecamento, fissuras, áreas atróficas, eritematosas e / ou leucoplásicas que podem evoluir com a perda da nitidez do contorno labial, atrofia da borda do vermelhão do lábio e escurecimento da interface vermelhão do lábio/pele da face, podendo ocorrer também ulceração focal crônica em um ou mais locais.^{3;4}(Figura 1)

As lesões brancas são a forma mais frequente de QA e a mais comum das alterações que precede o carcinoma espinocelular (CEC), é definida como placa branca de risco questionável, excluindo-se outras enfermidades com potencialidade de transformação maligna. Entretanto, há divergência na literatura em relação à frequência com que lesões brancas se convertem em CEC, a qual é estimada ocorrer entre 1,4% a 36%, em período de 1 a 30 anos.^{15;16}

Apesar da aparente facilidade do diagnóstico clínico precoce e dos meios preventivos conhecidos e disponíveis, vários fatores são atribuídos ao diagnóstico clínico tardio da QA. Destacam-se o desconhecimento dos pacientes sobre a importância da lesão, a ausência de dor, a associação a outras lesões que desapareceram ao longo da vida, a aparência clínica inicialmente inofensiva, a ausência de sintomas expressivos, bem como a falta de conhecimento de muitos profissionais que a consideram apenas como processo inflamatório. Por ocorrerem episódios agudos seguidos de remissão dos sintomas, muitos pacientes mencionam as alterações labiais quando questionados, como parte do ônus da profissão, não a identificando como processo inflamatório crônico e as aceitando como parte do contexto da atividade exercida, tanto quanto ter as mãos calejadas ou a pele bronzeada.^{17;18}

Os pacientes acometidos por QA geralmente apresentam-se assintomáticos, e as características clínicas podem não refletir as alterações histopatológicas. Nestes casos um correto diagnóstico, pode ter relevante influência sobre as abordagens terapêuticas; que podem ser cirúrgicas e não cirúrgicas, evitando-se tratamentos inadequados.^{1;4-7}



Figura 1 – Características clínicas das queilites actínicas. A - edema. B - descamação. C - leucoplásia. D - perda do vermelhão do lábio. E - úlcera.

Minicucci, 2017

Na literatura encontram-se várias formas de tratamentos para estas lesões, porém, há poucas análises sistemáticas e amplas de casos clínicos documentados.¹⁹⁻²²

Alterações relacionadas a QA são, em geral, irreversíveis. É importante que o paciente seja orientado quanto ao uso de proteção solar, para que os danos solares já causados não se agravem.^{19;20;23}

Os casos diagnosticados clinicamente como QA devem ser submetidos à biópsia para exame anatomopatológico.¹⁶ A biópsia é recomendada para os casos em que clinicamente há perda de nitidez da linha de transição do vermelhão do lábio para a pele, alteração

da consistência do lábio à palpação e alteração da espessura da semimucosa e ulceração.
4-6;11

As características histopatológicas da QA apresentam poucas variações, sendo que a hiperqueratose (ou paraqueratose) e acantose são aspectos universais, embora áreas de atrofia não sejam raras. Na lâmina própria encontram-se vasos sanguíneos, frequentemente dilatados, e com proeminência vascular decorrente do aumento do volume das células endoteliais e não de sua proliferação.^{22,24}

O comprometimento do tecido conjuntivo, denominado de elastose solar, caracteriza-se como sinal patognomônico da QA, a qual pode ser evidenciada clinicamente por pele fina, enrugada e de coloração amarelada. Na derme, observa-se a presença de infiltrado inflamatório que poderá ser de intensidade leve, moderado a grave sendo composto, predominantemente, de linfócitos, mas também com presença de plasmócitos e eosinófilos.
24;25

Os aspectos mais importantes são as atipias celulares que, gradualmente, se instalam no epitélio; as quais podem apresentar graus de displasia epitelial de leves, moderado e graves; sendo que o potencial para o desenvolvimento do carcinoma invasivo aumenta proporcionalmente à gravidade dessa alteração. As atipias celulares graves podem estar associadas a quadros inflamatórios intensos, frequentemente observadas na QA ulcerada, situações que a distinção diagnóstica com o carcinoma superficial torna-se ainda mais difícil. Importante salientar que as alterações histológicas da QA não são distribuídas uniformemente pelo vermelhão do lábio, mesmo nos casos em que a apresentação clínica é homogênea.^{1-3;6;11;14}

Em virtude do potencial de malignização da QA, é importante expor suas principais características clínicas e histopatológicas, e assim compará-las com a literatura, trazendo impacto positivo na conduta clínica/cirúrgica e no prognóstico destas lesões.^{26,27}

2.2 Terapêuticas não cirúrgicas

A maioria das linhas terapêuticas da QA, visa fundamentalmente à remoção ou destruição do epitélio alterado. Os tratamentos não cirúrgicos levam em consideração o grau de desenvolvimento das lesões e condições de saúde sistêmica e local do paciente; sendo os mais utilizados: o controle local com fotoproteção, aplicações tópicas com 5 fluoracil, imiquimode, gel de diclofenaco 3% + ácido hialurônico 2,5% (DHA), terapia fotodinâmica(PDT) e PDT+ imiquimode.^{20;22;28-32}

2.3 Terapêutica cirúrgica

As terapêuticas cirúrgicas para tratamento da QA consistem na criocirurgia, eletrodissecção, peeling químico, laser de érbio e dióxido de carbono (CO₂). Estas técnicas apresentam como desvantagem a falta de peça cirúrgica para exame anatomopatológico.
20;22;28;30;31;33

A vermelhonetomia consiste na remoção total ou parcial do vermelhão do lábio afetado, podendo variar em relação à espessura do tecido a ser removido. Constitui-se de uma técnica simples na qual se realiza o descolamento e avanço da mucosa e sutura da mesma à pele para formação de uma nova mucosa labial, com bons resultados estéticos e funcionais.^{34;35} (Figura 2). O processo operatório ocorre geralmente sobre anestesia local, sem que se toque o músculo orbicular. As complicações operatórias relatadas são: hematoma, deiscência da sutura, hipoestesias.
20;22;34;35



Figura 2 – Sequência cirúrgica da vermelhonectomia. A - marcação. B - incisão. C - vermelhão removido. D - sutura. E - 7 dias pos operatório

Minicucci, 2017

A vermelhonectomia se evidencia como o tratamento de escolha por permitir revisão histopatológica de todo tecido removido, sendo considerada biópsia excisional.^{4;34;35}

3 Objetivos

A partir da análise retrospectiva dos casos de QA acompanhados no serviço de Estomatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp no período de 2007 a 2017 propusemos:

1. Verificar a concordância entre o diagnóstico clínico e o diagnóstico histopatológico;
2. Associar a conduta terapêutica adotada com a evolução clínica das QA e sua possível malignização;
3. Contribuir com dados epidemiológicos e etiológicos para o entendimento da QA, suas manifestações clínicas, histopatológicas e seu processo de malignização.

4 Metodologia

4.1 Considerações éticas

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CAAE: 13910919.4.0000.5411); e foi iniciado após a sua aprovação.

4.2 Materiais e Método

Estudo retrospectivo das abordagens terapêuticas cirúrgicas da QA de pacientes atendidos no serviço de estomatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (HCFMB). Os pacientes foram referenciados das UBS - Unidades Básicas de Saúde ou internamente em interconsulta com outros serviços médicos do HCFMB, todos os pacientes foram atendidos pelo Sistema Único de Saúde - SUS.

A informações foram obtidas através da análise dos prontuários eletrônicos que possuíam atendimento no serviço de estomatologia no período de janeiro 2007 a dezembro de 2017.

4.2.1 Critério de inclusão

Pacientes portadores de QA com acometimento total ou parcial do vermelhão do lábio inferior, que clinicamente apresentavam-se com áreas esbranquiçadas e/ou exulcerada e/ou hiperplásica com indicação de biópsia.

4.2.2 Critério de exclusão

Pacientes com acompanhamento clínico de QA que não foram submetidos à procedimentos cirúrgicos.

4.2.3 Variáveis analisadas

Foram obtidos do prontuário dados referentes ao diagnóstico clínico inicial, histopatológico, bem como a evolução clínica. Todos os pacientes foram catalogados com informações sobre idade, gênero, etnia, etilismo, tabagismo, exposição solar e medidas de proteção.

A idade considerada foi a que o paciente recebeu o diagnóstico histopatológico.

4.2.4 Critérios para indicação de biópsia incisional ou vermelhonectomia:

Biópsia incisional: foi indicada nos casos em que havia lesão branca e/ou exulcerada localizada, de até 1,0 cm aproximadamente.

Vermelhonectomia: foi indicada quando havia perda da linha de transição do vermelhão do lábio para a pele, alteração da consistência do lábio à palpação e alteração da espessura da semimucosa, bem como lesão branca e/ou exulceradas difusas e /ou hiperplásicas maiores que 1,0 cm.

4.2.5 Diagnóstico clínico

Os pacientes encaminhados ao serviço referenciado de estomatologia do HCFMB foram diagnosticados clinicamente com QA por médicos residentes e cirurgiões-dentistas residentes, sob a supervisão de uma professora especialista em estomatologia. A QA foi classificada de acordo com a sua apresentação clínica, sendo elas: lesões brancas, ulcerada, e atrófica e/ou hiperplásica.

4.2.6 Diagnóstico histopatológico

O resultado da análise histopatológica das peças cirúrgicas foi obtido através da consulta dos laudos nos prontuários, emitidos pelo serviço de patologia do HCFMB.

A peças cirúrgicas foram avaliadas por médicos residentes em patologia, sob a supervisão de um patologista especialista. As placas receberam coloração padrão: hematoxilina e eosina, e sofreram posterior análise e emissão de laudo.

A QA foi classificada de acordo com o grau de displasia epitelial: sem displasia, displasias leve, displasia moderada, carcinoma in situ e CEC invasivo. A classificação do grau de displasia foi feita através de critérios de mudanças na arquitetura e citologia celular, conforme o estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS); como perda da coesão intercelular, hiperqueratose irregular, aumento da razão núcleo citoplasma, mitoses atípicas, aumento do tamanho e número dos nucléolos, disqueratose e presença de pérolas de queratina.³⁶

5 Resultados

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017, no serviço de Estomatologia do HCFMB, foram realizadas 291 intervenções cirúrgicas de QA, as quais foram submetidas à avaliação anatomopatológica; sendo 235 (80,8%) do sexo masculino e 56 (19,2%) do feminino, com média de idade de 61,4 anos, com uma variação entre os sexos masculino e feminino de 62 e 59 anos, respectivamente .

Em 100% dos casos a localização das QAs foram no lábio inferior; e em relação as características clínicas foram observadas lesões brancas (48,50%), úlceras (18,40%), áreas atróficas ou hiperplásicas (6,6%) e não havia informação nos prontuários (26,5%).

Em relação a fotoproteção dos 291 pacientes analisados 15 (5,15%) utilizavam fotoproteção química de forma ocasional, e 276 (94,85%) não relataram uso proteção solar para realização de suas atividades com exposição solar.

Não tabagista constituiu 79,4% da amostra, tabagista 7,2%, e 13,4% apresentava sem informação. Não etilista foram 81,4%, etilista 4,5% e 14,1% sem essa informação no prontuário. Em relação à etnia 277 pacientes eram brancos, 1 amarelo, 1 pardo e 12 não estava especificado.

A média de QA submetidas à cirurgia foram de 26 casos por ano, sendo maior índice em 2007 e 2011, com queda em 2009 e 2015 (gráfico 1)

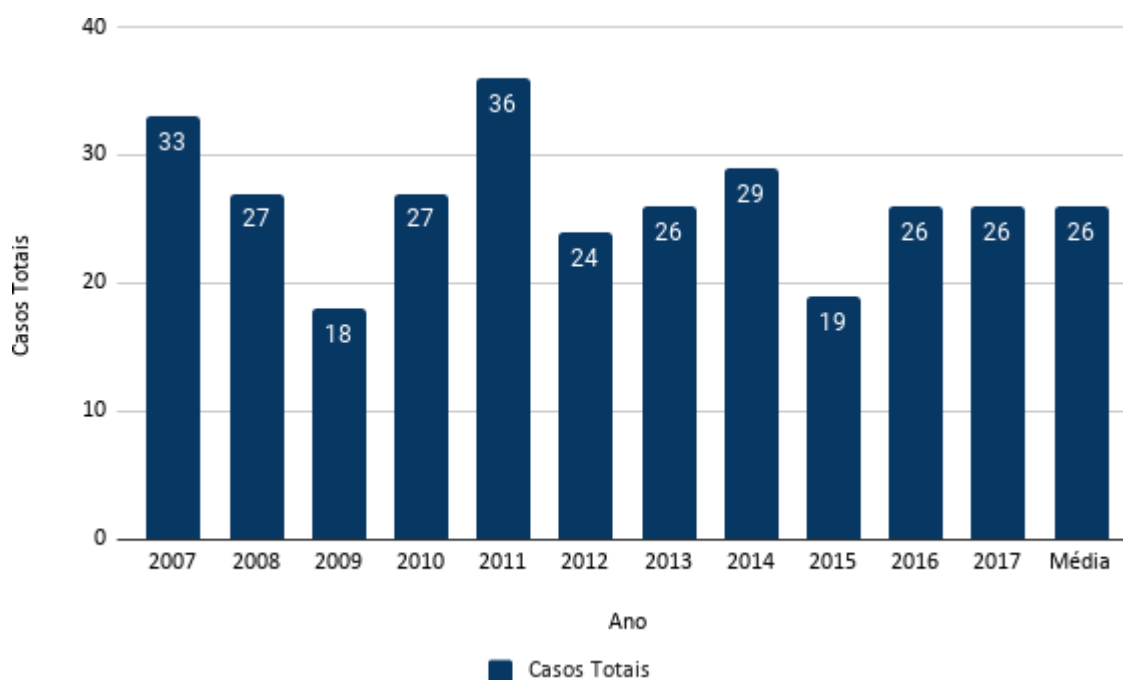


Figura 3 – Gráfico 1: Total de casos de QA submetidos a cirurgia no período de janeiro de 2007 à dezembro de 2017.

O exame anatomopatológico dos 291 casos selecionados, mostraram: 144 (49,5%) casos displasia leve(DL), 78 (26,8%) displasia moderada(DM), 43 (14,8%) carcinoma in situ (CS), 4 (1,4%) sem displasia(SD) e 22 (7,6%) casos de CEC. Gráfico 2.

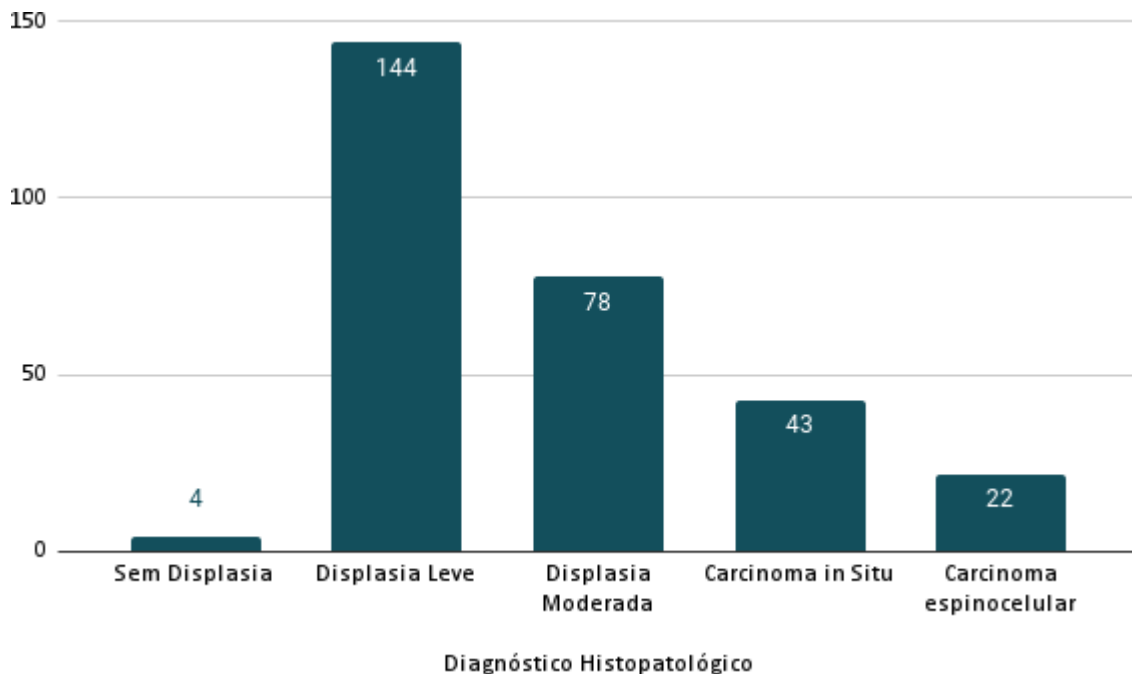


Figura 4 – Gráfico 2: Diagnóstico anatomopatológico do total de casos de QA submetidos a intervenção cirúrgica.

O total das 291 amostras, 179 foram (61,5%) foram submetidas a biópsia e 112 (38,5%) a vermelhnectomia.

Nas amostras biopsiadas (179), o exame anatomopatológico mostrou: 3(1,7%) sem displasia(SD) 99(55,3%) displasias leves (DL), 38(21,2%) displasia moderada (DM), 25(13,9%) carcinoma in situ (CS) e 14(7,8%) carcinoma espinocelular(CEC). Gráfico 3.

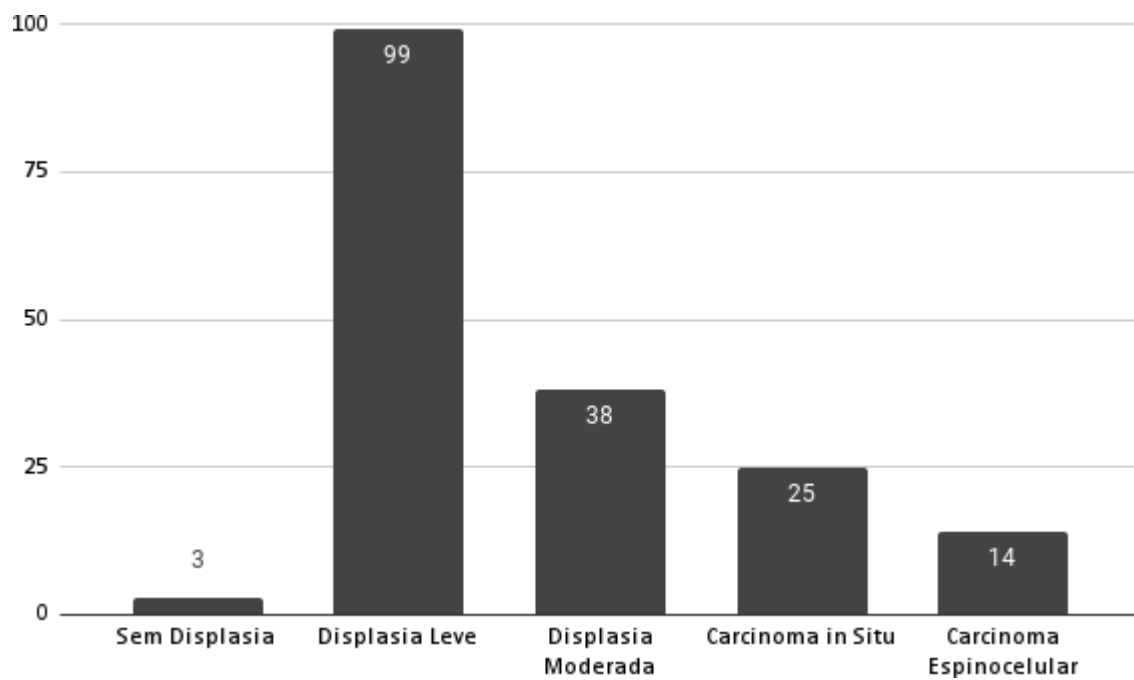


Figura 5 – Gráfico 3: Diagnóstico histopatológico das biópsias incisionais.

O exame anatomopatológico das vermelhonectomias (112) apresentou SD 1(0,9%), DL 45(40,2%), DM 40(35,7%), CS 18(16,1%), e CEC 8(7,1%). Gráfico 4

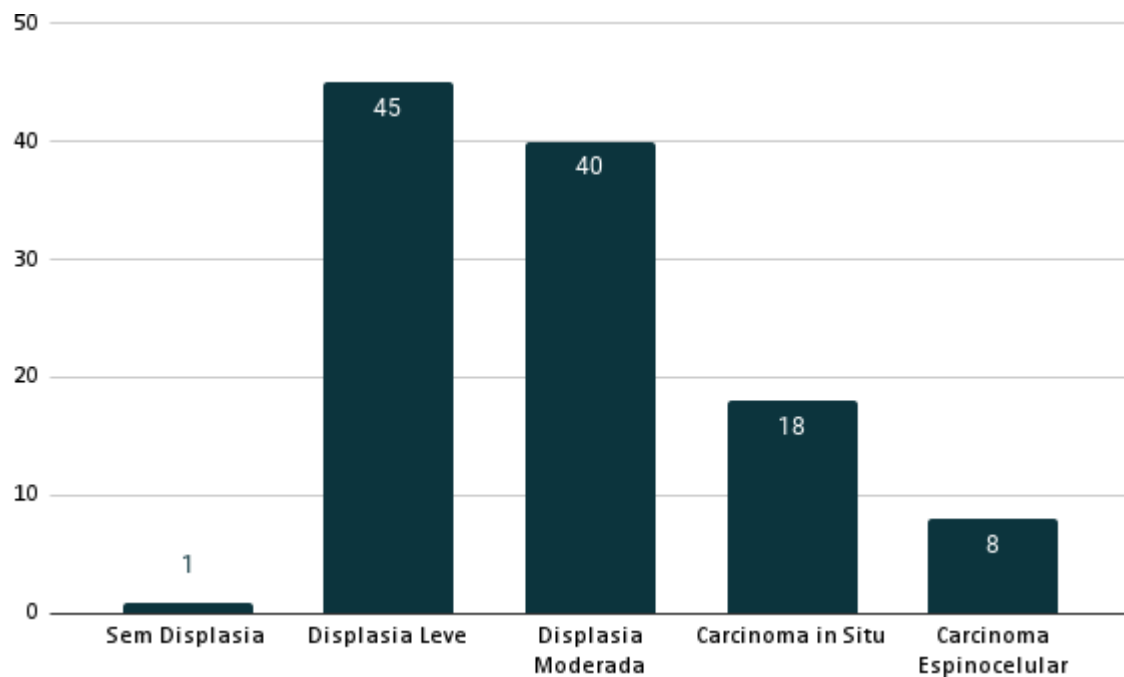


Figura 6 – Gráfico 4: Diagnóstico histopatológico das vermelhonectomias.

Em 265 dos casos (91,1%) o diagnóstico clínico de QA foi compatível com histopatologia, e apenas 22 casos (7,2%) em que clinicamente apresentavam características de QA, mas o anatomopatológico revelou CEC. Todos os pacientes submetidos aos procedimentos cirúrgicos, não apresentaram intercorrências pós-operatórias, e foram orientados a mudar hábitos em relação à proteção solar: como uso de protetor solar labial fator 30, no mínimo de 4 a 5 vezes ao dia para os que não mais se expõem ao sol. Para aqueles que ainda ficam expostos às radiações solares, o mesmo protetor foi indicado o qual deverá ser reaplicado a cada 2 horas, além do uso de chapéu de aba larga. Todos foram orientados a usar manteiga de cacau como hidratante noturno.

Os que foram submetidos a biópsia incisional não evoluíram para vermelhnectomia. Todos os pacientes mantêm retornos a cada 6 meses, sem alta hospitalar. Os que submetidos à biópsia incisional receberam diagnóstico de CEC foram encaminhados ao serviço de cirurgia de cabeça e pescoço para demais condutas.

Todos os pacientes submetidos a vermelhnectomia com diagnóstico de CEC, o anatomopatológico mostrou margens cirúrgicas livres, portanto, não foi necessário reabordagem para ampliação; e estes pacientes seguem seus controles de acordo com o estabelecido pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN), (3 em 3 meses até 2 anos; 6 meses de 3 a 5 anos; anualmente após 5 anos).

6 Discussão

O lábio inferior é o sítio anatômico mais frequente da QA, com índice de aproximadamente 95% dos casos relatados na literatura. O presente estudo reforça esses achados, uma vez que todos os casos estavam nesta localização. A posição anatômica do lábio inferior torna-o suscetível a receber um alto índice de radiação UV, somando-se a menor proteção devido à presença de epitélio mais fino, delgada camada de queratina, menor quantidade de melanina e menor secreção das glândulas sebáceas e sudoríparas; favorecendo o desenvolvimento da QA e eventual progressão para CEC invasivo. Porém, as estratégias de promoção da fotoproteção labial são exíguas, como mostrou nosso estudo.^{5-7;11}. As principais manifestações clínicas observadas em nossa amostra estão de acordo com a literatura ao referenciar as lesões brancas como a principal característica clínica. Em contra partida, CREMONESI et al, 2017 mostraram maior incidência de ulcerações, entretanto neste estudo, havia a presença de fatores secundários, como o tabagismo.^{4;15;37}

A maioria das investigações sobre QA são observacionais através de estudos ou séries de casos, em que o diagnóstico é baseado exclusivamente em parâmetros clínicos e restritos a populações específicas que estão constantemente expostos à radiação UV.^{14;38} Estudos tem mostrado um aumento no número de casos de QA e CEC nas últimas décadas, principalmente a partir de 2000, e correlacionam isto à ampliação do acesso à assistência odontológica e a intensificação de campanhas de prevenção de câncer bucal e diagnóstico precoce em todo o país. Neste estudo foi observado 2 picos nas décadas de 2000 e 2010 a partir destes parece ter havido uma estabilidade.

A QA tem maior incidência no sexo masculino, sendo nossos resultados semelhantes aos citados na literatura.^{13;24;35;39} Sugerimos que isto seja em decorrência de que as mulheres se preocupam mais com estética e medidas de proteção solar, como também procuram mais os serviços de saúde possibilitando diagnóstico precoce, bem como orientações de medidas de prevenção em comparação com os homens.

Em relação à faixa etária, nossos resultados corroboram aos relatados na literatura, sugerindo o caráter cumulativo da radiação solar; ou seja, os danos serão mais graves quanto maior o tempo de exposição.^{4;24;40;41}

Estudos sugerem que o etilismo e o tabagismo são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer na cavidade oral, incluindo labial.^{8;42} Nesse estudo, todas as lesões localizaram-se no lábio inferior, portanto, sugerimos estar associada a danos da exposição à radiação solar crônica, e não a fatores secundários, como etilismo e tabagismo, uma vez que, nossa amostra de etilista e tabagista é muito baixa.

A QA é muitas vezes negligenciada devido à falta de sintomas e de sinais clínicos, muitas vezes discretos, e que são considerados sem importância. Entretanto, podem esconder uma lesão maligna em fase inicial como demonstramos nesta pesquisa em que lesões sem alterações clínicas aparentemente relevantes apresentaram diagnóstico de CEC.

Frente a isto, salientamos a importância do conhecimento dos aspectos clínicos da QA, e principalmente a indicação da biópsia, somente o exame anatomopatológico será capaz de dar um diagnóstico preciso. A literatura mostra vários trabalhos relatando a importância da biópsia no diagnóstico da QA ^{4_6;11;43;44}

As lesões brancas são a principal forma clínica da QA, e o grau histológico da displasia epitelial é um provável marcador biológico de malignidade, uma vez que o risco dedicado às displasias moderadas ou severas é significativamente maior, quando comparado à displasia leve ou hiperplasia.⁴⁵ Entretanto, lesões não displásicas podem transformar-se em câncer, assim como nem toda displasia torna-se maligna, pois, regressão espontânea tem sido relatada com mudanças de hábitos e estilo de vida.^{27;46} Embora esses critérios sejam amplamente aceitos, estudos tem demonstrado grande variabilidade das interpretações interexaminadores quanto ao grau de displasia epitelial.⁴⁷ Portanto, somente o grau de displasia não é suficiente para prover o risco de malignidade. Recentemente a OMS cita o sistema binário, o qual divide as leucoplasias em alto e baixo risco, entretanto, precisa ser validado para cavidade oral, mas já é utilizado para outras localizações.^{48;50} Este estudo mostrou maior incidência de QA com displasia leve e moderada, portando, o uso de medidas de proteção, bem como o seguimento clínico se fazem necessários para o controle das lesões.

Estudo recente mostrou o uso da microscopia confocal de reflectância (MCR) no diagnóstico de QA, difusa o qual correlacionou as características da lesão na MCR com a histopatologia, e verificou concordância de 94% dos casos. Os autores concluíram que o uso da MCR na avaliação de casos de QA difusa possibilitou o mapeamento de alterações citológicas e arquiteturais em diversos pontos em toda a extensão do lábio inferior; e a escolha do local de maior alteração epitelial através do uso da MCR mostrou-se útil para guiar biopsias de QA difusa com uma boa correlação entre os achados da MCR e histopatologia.⁵¹ Considerando o crescente interesse em diagnóstico minimamente invasivo, estudos tem sido realizados com a finalidade de obter técnicas de imaginologia que permitam o diagnóstico de lesões orais, resultados promissores foram obtidos ao uso do ultrassom de ultra-alta frequência no mapeamento anatômico de algumas áreas da mucosa oral.⁵² Métodos não invasivos, poderão no futuro, ser uma opção auxiliar no diagnóstico da QA.

Santana et al, 2020, através de revisão sistemática enfatiza que nas últimas duas décadas, um número significativo de estudos foram realizados em carcinogênese labial e muitos biomarcadores histoimunoquímicos foram identificados nestas lesões, mas nenhum específico para prever a probabilidade de malignização.⁵³ O mesmo se aplica em pesquisas sobre biomarcadores genéticos. ASSAO et al. 2021 realizaram um estudo com o objetivo analisar a expressão de miR-181b, miR-21, miR-31 e miR-345 na queilite actínica com e sem displasia epitelial e CEC de lábio inferior, e verificaram se a expressão desregulada destes miRNAs seriam indicativos de transformação maligna. Os resultados

mostraram uma maior expressão de miR-181b, miR-31 e miR-345 na queilite actínica sem displasia epitelial em comparação com as que apresentavam displasia epitelial e câncer de lábio. Um dos principais objetivos da investigação de biomarcadores histoimunoquímicos e genéticos em lesões labiais é observar se existem diferenças entre as expressões proteicas e genéticas em diferentes graus de displasia de QA ou entre QA e CEC; com a expectativa de desenvolver marcadores prognósticos que possam identificar os casos que sofrerão transformação maligna.⁵⁴

Tratamentos de QA foram mostrados em revisão sistemática o qual, incluíram técnicas cirúrgicas como a aplicação de laser e terapias tópicas com agentes quimioterápicos ou antiinflamatórios; os autores concluíram que as evidências científicas disponíveis sobre o tratamento da QA ainda são muito limitadas e não é possível chegar a um consenso sobre a melhor terapia disponível.²² Em contrapartida, Varella-Centeles et al 2020, concluíram que tratamento cirúrgico se apresentava superior aos demais tanto para o controle clínico como patológico da doença, para eles os procedimentos não cirúrgicos mostraram resultados menos consistentes.³¹ A vermelhectomia se evidenciou como o tratamento de escolha por permitir revisão histopatológica de todo tecido removido, sendo considerada como biópsia excisional. Todas as outras opções de tratamento não produzem peça cirúrgica que permita avaliação anatomopatológica e consequente detecção da presença de possível tumor invasivo. Em nosso estudo uma outra vantagem foi um bom resultado estético e funcional com pós operatório sem intercorrências, embora a literatura relate hematomas, infecções, parestesias, necroses e inchaço.³⁵

7 Conclusão

Conclui-se desta análise retrospectiva que:

1- Houve discordância do diagnóstico clínico com o histopatológico em 7,2% dos casos, os quais clinicamente diagnosticados como QA, receberam posterior diagnóstico de CEC; o que evidencia que a técnica terapêutica de escolha deve ser a que permita a posterior análise histopatológica e não somente a destruição do epitélio afetado, de modo a se obter o correto diagnóstico.

2- A conduta terapêutica adotada mostrou-se eficaz para que não houvesse malignização.

3- Os dados epidemiológicos e etiológicos levantados estão de acordo com a literatura, referenciando os pacientes do sexo masculino, de pele branca, a partir da 5ª década de vida, como a principal população atingida; assim como a exposição solar crônica como o principal fator etiológico da QA, podendo estar associada a fatores secundários como etilismo e tabagismo. O processo de malignização da QA permanece desconhecido, há estudos com biomarcadores histoimunioquímicos e genéticos com a finalidade de entender esse processo, porém é necessário que mais estudos sejam realizados nessa área, para que sua utilização clínica seja avaliada.

8 Referências Bibliográficas

1. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125:582-90.
2. Silveira EJD, Lopes MFF, Silva LMM, Ribeiro BF, Lima KC, Queiroz LMG. Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2009 Jun [citado 2020 Dez 09] ; 45(3): 233-238. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000300008&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442009000300008>.
3. Maia HCM, Pinto NAS, Pereira JS, Medeiros AMC, Silveira JD, Miguel MCC. Lesões orais potencialmente malignas: correlações clínico-patológicas. *einstein (São Paulo)*. 2016;14(1):35-40. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3578>
4. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87:105-14.
5. Silva LVd, de Arruda JAA, Abreu LG et al. Características demográficas e clínico-patológicas da queilite actínica e do carcinoma espinocelular do lábio: um estudo multicêntrico brasileiro. *Head and Neck Pathol* 14, 899-908 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01142-2>
6. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I, Queilite actínica: características clínicas e patológicas em 65 casos. *Oral Dis*. 2004; 10 : 212-216
7. Cintra J, Torres S, Silva F, Manhães C, Silva JP, Junqueira JL. Queilite actínica: estudo epidemiológico entre trabalhadores rurais do município de Piracaia - SP. *Rev. Assoc. Paul. Cir. Dent*; 2013 vol.67(2), pp.118-21.
8. Meves A, Repacholi MH, Rehfuss EA. Global Solar UV Index: a physician's tool for fighting the skin cancer epidemic. *Int J Dermatol*. 2003;42:846-9
9. Trautinger F. Mechanisms of photodamage of the skin and its functional consequences for skin ageing. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(7):573-577.
10. Bilac C, Sahin MT, Ozturkcan S. Chronic actinic damage of facial skin. *Clin Dermatol*.

2014;32(6):752-762.

11. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Transformação maligna da queilite actínica: uma revisão sistemática de estudos observacionais. *J Investig Clin Dent*. 2018;e12343

12. Martins-Filho PR; Silva LC; Piva MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semiarid northeastern region of Brazil. *Int J Dermatol*. 2011; vol.50(9): pp.1109-1114. (ISSN: 1365-4632)

13. Miranda AM, Soares LG, Ferrari TM, Silva DG, Falabella ME, Tinoco EM. Prevalence of actinic cheilitis in a population of agricultural sugarcane workers. *Acta Odontol Latinoam*. 2012;25(2):201-6. PMID: 23230642.

14. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ER. Actiniccheilitis andlipsquamouscellcarcinoma: Literature review and new data from Brazil.*J Clin Exp Dent*. 2019 Jan 1;11(1):e62-e69. doi:10.4317/jced.55133. eCollection 2019 Jan

15. Cremonesi AL, Quispe RA, Garcia AS, Santos PSS. Queilite actínica: um estudo retrospectivo das características clinicas e histopatológicas. *Ar ed Hosp Fac Cienc ed Santa Casa So Paulo*. 2017; 21 : 711

16. Ribeiro CF, Souza FHM, Jordão JM, Haendchen LC, Mesquita L, Schmitt JV et al . Photodynamic therapy in actinic cheilitis: clinical and anatomopathological evaluation of 19 patients. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2012 June [cited 2020 Dec 09] ; 87(3): 418-423. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php script=sci_arttext&pid=S0365-05962012000300011&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962012000300011>.

17. García GV, González-Moles MA, Bascones MA. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av. Odontoestomatol* 2005; 21-6: 287-295.

18. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*. Santos 2010, vol.55 (Sup. 1), pp.78-84.

19. Martínez A, Spencer ML, Borlando J, Flores M, Rojas IG. E-cadherin and c-Met expression in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* [Internet]. 2011 Dic [citado 2020 Dic 09] ; 4(3): 122-125. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072011000300008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072011000300008>.

20. Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Queilite actínica: uma revisão do tratamento. *Int J Dermatol*. 2010; 49 : 1225-1234
21. Lúcio PSC , Castro BR. Queilite actínica- perfil da produção científica em odontologia do Brasil nos últimos dez anos. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2012 Dez [citado 2020 Dez 09] ; 49(4): 276-285. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072012000400003&lng=pt.
22. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Tratamento da queilite actínica: uma revisão sistemática. *Clin Oral Investig*. 2019; 23 : 2041-2053
23. NEVILLE, B. W. et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
24. Arnaud R, Soares M , Paiva M , Figueredo C, Santos M , Lira C. Queilite actínica: avaliação histopatológica de 44 casos. *Rev. odontol. UNESP* [online]. 2014, vol.43, n.6, pp.384-389. ISSN 1807-2577.
25. Gomes APN, Johann JE, Lovato GG, Ferreira AM. Análise comparativa da densidade de mastócitos em mucosa oral normal, queilite actínica e carcinoma espinocelular de lábio. *Braz. Dente. J.* [Internet]. 2008 [citado em 09 de dezembro de 2020]; 19 (3): 186-189. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402008000300002&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402008000300002> .
26. Abreu M , Silva O, Neto R, Hirata W, Weckx M, Alchorne A et al . Queilite actínica adjacente ao carcinoma espinocelular do lábio como indicador de prognóstico. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [Internet]. 2006 Dec [cited 2020 Dec 09] ; 72(6): 767-771. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000600007&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000600007>.
27. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14 (1):47-62
28. Vinals NAC, Munoz CM. Terapia fotodinâmica Para El Tratamiento De Lesiones Orales Potencialmente Malignas. *Rev. colomb. cancerol*. 2016, 20, 28-36.
29. Pariser DM; Lowe NJ; Stewart DM; Jarratt MT; Lucky AW; Pariser RJ; Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(2):227-32 (ISSN: 0190-9622)

30. Carvalho MV, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, do Egito Vasconcelos BC, Pellizzer EP. Tratamento cirúrgico versus não cirúrgico da queilite actínica: uma revisão sistemática e meta-análise. *Oral Dis.* 2019; 25 : 972-981
31. Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, García-Pola MJ, Leira-Feijoo Y, Seoane-Romero JM. Therapeutic approaches for actinic cheilitis: therapeutic efficacy and malignant transformation after treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Oct;49(10):1343-1350. doi: 10.1016/j.ijom.2020.02.014. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32171621.
32. Peres FFG, Aigotti Haberbeck Brandão A, Rodarte Carvalho Y, Dória Filho U, Plapler H. Um estudo do tratamento da queilite actínica por dois protocolos de vaporização com laser de CO₂ de baixa morbidade. *Lasers Med Sci.* 2009; 24 : 375-385.
33. Lopes ML, Silva Júnior FL, Lima KC, Oliveira PT, Silveira ÉJ. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *An Bras Dermatol.* 2015;90:505-12.
34. Roldán JC, Teschke M, Feinendegen DL. The Vermilionectomy and the Subsequent Lower Lip Reconstruction Were Introduced by Victor von Bruns and not by von Langenbeck or von Esmarch as Reported Previously. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016 May 5;4(5):e699. doi: 10.1097/GOX.0000000000000697. eCollection 2016 May
35. Roscoe EWT, Tebcherani AJ, Sittart JA, Pires MC. Queilite actínica: avaliação comparativa estética e funcional entre as vermelhectomias clássica e em W-plastia. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Dec 09] ; 86(1): 65-73. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100008&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000100008>.
36. CHAN, JKC, El Nagggar AK, Grandis JR, et al. WHO classification of head and neck tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2017.
37. Ochsenius G, Ormeño A, Godoy L, Rojas R. [A retrospective study of 232 cases of lip cancer and pre cancer in Chilean patients. Clinical-histological correlation]. *Rev Med Chil.* 2003;131:60-6.
38. Wang YY, Tail YH, Wang WC, Chen CY, Kao YH, Chen YK, Chen CH. Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health.* 2014 Aug 5;14:99. doi: 10.1186/1472-6831-14-99. PMID: 25096230; PMCID: PMC4134123.

39. Jadotte YT, Schwartz RA (2012) Solar cheilosis. An ominous precursor Part II Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol* 66:187-198

40. Corso, FM, Wilde, C., Gouveia, LO e Ribas, MO (2006) Queilite Actínica: Prevalência na Clínica Estomatológica da PUCPR. *Clin. Pesq. Odontol.*, 2, 277-281.

41. Araújo CP, Vidal MTA, Gurgel CAS, Ramos EAG, Barbosa Junior AA, Ramalho LMP, Santos JN. Queilite actínica: um estudo de 35 casos com destaque para os aspectos morfológicos. *RPG Rev Pós Grad* 2012;19(1):21-7.

42. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am.*2020 Jan;64(1):25-37. doi: 10.1016/j.cden.2019.08.004. PMID: 31735231.

43. Pilati S, Bianco BC, Vieira D, Modolo F (2017) Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. *Oral Dis* 23:219-224

44. Raganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: classification and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019;23(1):19-27.

45. SUDBO J, REITH A. When is an oral leukoplakia premalignant? *Oral Oncol* 2002; 38(8):813-4

46. VAN DER WAAL I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*, v. 45, n. 4-5, p. 317-23, 2009

47. Rossokha Z and O. Oshyvalova, "Modern view on epidermal dysplasia carcinogenesis," *Exp. Oncol.*, vol. 41, no. 3, pp. 216-223, 2019, doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13504, Kujan et al, 2006).

48. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006;42(10):987-93. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.014>.

49. Kujan O, Khattab A, Oliver RJ, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol.* 2007;43(3):224-31. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006>

50. Woo, Sook-Bin. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy Head and Neck Pathology (2019) 13:423-439 <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01020-6>
51. Ferreira, Paula Silva. Uso da microscopia confocal de reflectância na avaliação de queilite actínica: padrões pareados com histologia e sinais precoces de evolução para carcinoma espinocelular [tese]. São Paulo: , Faculdade de Medicina; 2019 [citado 2021-04-24]. doi:10.11606/T.5.2019.tde-16102019-105809.
52. Izzetti R, Vitali S, Aringhieri G, Oranges T, Dini V, Nisi M, et al. Discovering a new anatomy: exploration of oral mucosa with ultra-high frequency ultrasound. *Dentomaxillofac Radiol* 2020; 49: 20190318.
53. 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 Jan 1;25 (1):e106-16.
54. Assao A, Domingues MAC, Minicucci EM, Marchi FA, Coutinho-Camillo CM, Oliveira DT. The relevance of miRNAs as promising biomarkers in lip cancer. *Clin Oral Investig*. 2021 Jul;25(7):4591-4598. doi: 10.1007/s00784-020-03773-9. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439343.