UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

MAILON CURY CARNEIRO

Prevalência das características clinicopatológicas da queilite actínica: uma revisão sistemática e metanálise

BAURU
2022

MAILON CURY CARNEIRO

Prevalência das características clinicopatológicas da queilite actínica: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, nas áreas de concentração Estomatologia, Radiologia e Imaginologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cassia Maria Fischer Rubira.

Versão Corrigida

BAURU
2022

Carneiro, Mailon Cury
Prevalência das características clinicopatológicas da queilite actínica: uma revisão sistemática e metanálise / Mailon Cury Carneiro. – Bauru, 2022.
86 p.; il. ; 31 cm

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022.

Orientadora: Profa. Dra. Cassia Maria Fischer Rubira.

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Assistência Técnica Acadêmica
Serviço de Pós-Graduação

ANOS
FOB-USP
• 1962 - 2022 •

FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação apresentada e defendida por
MAILON CURY CARNEIRO
e aprovada pela Comissão Julgadora
em 17 de março de 2022.

Prof.ª Dr.ª **ELEN DE SOUZA TOLENTINO**
UEM

Prof.ª Dr.ª **VANESSA CRISTINA VELTRINI**
FUEM

Prof. Dr. **HEITOR MARQUES HONÓRIO**
FOB-USP

Prof.ª Dr.ª **CASSIA MARIA FISCHER RUBIRA**
Presidente da Banca
FOB - USP

Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte
Presidente da Comissão de Pós-Graduação
FOB-USP

DEDICATÓRIA

Dedico meu trabalho principalmente a Deus, que me guiou em todas as minhas dificuldades e colocou ao meu lado excelentes pessoas, que sempre me incentivaram a progredir a cada dia.

Além disso, dedico este trabalho aos meus pais, Newton e Cleose, por seu amor e apoio incondicionais.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por estar sempre comigo e me permitir viver tantas experiências incríveis, além de me dar vida, uma família maravilhosa e saúde para lutar pelos meus objetivos e vencer meus obstáculos.

À minha família, especialmente aos meus pais, Newton e Cleose, que trabalham incansavelmente para me ajudar a alcançar todos os meus objetivos e metas. Eles estão sempre dispostos a ajudar e são responsáveis por todas as minhas realizações. Eles são meus exemplos de vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Cassia Maria Fischer Rubira, pelo incentivo e acolhimento desde o início do mestrado, quando enfrentamos diversos desafios devido à pandemia. Apesar dos obstáculos, sempre pude contar com sua ajuda em todos os trabalhos e projetos em que trabalhamos. Eu só tenho a agradecer.

À doutoranda Mariela Peralta-Mamani, por ter me ajudado em todas as etapas desenvolvidas neste trabalho, contribuindo excepcionalmente para a qualidade e o desenvolvimento desta pesquisa.

À mestranda Milenka Gabriela Quenta Huayhua, por aceitar ser a segunda autora desta revisão sistemática e por me auxiliar em todas as etapas que necessitaram de dois autores para a análise de forma independente.

Ao Prof. Dr. Heitor Marques Honório, pelo excepcional apoio no desenvolvimento estatístico deste estudo, bem como na estruturação e etapas da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos, por nos auxiliar na seleção do tema.

Ao Rubens Kazuo Kato, por realizar os desenhos das lesões que compõem esta dissertação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de Mestrado (Processo: 133375/2020-0).

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Martin Luther King

RESUMO

Esta revisão sistemática investiga a prevalência das diversas características clínicas e microscópicas da queilite actínica (QA), pontuando-as e relacionando-as entre si. Uma pesquisa bibliográfica abrangente foi realizada usando PubMed/MEDLINE, Embase, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus e Web of Science. Também foi empregada a literatura cinza, que se baseou em busca manual das listas de referência de estudos relevantes, bem como na utilização da Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Google Scholar e ProQuest. Foram incluídos estudos que fornecessem informações de pacientes com QA, excluindo aqueles que trouxessem informações gerais sobre outras doenças ou estudos sobre outros tipos de queilite. Foram incluídos estudos observacionais, publicados em inglês, português e espanhol. O risco de viés foi classificado usando a ferramenta de avaliação do Instituto Joanna Briggs. Foi realizada uma síntese narrativa, estruturada em torno das informações gerais da população estudada, bem como uma síntese quantitativa dos dados, a partir de metanálises e análises de subgrupos. Também foram realizados testes de associação, com $p<0,05$ considerado significativo. O estudo incluiu um total de treze investigações, totalizando 728 pacientes. Os sinais clínicos mais prevalentes no grupo examinado foram: ressecamento (99%; IC 95%= 0,98 a 1,00); apagamento da linha mucocutânea (82%; IC 95%= 0,66 a 0,99); descamação (69%; IC 95%= 0,52 a 0,87); e atrofia (69%; IC 95%= 0,56 a 0,82). Quanto à displasia epitelial, a partir da classificação da OMS, evidenciou-se maior prevalência de displasia leve (34,2%; IC 95%= 0,23 a 0,46), seguida de displasia moderada (27,5%; IC 95%= 0,18 a 0,38) e displasia severa (14,9%; IC 95%= 0,09 a 0,23). A taxa de transformação maligna observada foi de 14% (IC 95%= 0,09 a 0,19). Crostas, ulcerações e áreas eritematosas foram mais associadas ao carcinoma de lábio ($p<,001$), enquanto descamação foi mais associada a lesões de QA ($p<,001$). Além disso, lesões malignas do lábio apresentaram maior predisposição para infiltração inflamatória, ulceração microscópica e vasodilatação ($p<,001$). Mais pesquisas sobre parâmetros clínicos, demográficos e microscópicos da QA devem ser realizados, uma vez que há dados limitados na literatura sobre o tema. Registro do protocolo: PROSPERO CRD42020201254.

Palavras-chave: Queilite Actínica. Neoplasias Bucais. Diagnóstico Bucal. Diagnóstico Precoce.

ABSTRACT

Prevalence of clinical pathological features of actinic cheilitis: a systematic review and meta-analysis

This systematic review investigates the prevalence of the different clinical and microscopic features of actinic cheilitis (AC), scoring them and relating them to each other. A comprehensive literature search was performed using PubMed/MEDLINE, Embase, Virtual Health Library, Scopus, and Web of Science. Gray literature was also used, which was based on a manual search of the reference lists of relevant studies, as well as the use of the Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations, Google Scholar, and ProQuest. Studies that provided information on patients with AC were included, excluding studies that provided general information about other diseases, as well as studies about other types of cheilitis. Observational studies published in English, Portuguese, and Spanish were included. Risk of bias was rated using the Joanna Briggs Institute assessment tool. A narrative synthesis was performed, structured around the general information of the population studied, as well as a quantitative synthesis of the data, based on meta-analyses and subgroup analyses. Association tests were also performed, with $p<0.05$ considered significant. The study included a total of thirteen investigations, totaling 728 patients. The most prevalent clinical signs in the examined group were: dryness (99%; 95% CI= 0.98 to 1.00); muco-cutaneous line erasure (82%; 95% CI= 0.66 to 0.99); peeling (69%; 95% CI= 0.52 to 0.87); and atrophy (69%; 95% CI= 0.56 to 0.82). As for epithelial dysplasia, based on the WHO classification, there was a higher prevalence of mild dysplasia (34.2%; 95% CI= 0.23 to 0.46), followed by moderate dysplasia (27.5%; 95% CI= 0.18 to 0.38), and severe dysplasia (14.9%; 95% CI= 0.09 to 0.23). The malignant transformation rate was 14% (95% CI= 0.09 to 0.19). Crusts, ulcerations, and erythematous areas were more associated with carcinoma of the lip ($p<.001$), while peeling was more associated with AC lesions ($p<.001$). In addition, malignant lesions of the lip were more predisposed to inflammatory infiltration, microscopic ulceration, and vasodilation ($p<.001$). More research on the clinical, demographic, and microscopic parameters of AC should be carried out since there are limited data in the literature on the subject. Protocol registration: PROSPERO CRD42020201254.

Keywords: Actinic Cheilitis. Mouth Neoplasms. Diagnosis, Oral. Early Diagnosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 (adaptado) para novas revisões sistemáticas que incluíram buscas em bancos de dados, registros e outras fontes 34

Figura 2 - Resumo do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído. A) Estudos transversais; B) Estudo caso-controle 36

Figura 3 - Ilustrações simulando as principais características clínicas identificadas. A) Lábio normal; B) Apagamento da linha mucocutânea; C) Descamação e ressecamento; D) Áreas brancas; E) Áreas vermelhas; F) Úlcera, crosta e sangramento 40

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Gráficos de floresta do primeiro grupo de características clínicas apontadas nos estudos. A) Ressecamento; B) Descamação; C) Apagamento da linha mucocutânea; D) Placa branca 38

Gráfico 2 - Gráficos de floresta do segundo grupo de características clínicas apontadas nos estudos. A) Atrofia; B) Eritema; C) Ulceração; D) Crosta 39

Gráfico 3 - Gráfico de floresta das análises de subgrupos com base em efeitos mistos para a classificação da OMS 41

Gráfico 4 - Gráfico de floresta das análises de subgrupos com base em efeitos mistos para a classificação pelo sistema binário 42

Gráfico 5 - Gráficos de floresta sobre a taxa de transformação maligna .. 42

QUADROS

Quadro 1 - Critérios diagnósticos arquitetônicos e citológicos para displasia epitelial oral..... 20

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Associação das características clínicas e microscópicas da QA e CEC..... 44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

QA	Queilite Actínica
UV	Ultravioleta
CEC	Carcinoma espinocelular
5-FU	5-Fluorouracil
OMS	Organização Mundial da Saúde
Bcl-2	*B-cell lymphoma 2*
Mdm2	*Murine doble minute 2*
NK	*Natural Killer Cell*
HCT	Hidroclorotiazida
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
BDTD	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PROSPERO	*International Prospective Register of Systematic Reviews*
IC	Intervalo de confiança

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 15

2 REVISÃO DE LITERATURA..... 18

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS..... 18

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS..... 18

2.3 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS..... 19

2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO..... 20

2.5 ETIOPATOGENIA E RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA..... 23

3 OBJETIVOS..... 26

3.1 OBJETIVO GERAL..... 26

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 26

4 MÉTODOS..... 28

4.1 QUESTÃO DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE..... 28

4.2 PROTOCOLO E REGISTRO..... 28

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA..... 29

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS..... 29

4.5 COLETA DE DADOS E DADOS EXTRAÍDOS..... 29

4.6 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS..... 30

4.7 ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS E ESTATÍSTICAS..... 30

5 RESULTADOS..... 33

5.1 PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... 33

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS..... 34

5.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS..... 35

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS..... 36

5.4.1 Características Clínicas..... 36

5.4.2 Características Microscópicas..... 37

5.4.3 Graus de Displasia..... 37

5.4.4 Transformação Maligna..... 37

5.5 RESUMO DOS RESULTADOS..... 38

5.6 DADOS AUSENTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... 43

5.7 VIÉS DE PUBLICAÇÃO..... 43

5.8 ANÁLISES ADICIONAIS..... 43

6 DISCUSSÃO..... 48

7 CONCLUSÕES..... 54

REFERÊNCIAS..... 56

APÊNDICES..... 64

ANEXOS..... 84

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que afeta os lábios e é causada pela exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV).[1] Clinicamente, há apagamento da linha mucocutânea, bem como áreas eritematosas, descamação e ressecamento, principalmente no lábio inferior. Placas, úlceras e crostas podem estar presentes em casos mais avançados. Se nenhuma ação for tomada, a lesão pode evoluir para um carcinoma espinocelular (CEC).[2-7]

A lesão apresenta predileção pelo sexo masculino e acomete principalmente pessoas de pele clara que realizam atividades ocupacionais ao ar livre,[4,5] como agricultores, pescadores, pedreiros e atletas.[3] Também está associada aos homens pela menor frequência de uso de protetor labial quando comparados às mulheres, já que muitas costumam usar batom com filtro solar em seu dia a dia, e isso acaba sendo um fator de proteção aos lábios.[2,8]

A lesão tende a ser erroneamente relacionada aos sinais do envelhecimento devido à sua evolução lenta e tipicamente assintomática, o que leva ao seu não tratamento e provável progressão para CEC.[2]

A taxa de malignização varia de 10 a 30%.[3,9,10] Isso se deve à capacidade de a radiação UV induzir alterações nas proteínas e no DNA, podendo causar displasia epitelial.[11,12] A lesão torna-se ainda mais evidente quando associada ao tabagismo e etilismo, além de ser importante considerar nível socioeconômico, estilo de vida e predisposição hereditária.[2]

Exames microscópicos devem ser realizados para confirmar o diagnóstico, que inclui a presença de hiperqueratose, epitélio acantótico ou atrófico, degeneração basofílica das fibras de colágeno no tecido conjuntivo – elastose solar ou actínica – causada pela radiação UV, vasos sanguíneos dilatados e infiltrado inflamatório crônico.[2,3,13]

A terapia inicial se dá pela redução da exposição ao sol, além do uso de itens de proteção, como chapéus, bonés e, principalmente, protetor solar. Criocirurgia, 5-fluorouracil (5-FU) tópico, terapia fotodinâmica e vermelhectomia estão entre as outras terapias propostas na literatura.[14] No entanto, não há um consenso sobre o método de tratamento ideal para prevenir recorrências e transformação maligna.[15] Apesar disso, terapias mais invasivas, como a vermelhectomia, oferecem o benefício de remover e inspecionar microscopicamente todo o tecido, identificando o grau de

displasia epitelial em toda a região da lesão, não apenas em um local específico, como na biópsia incisional.[14,16]

Embora a QA tenha uma ampla gama de características clínicas que nem sempre estão claramente ligadas às microscópicas, não há critérios amplamente aceitos para essa doença. O seu diagnóstico é muito negligenciado, uma vez que muitos profissionais não reconhecem sua presença em seus estágios iniciais, sendo muitas vezes confundida com sinais do envelhecimento. Além disso, a lesão frequentemente é mascarada a partir de procedimentos estéticos, como o preenchimento labial. Ou ainda, quando é notada, geralmente é tratada como uma simples ferida, e são prescritas pomadas que, na maior parte dos casos, não fazem a lesão regredir. Portanto, investigações devem ser realizadas para avaliar as inúmeras características clínicas e microscópicas que essa lesão pode apresentar, pontuando-as detalhadamente.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Também conhecida como queilose actínica ou queilite solar, a QA foi descrita inicialmente por Ayres[17] (1923) e se trata de uma desordem potencialmente maligna que afeta os lábios.[18] Geralmente, é observada em indivíduos de pele clara e tem forte predileção pelo sexo masculino. Embora possa ocorrer em qualquer idade, pessoas com mais de 50 anos são mais propensas a ter a doença.[19,20] Isso pode ocorrer por diversas razões, incluindo a progressão lenta da lesão, detecção tardia devido à sua natureza assintomática e acúmulo de danos da radiação UV ao longo do tempo.[18,21-23]

A prevalência de QA está distribuída de forma desigual ao redor do mundo, sendo uma condição mais comumente encontrada em regiões geográficas onde a radiação UV penetra facilmente, como as localizadas próximas à linha do Equador.[24,25] Além disso, muitos casos de QA acometem populações específicas, como agricultores, pescadores ou indivíduos que possuem ocupações com níveis mais elevados de exposição ao sol.[22]

Outros fatores também associados à doença incluem: baixo nível socioeconômico, hábitos de vida pouco saudáveis (tabagismo, etilismo e dieta inadequada) e predisposição genética.[20,22,23,26]

A melanina funciona como um absorvedor de radiação UV e, portanto, desempenha um papel significativo na fotoproteção da pele.[27] Segundo Moreira *et al*.[23] (2021), indivíduos leucodermas têm 10,8 vezes mais chance de serem afetados pela QA quando comparados aos não leucodermas. Além disso, esses pesquisadores não observaram nenhum caso da doença em trabalhadores rurais feodermas ou melanodermas. Esse achado reforça o papel da radiação UV no desenvolvimento da QA, ao mesmo tempo em que enfatiza a importância da melanina como fator de proteção contra o seu desenvolvimento.[2,23,28]

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A QA é muito negligenciada por ser confundida com sinais de envelhecimento. Clinicamente, apresenta características variadas, sendo

frequentemente observadas lesões brancas associadas à descamação e ao ressecamento.[2,22,26] Também podem incluir regiões atróficas, geralmente associadas a áreas lisas e manchadas, além de fissuras transversais. Alterações na borda do vermelhão do lábio e apagamento da linha mucocutânea são outros achados clínicos comuns. Nos casos mais avançados, nota-se a presença de crostas, sangramento, endurecimento e úlceras.[2,22,28]

O lábio inferior é o mais acometido pela doença por ser a região mais exposta à radiação UV quando comparada ao lábio superior.[2] Além disso, ao contrário do epitélio cutâneo, o vermelhão do lábio não possui os fatores de proteção usuais, como secreções sebáceas e sudoríparas, ou cabelos e queratina, que contribuem para a proteção contra os danos UV. Outra característica importante é que o lábio inferior é evertido, portanto mais exposto à luz solar do que o lábio superior.[22,29]

2.3 CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Embora os parâmetros clínicos descritos anteriormente possam auxiliar na avaliação da lesão, a biópsia e o exame microscópico podem ser necessários para o fechamento do diagnóstico, pois permitirão que o patologista avalie quaisquer alterações teciduais, bem como o grau de displasia epitelial.[30-32]

Microscopicamente, a QA apresenta hiperqueratose, acantose e/ou atrofia epitelial.[26] Alterações basofílicas na submucosa, induzidas pela radiação UV, denominadas elastose solar ou actínica, também são identificadas.[13,18,26]

A displasia epitelial é caracterizada por alterações nas células isoladas e no seu arranjo arquitetônico e, dessa forma, os critérios usados em seu diagnóstico incluem alterações citológicas e arquitetônicas (Quadro 1).[30,33,34]

O último sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS)[31] de 2017 é baseado nesses critérios, dividindo a displasia em leve, moderada e severa na tentativa de fornecer uma abordagem mais objetiva para o diagnóstico e a classificação da displasia epitelial.[31,32,35]

Quadro 1 – Critérios diagnósticos arquitetônicos e citológicos para a displasia epitelial oral

ALTERAÇÕES ARQUITETÔNICAS	ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS
Perda de estratificação epitelial	Tamanho nuclear alterado
Perda da polaridade camada basal	Formato nuclear alterado
Crista epitelial em forma de gota	Tamanho celular alterado
Aumento no número de mitoses	Formato celular alterado
Mitoses suprabasais	Aumento relação núcleo-citoplasma
Queratinização celular prematura	Figura de mitoses atípicas
Pérolas de queratina	Aumento número e formato nucléolos
Alteração da coesão celular	Hipercromasia

Fonte: Adaptado de El-Naggar *et al.*[31] (2017)

A determinação das lesões em displasia leve, moderada e severa é baseada na extensão e no grau das alterações listadas no Quadro 1. A displasia leve define uma lesão em que as alterações arquitetônicas e citológicas são mínimas e limitadas ao terço inferior do epitélio, ao passo que a displasia moderada demonstra alterações envolvendo até dois terços da espessura total do epitélio. Já a displasia severa exibe alterações mais marcantes, que podem se estender para além dos dois terços inferiores do epitélio.[31,32]

O sistema binário é uma outra maneira de determinar os graus de displasia.[36-38] Nele, as lesões são divididas em “alto risco” e “baixo risco” de acordo com o número de características identificadas no exame microscópico. As lesões de alto risco mostram pelo menos quatro alterações arquitetônicas e cinco alterações citológicas (Quadro 1), enquanto as lesões de baixo risco mostram menos alterações.[32,36,39] Ainda que esse método seja amplamente utilizado, os critérios da OMS continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico e a graduação das displasias epiteliais, apesar de seu aspecto subjetivo.[18] Com treinamento adequado e relatórios de consenso de pelo menos dois patologistas, há evidências sólidas de que a precisão e a confiabilidade da classificação da displasia podem ser aprimoradas para ambas as técnicas.[30-32,36,37]

2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Os aspectos clínicos e microscópicos da lesão, assim como os dados sociodemográficos do paciente, são utilizados para fazer o diagnóstico de QA. Como as características clínicas de certos casos podem ser distintas e não corresponderem à gravidade das alterações microscópicas, uma biópsia incisional pode ser importante na obtenção de um diagnóstico claro.[40]

Lesões recidivantes, áreas vermelhas, úlceras e crostas são aspectos clínicos que podem sugerir a presença de displasia epitelial severa ou possivelmente câncer.[40] Educar os pacientes sobre a importância da proteção solar crônica é uma técnica fundamental na prevenção e tratamento da QA, sendo crucial a recomendação de protetor solar labial e uso de chapéus ou bonés para proteção mecânica contra os raios UV.[40]

A terapia mais comum para casos mais avançados é a excisão cirúrgica. No entanto, como essa doença geralmente afeta o lábio de maneira generalizada e apresenta características microscópicas variáveis na mesma lesão, a seleção do local para biópsia e terapia cirúrgica pode ser difícil.[40] Desse modo, outros tratamentos são propostos na literatura, como criocirurgia, uso tópico de 5-FU, terapia fotodinâmica e vermelhectomia.[41]

A criocirurgia envolve a aplicação tópica de criogênicos para tratar lesões maiores.[41] A QA pode ser tratada com sucesso por esta terapia, porque a umidade das membranas mucosas permite um congelamento mais rápido. Além disso, a alta vascularização do lábio causa descongelamento rápido, permitindo vários ciclos de congelamento-descongelamento. Essa técnica atua em nível celular, causando cristalização e subsequente ruptura das células por um fluxo metabólico. Além disso, também atua em nível vascular, causando trombose, isquemia e necrose celular.[41,42] É um tratamento relativamente barato e não requer nível avançado de habilidade do operador, como em procedimentos cirúrgicos maiores. Porém, como desvantagem, não apresenta padronização para a distribuição do agente (ou seja, via spray *vs*. fixação plana *vs*. aplicador de ponta de algodão) e nem quanto à duração da aplicação. Os potenciais efeitos adversos incluem inchaço pós-operatório de curto prazo, dor durante e após o tratamento, cicatrizes de longo prazo, hiper/hipopigmentação e neuropatia local.[41,42]

O 5-FU é um antimetabólito usado como agente quimioterápico sistêmico e pode ser usado para tratar a QA. Trata-se de um análogo à base de pirimidina e afeta diferencialmente as células neoplásicas por apresentarem um aumento da

atividade metabólica.[41] Um benefício de seu uso é o “tratamento de campo”, no qual áreas próximas às células clinicamente normais, mas microscopicamente atípicas, são reveladas e tratadas junto com a lesão aparente.[43] A terapia é amplamente conhecida, de fácil acesso, mas apresenta muitos efeitos colaterais imediatos que persistem ao longo do tratamento, incluindo eritema e inchaço dos lábios, além de indução de erosões e ulcerações. Tanto a sintomatologia dolorosa quanto a desfiguração cosmética temporária são esperadas. Além disso, também atua como fotossensibilizador, de modo que os sintomas podem piorar com a exposição à luz solar. O seu desconforto geralmente resulta em baixa adesão do paciente ao tratamento.[41]

Já a terapia fotodinâmica emprega a combinação de um agente fotossensibilizador e uma fonte de luz ativadora para promover a geração focal de espécies radicais de oxigênio, que rompem as membranas e organelas, levando à morte da célula.[44] Os pacientes são inicialmente preparados removendo-se delicadamente as escamas e crostas dos lábios e um agente fotossensibilizador é então aplicado à área a ser tratada. A aplicação pulsátil permite a reoxigenação do tecido em um intervalo, diminuindo o risco de necrose isquêmica no tecido circundante e efeitos adversos, como bolhas, despigmentação e púrpura, trazendo resultados satisfatórios para a QA.[41,45]

A vermelhectomia, por sua vez, é uma opção de tratamento cirúrgico muito utilizada na QA, principalmente em lesões amplas e que apresentam maiores graus de displasia epitelial. Na técnica, toda a espessura do epitélio é ressecada. É dependente do operador, uma vez que incisões e fechamentos de sutura adequados são essenciais para a remoção da lesão e reparo da ferida.[41] Uma vermelhectomia simples envolve a remoção do vermelhão apenas até o nível do músculo orbicular da boca, enquanto uma vermelhectomia modificada pode incluir a remoção de glândulas e tecido muscular.[41,46] Tradicionalmente, a cirurgia resulta em muitos efeitos adversos, incluindo formação de hematomas, deiscência da ferida, formação de cicatriz inflexível, perda do contorno normal dos lábios e, principalmente, desenvolvimento de parestesias.[41] Porém, tem como vantagem o fato de o tecido coletado ser utilizado como amostra para a análise microscópica, que determinará o grau de displasia epitelial em toda a região da lesão removida, e não apenas em uma área específica, como nos casos de biópsia incisional.[14]

2.5 ETIOPATOGENIA E RISCO DE TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

Apesar de a QA ser uma importante desordem potencialmente maligna, seu risco de transformação maligna é frequentemente esquecido, e a doença é amplamente negligenciada.[22] Estima-se que o CEC de lábio seja responsável por 12% de todos os tipos de câncer de cabeça e pescoço.[19] A taxa de malignização da QA varia de 10 a 30%,[3,9,10] e esse processo pode ser muito lento, com estudos relatando variações de 1 a 30 anos,[20,21] dado talvez atribuível à dificuldade de diagnosticar definitivamente as lesões de QA.

Uma revisão sistemática realizada por Dancyger *et al*.[22] (2018) indicou a falta de evidências clínicas sobre as características comportamentais da QA. Considerando o potencial metastático do CEC de lábio de 3 a 20%,[47] essa falta de informação pode ser considerada uma preocupação significativa de saúde pública.

Para entender o desenvolvimento da QA e sua respectiva transformação maligna, é necessário compreender a influência da radiação UV no processo da carcinogênese. A radiação UV é classificada em três subgrupos, com base em seu comprimento de onda: UV-A (315-400 nm), UV-B (280-315 nm) e UV-C (100-280 nm). A UV-C é filtrada pela atmosfera terrestre e apresenta pouco impacto na saúde humana. A UV-A e a UV-B, por sua vez, têm sido implicadas no desenvolvimento de danos, como QA e câncer de pele. A UV-B é necessária para a síntese de vitamina D, mas a superexposição a ela traz consequências mais graves, causando queimaduras solares e é uma das principais causas de câncer de pele. A UV-A também danifica a pele, aumentando as taxas de câncer e causando o envelhecimento cutâneo.[22,48]

A radiação UV afeta direta e indiretamente o DNA das células epiteliais da pele, causando aberrações genéticas.[49] Isso resulta na formação de dímeros de pirimidina de ciclobutano e produz estresse oxidativo e inflamação. Além disso, o excesso de radiação UV também altera a função imunológica.[49] Conforme essas mutações se acumulam, aumenta-se o risco de desenvolvimento de lesões malignas e potencialmente malignas.[22]

O gene supressor de tumor p53 é uma parte essencial na transformação maligna de lesões como a QA em CEC de lábio. A proteína p53 é um fator de transcrição que regula o *checkpoint* G1 do ciclo celular e é responsável por ativar fatores pró-apoptóticos para induzir a morte celular programada quando as células

são detectadas com anomalias genéticas irreparáveis. Tal ação significativa impede a replicação de células anormais e a formação de tumor. Quando a radiação UV causa mutações no gene p53, a ação protetora desse gene oncossupressor é perdida, tornando as células defeituosas capazes de entrar na fase S do ciclo celular e se replicarem.[22]

Estima-se que 90% dos casos de CEC de lábio e 80% dos casos de QA apresentem mutações específicas no gene p53 a partir da radiação UV. Essas mutações aumentam significativamente o risco de transformação de QA em CEC.[50] Fora ela, também há outras proteínas relacionadas à transformação maligna dessa doença incluindo Bcl-2 (proteína antiapoptótica), Ki-67 e Mdm2 (proteína supressora de tumor). As células CD8+ e NK também estão reduzidas em lesões de QA, e a perda de suas funções protetoras aumenta o risco de transformação maligna.[1,22]

Embora a exposição ao sol seja o fator de risco predominante para o desenvolvimento de QA e CEC de lábio, indivíduos que tomam medicamentos com propriedades fotossensibilizantes também podem estar em risco aumentado para essas doenças.[51] Em 2013, a *International Agency for Research on Cancer* classificou a hidroclorotiazida (HCT) como “possivelmente carcinogênica para humanos”,[52] e Pottegård *et al*.[53] (2017) relataram que o uso do diurético fotossensibilizante HCT foi associado a um risco substancialmente aumentado para CEC de lábio. O risco aumentou com doses cumulativas mais altas. Assim, também é importante considerar o uso deste tipo de medicamento no processo de desenvolvimento da QA e do CEC de lábio.[22]

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática voltada para a prevalência das inúmeras características clínicas e microscópicas da QA. A seguinte questão motivou este estudo: Em pacientes com QA, qual é a prevalência das diversas características clínicas e microscópicas?

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar, por meio de dados sociodemográficos e de saúde, a população estudada;

- Avaliar qual é a prevalência das características clínicas da QA na população estudada;

- Avaliar qual é a prevalência das características microscópicas da QA na população estudada;

- Identificar a taxa de transformação maligna da QA na população estudada;

- Pontuar quais são as características clínicas e microscópicas da QA mais graves e que apresentam maior probabilidade de transformação maligna.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 QUESTÃO DA PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Uma estratégia PECO modificada foi usada para formular a questão desta revisão sistemática: (P) pacientes com o diagnóstico de QA, (E) não aplicável, (C) não aplicável e (O) prevalência das diversas características clínicas e microscópicas.

Foram incluídos estudos que trouxessem informações de pacientes diagnosticados com QA, excluindo estudos que fornecessem informações gerais sobre todas as desordens potencialmente malignas orais, além de estudos sobre outros tipos de queilite, como: queilite angular, de contato, relacionada a drogas, glandular, granulomatosa e de células plasmáticas. Também foram excluídos aqueles sobre queilites ligadas a dermatoses e doenças sistêmicas (lúpus, líquen plano, grupo pênfigo/penfigoide, angioedema, xerostomia etc.).

Em relação ao desfecho, foram incluídos estudos que apresentassem as variáveis clínicas e microscópicas (e/ou graus de displasia) da lesão, de forma nominal ou em escalas/escores. Estudos que não relatassem as características de forma pontual e descritiva não foram incluídos, uma vez que o objetivo desta investigação é pontuar as características em detalhes. Como desfecho secundário, este estudo também apresentou a finalidade de identificar a taxa de transformação maligna da lesão.

Por fim, deve-se pontuar que foram incluídos estudos observacionais do tipo transversal, coorte retrospectivo, coorte prospectivo e caso-controle, e excluídos relatos de casos, séries de casos e revisões.

4.2 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes mais recentes propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), de 2020,[54] e também foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) - CRD42020201254. O *checklist* PRISMA 2020 está presente no Anexo A.

4.3 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, Embase (via Elsevier), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Web of Science. Além disso, a literatura cinza também foi utilizada, com base em uma busca manual das listas de referências de estudos relevantes e o uso da Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), Google Scholar e ProQuest. A estratégia de busca incluiu termos relacionados à população (pacientes com QA) e ao desfecho (características clínicas e microscópicas), que foram combinados com operadores booleanos, adaptados para uso em cada uma das bases bibliográficas, em combinação com filtros específicos. A estratégia de busca em todos os bancos de dados está resumida no Apêndice A. Não houve restrição de ano de publicação e nem de idioma. Todas as bases foram verificadas pela última vez para atualização dos dados em 19 de janeiro de 2022.

4.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após realizar pesquisas em todas as bases de dados, os registros recuperados foram transferidos para o gerenciador de referência EndNote Web® (Clarivate, London, UK) para identificação de duplicatas. Em seguida, dois revisores independentes (M.C.C. e M.G.Q.H.) leram os títulos e resumos de cada artigo e excluíram os estudos que não atenderam aos critérios de elegibilidade. Com esses estudos pré-selecionados, foram realizadas leituras dos textos completos para analisar quais atenderam aos critérios estabelecidos com precisão. Todas as discrepâncias que surgiram foram resolvidas por meio de discussão com um terceiro revisor (C.M.F.R.). O valor Kappa interexaminador foi superior a 0,80 em ambas as etapas.

4.5 COLETA DE DADOS E DADOS EXTRAÍDOS

Os dados do estudo foram extraídos por dois pesquisadores (M.C.C. e M.G.Q.H.), de forma independente e a extração foi realizada em estudos selecionados para inclusão usando uma tabela padronizada, incluindo as seguintes informações: autor, ano de publicação e país, desenho do estudo, população estudada (sexo, idade,

etnia, hábitos deletérios, exposição ao sol, sintomatologia e localização da lesão), características clínicas, características microscópicas e taxa de transformação maligna.

4.6 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Para se evitar o viés de medição, os dados do estudo foram extraídos por dois pesquisadores (M.C.C. e M.G.Q.H.), de forma independente. Essas informações foram comparadas para detectar as concordâncias e discordâncias e avaliar se a extração fora bem executada. O risco de viés de seleção foi avaliado usando as ferramentas de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs.[55] Cada questão foi respondida com “sim”, “não”, “não está claro” ou “não aplicável”.

Dois revisores (M.C.C. e M.G.Q.H.) analisaram o risco de viés separadamente e classificaram os artigos como “alto risco” (quando o estudo atingiu até 49% “sim” para os parâmetros considerados), “risco moderado” (50–69% “sim”) e “baixo risco” (maior que 70% “sim”).[56] Foi realizada uma conferência entre os dois revisores, e as discordâncias foram resolvidas por consenso. Os gráficos foram gerados usando o software RevMan 5.4 (Review Manager 5.4, Cochrane Collaboration).

4.7 ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS E ESTATÍSTICAS

Um banco de dados contendo as variáveis e classificações foi organizado em uma planilha do Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) para tabulação dos dados estatísticos. Foi realizada uma síntese narrativa, estruturada em torno das informações gerais da população estudada, bem como das características clínicas e microscópicas da QA e das taxas de transformação maligna da lesão. Uma síntese quantitativa de dados, com base em porcentagens, também foi realizada com os dados dos estudos incluídos a partir de metanálises de efeitos randômicos e análises de subgrupos de efeitos mistos, realizadas usando o *software* Jamovi, versão 1.6.15 (The Jamovi Project 2021, Sydney, NSW, Austrália) e o *software* Comprehensive Meta-analysis (Biostat, Englewood, NJ, USA). Além disso, foram desenvolvidas análises de associação das características clínicas da QA e do CEC de lábio no *software* Jamovi, versão 1.6.15 (The Jamovi Project 2021, Sydney,

NSW, Austrália). Para essas variáveis qualitativas nominais, foi utilizado o teste qui-quadrado, com $p<0,05$ considerado significativo.

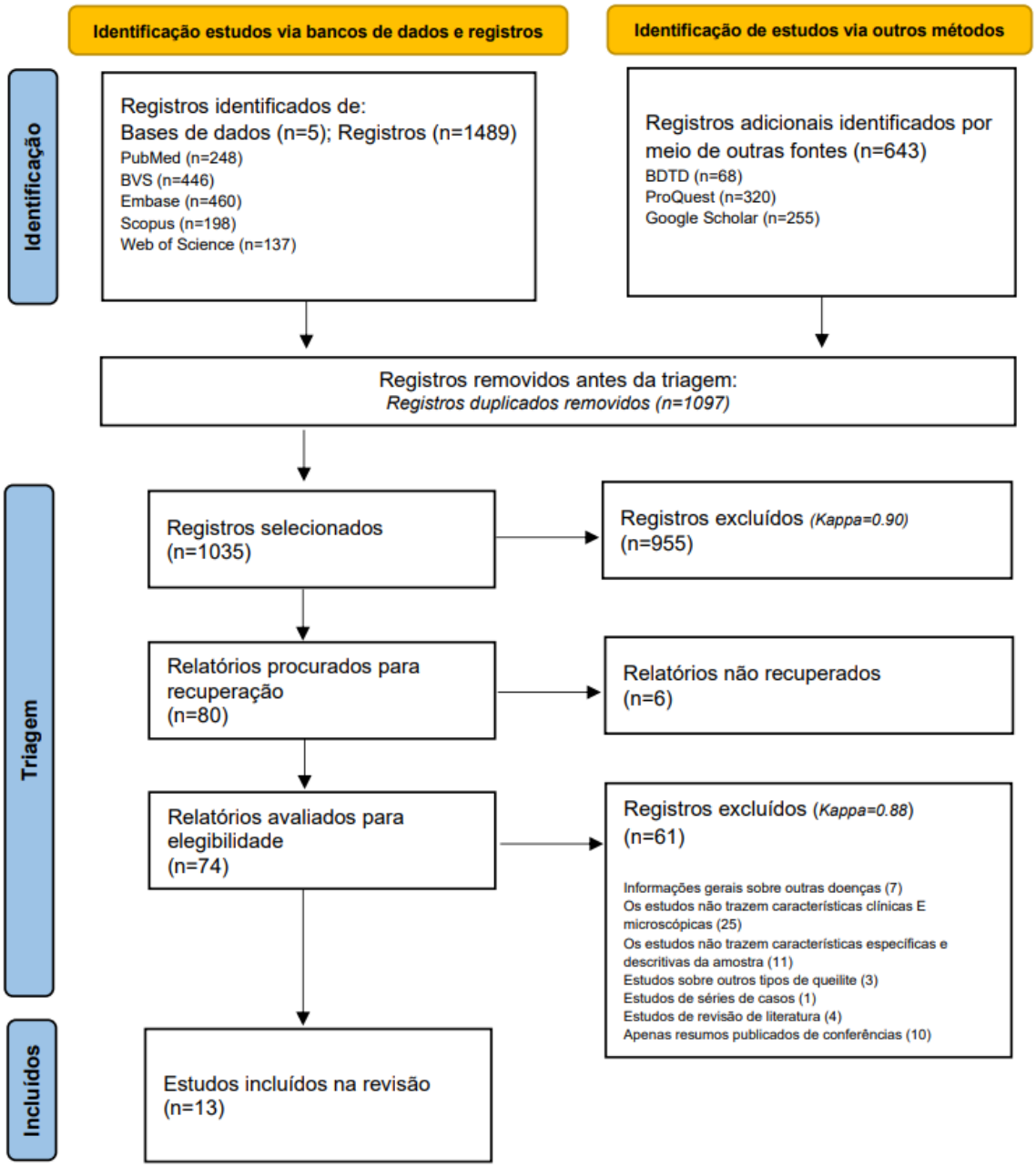
5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Inicialmente, 2132 estudos foram identificados nas bases de dados. No entanto, após a leitura dos títulos e resumos, 1097 estudos foram excluídos por estarem duplicados e 955 foram considerados irrelevantes ao tema (Kappa=0,90). Os 80 estudos restantes foram elegíveis para análise de texto completo. Destes, seis não foram recuperados e 61 foram eliminados após a aplicação dos critérios de inclusão (Kappa=0,88). Os motivos das exclusões estão detalhados nos Apêndices B e C. Ao final, treze estudos[57-69] foram incluídos para a extração de dados. A Figura 1 resume o processo de seleção.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 (adaptado) para novas revisões sistemáticas, que incluíram buscas em bancos de dados, registros e outras fontes (atualizado em 19 de janeiro de 2022)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

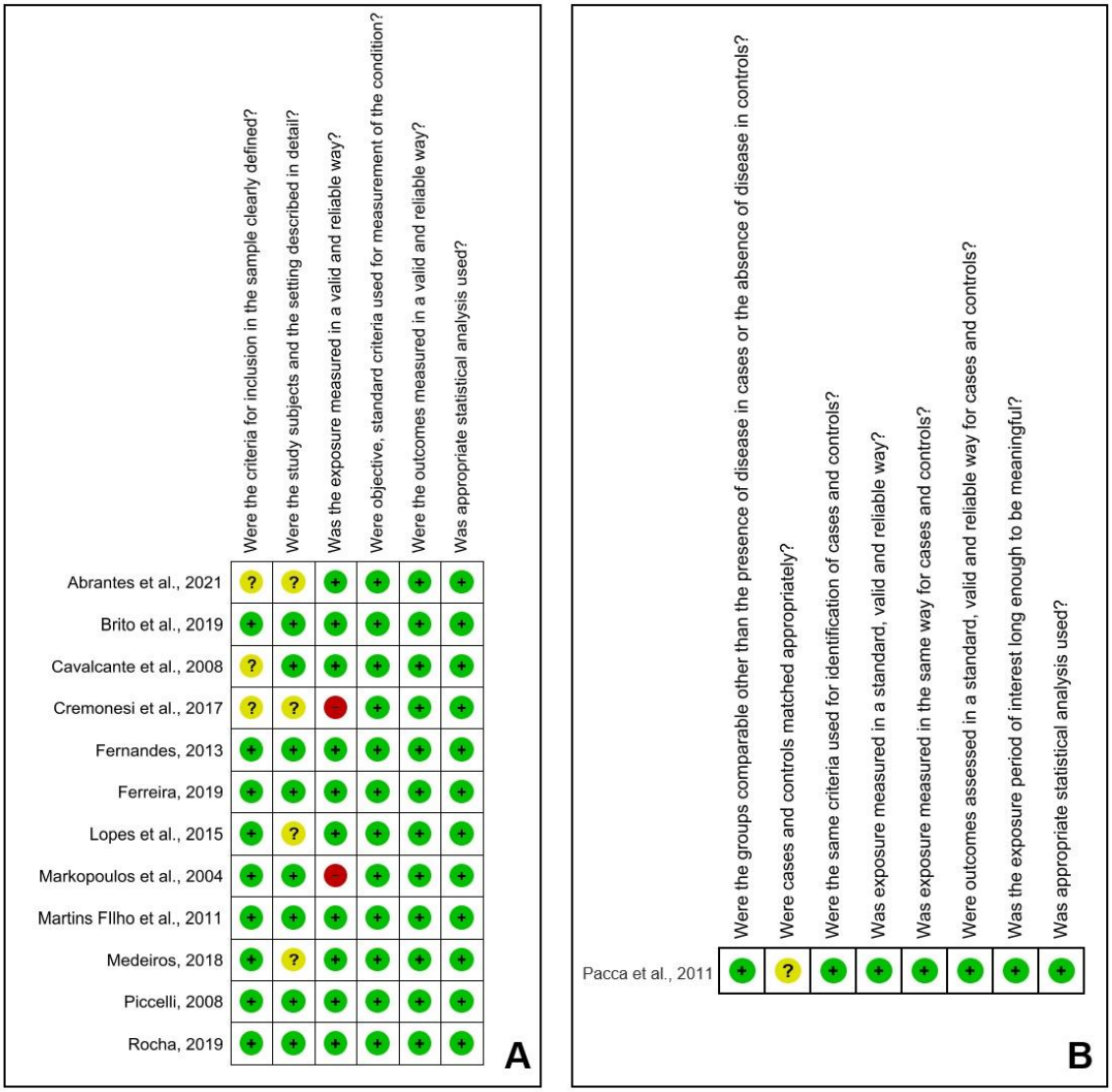
As informações gerais coletadas dos estudos incluídos estão apresentadas no Apêndice D. Doze[57-60,62-69] dos treze estudos examinados são transversais, enquanto um[61] é caso-controle. Os estudos foram publicados de 2004 a 2021, sendo doze estudos[58-69] brasileiros e um[57] grego. A amostra total compreendeu 728 pacientes, com prevalência de QA em homens (74,45%, 542 de 728) e média de idade

de 57,45 anos. Os leucodermas foram os mais impactados (90,69%, 575 de 634), seguidos por feodermas (7,09%, 45 de 634), melanodermas (2,05%, 13 de 634) e xantodermas (0,15%, 1 de 634). A QA localizou-se predominantemente no lábio inferior (98,50%, 593 de 602), e o uso de tabaco predominou em termos de hábitos deletérios (47,66%, 296 de 621), seguido pelo consumo de álcool (23,64%, 70 de 621). Já a exposição solar crônica foi registrada em 61,69% (335 de 543). Em relação à sintomatologia, observou-se uma frequência de 34,29% (143 de 417), com relatos de dor, queimação, ardência e prurido (Apêndice D).

5.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

As Figuras 2A e 2B resumem a avaliação do risco de viés por estudo. Em relação aos estudos transversais (Figura 2A), dez[57-63,65-68] apresentaram “baixo risco” de viés e dois[64,69] tiveram “risco moderado” de viés. O estudo caso-controle[61] (Figura 2B) apresentou “baixo risco” de viés.

Figura 2 – Resumo do risco de viés: julgamento dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído. A) Estudos transversais; B) Estudo caso-controle



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.4 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

As variáveis estudadas foram separadas em quatro categorias para melhor interpretação dos resultados: características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e transformação maligna.

5.4.1 Características Clínicas

As características clínicas foram avaliadas em todos os estudos,[57-69] entretanto doze estudos[57-68] ofereceram tais informações de forma descritiva, sendo:

ressecamento (98,56%, 206 de 209), descamação (90,42%, 225 de 282), apagamento da linha mucocutânea (84,21%, 288 de 342), atrofia (70,19%, 325 de 463), mancha branca (68,75%, 55 de 80), fissura (68,18%, 150 de 220), eritema (62,42%, 201 de 322), inchaço (53,43%, 101 de 189), placa branca (42,72%, 276 de 646), ulceração (28,68%, 150 de 523), placa vermelha (25,68%, 47 de 183) e crosta (15,81%, 37 de 234) (Apêndice E). Abrantes *et al.*[69] (2021), por sua vez, desenvolveram uma categorização clínica baseada em três critérios: lesão fundamental, cor da lesão e superfície da lesão, observando-se predomínio por lesão fundamental do tipo placa (48,33%, 29 de 60), cor branca (53,33%, 32 de 60) e superfície irregular (39,28%, 22 de 56). O Apêndice E apresenta uma visão geral dessas descobertas.

5.4.2 Características Microscópicas

Cinco estudos[58,59,64,66,68] avaliaram as características microscópicas morfológicas, sendo as mais comuns acantose (95,62%, 153 de 160), hiperqueratose (83,50%, 167 de 200), elastose solar (75,39%, 144 de 191), atrofia (64,42%, 134 de 208), disqueratose (63,29%, 50 de 79), infiltrado inflamatório (49,73%, 95 de 191), pleomorfismo (45,16%, 14 de 31), hipercromatismo (45,16%, 14 de 31), ulceração (41,98%, 55 de 131), granulose (37,93%, 11 de 29), hiperplasia epitelial (35,19%, 63 de 179) e vasodilatação (21,25%, 34 de 160) (Apêndice E).

5.4.3 Graus de Displasia

Dez estudos[57,59-62,65-69] relataram os graus de displasia de acordo com a classificação da OMS, constatando displasia leve em 34,69% (161 de 464), displasia moderada em 26,29% (122 de 464) e displasia severa em 16,59% (77 de 464). Três estudos[63,65,69] também empregaram a categorização do sistema binário, sendo 59,76% (101 de 169) para o baixo risco e 40,23% (68 de 169) para o alto risco (Apêndice E).

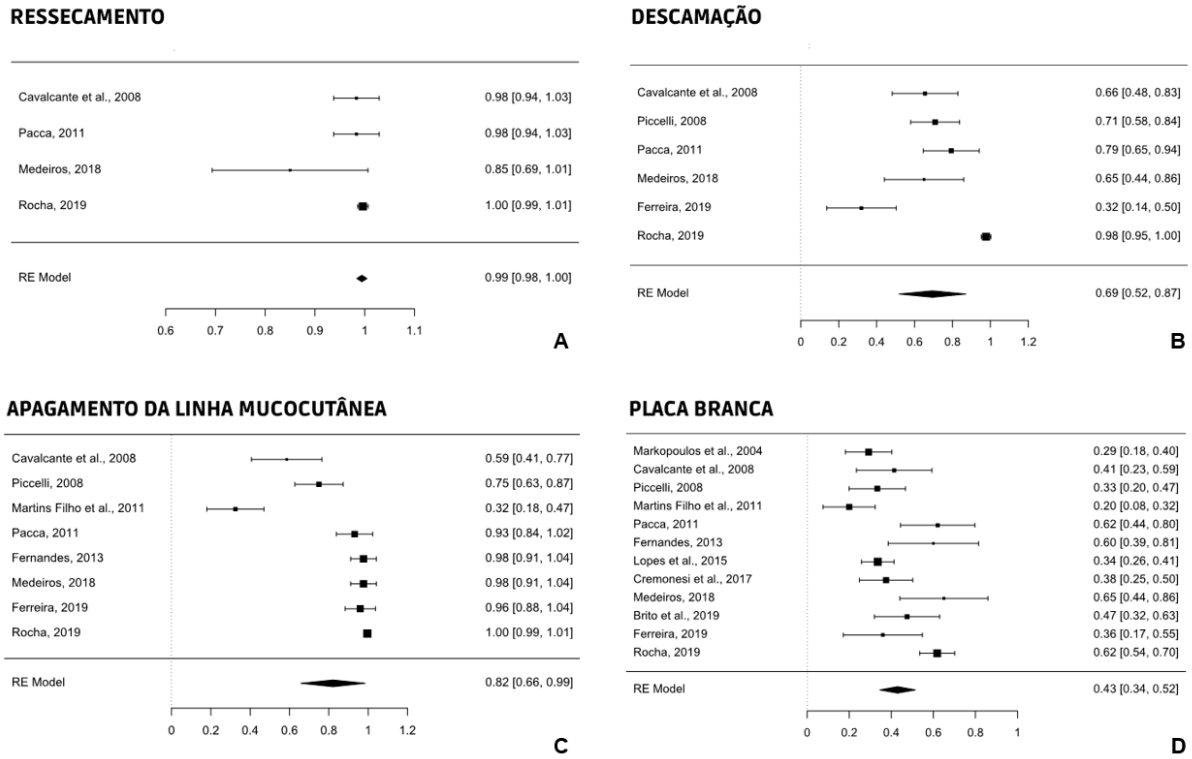
5.4.4 Transformação Maligna

Quatro estudos[57,58,60,64] forneceram dados de transformação maligna de suas amostras, variando de 10%[60] a 16,92%[57].

5.5 RESUMO DOS RESULTADOS

As características clínicas mais relatadas nos estudos permitiram a realização de metanálises. O ressecamento (Gráfico 1A) foi citado em quatro estudos[58,61,65,68] e teve prevalência de 99% [IC 95%= 0,98 a 1,00; heterogeneidade: I^2= 0,82%, TAU= 0,002, teste Q= 3,834 (p=0,280)]. A descamação (Gráfico 1B) foi apontada em seis estudos[58,59,61,65,67,68] e teve prevalência de 69% [IC 95%= 0,52 a 0,87; heterogeneidade: I^2= 92,14%, TAU= 0,206, teste Q= 86,309 (p<,001)]. O apagamento da linha mucocutânea (Gráfico 1C) foi observado em oito estudos[58-62,65,67,68] e teve prevalência de 82% [IC 95%= 0,66 a 0,99; heterogeneidade: I^2= 98,04%, TAU= 0,231, teste Q= 118,536 (p<,001)]. A placa branca (Gráfico 1D), por sua vez, foi apontada em doze estudos[57-68] e apresentou prevalência de 43% [IC 95%= 0,34 a 0,52; heterogeneidade: I^2=79,63%, TAU= 0,130, teste Q= 58,898 (p<,001)].

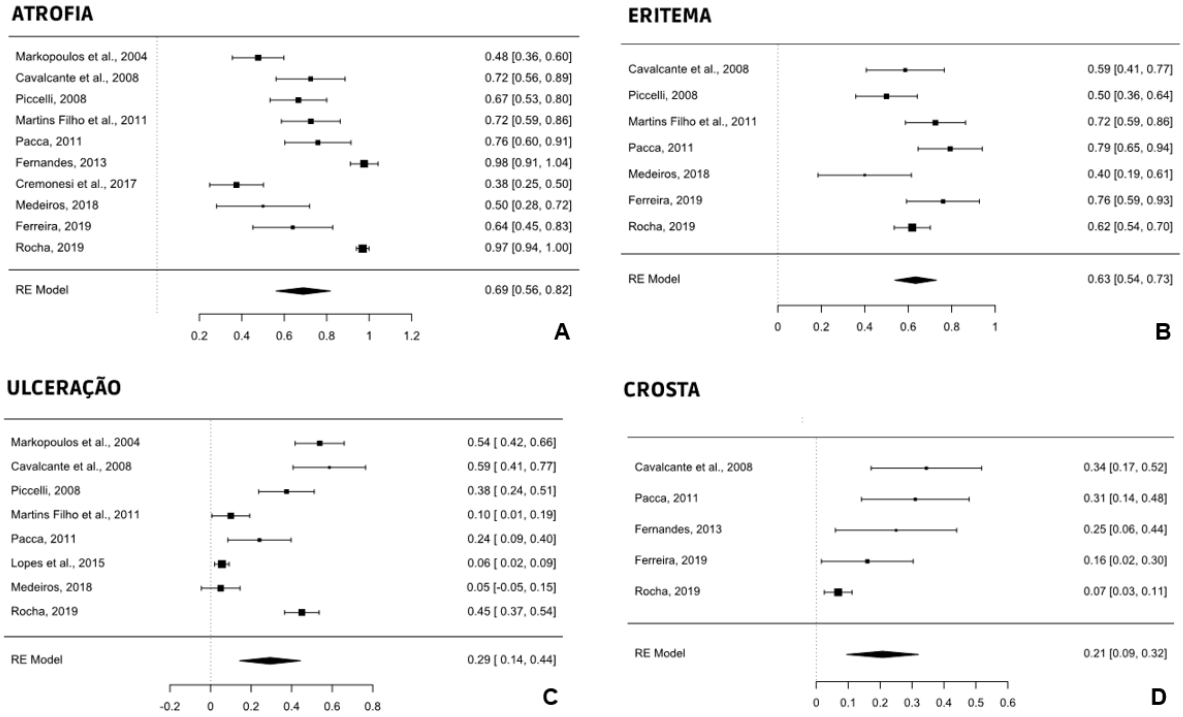
Gráfico 1 – Gráficos de floresta do primeiro grupo de características clínicas apontadas nos estudos. A) Ressecamento; B) Descamação; C) Apagamento da linha mucocutânea; D) Placa branca



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

A atrofia (Gráfico 2A) foi abordada em dez estudos[57-62,64,65,67,68] e apresentou prevalência de 69% [IC 95%= 0,56 a 0,82; heterogeneidade: I^2= 93,92%, TAU= 0,195, teste Q= 184,370 (p<,001)]. O eritema (Gráfico 2B) foi identificado em sete estudos[58-61,65,67,68] e teve prevalência de 63% [IC 95%= 0,54 a 0,73; heterogeneidade: I^2= 67,76%, TAU= 0,105, teste Q= 16,720 (p=0,010)]. A ulceração (Gráfico 2C) foi descrita em oito estudos[57-61,63,65,68] e teve prevalência de 29% [IC 95%= 0,14 a 0,44; heterogeneidade: I^2= 95,32%, TAU= 0,210, teste Q= 153,899 (p<,001)]. Por fim, a crosta (Gráfico 2D) foi mencionada em cinco estudos[58,61,62,67,68] e apresentou prevalência de 21% [IC 95%= 0,09 a 0,32; heterogeneidade: I^2= 72,84%, TAU= 0,105, teste Q= 18,561 (p<,001)].

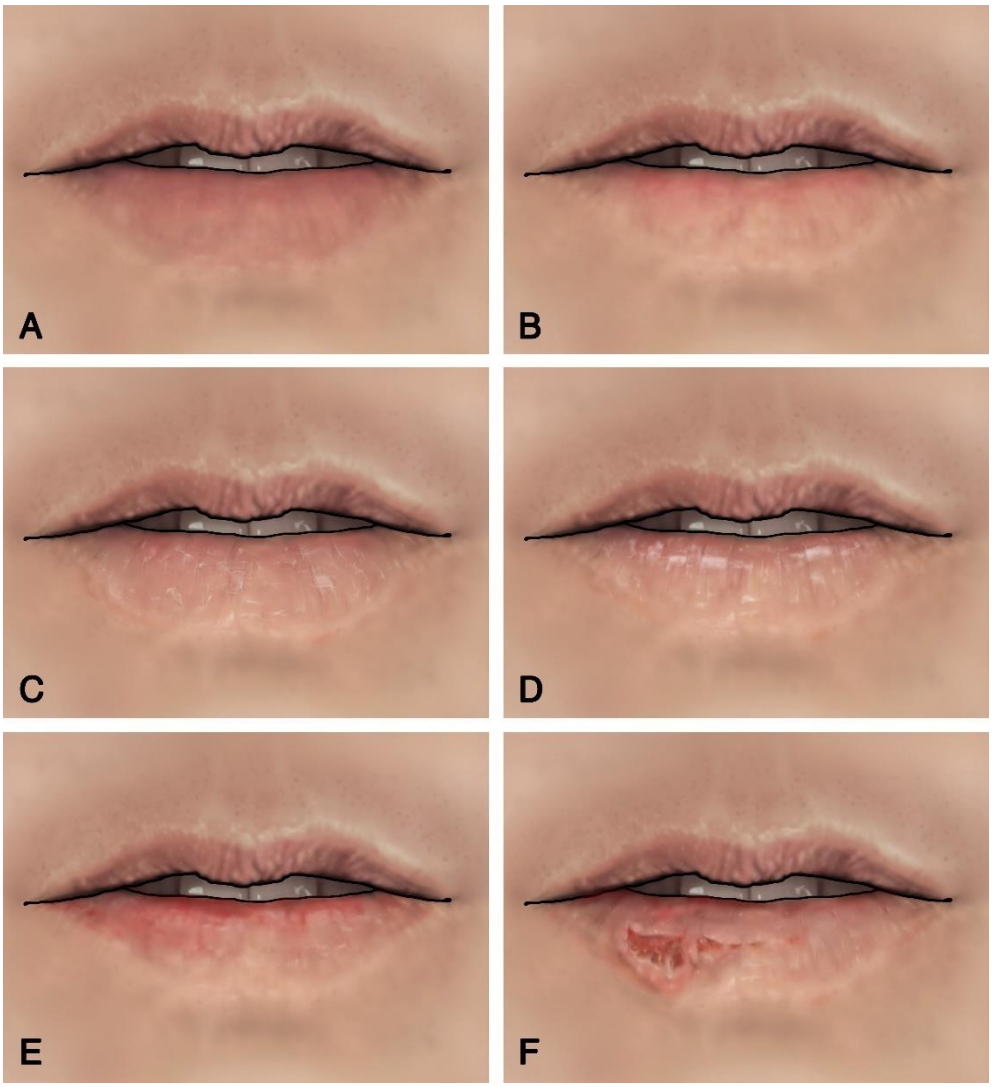
Gráfico 2 – Gráficos de floresta do segundo grupo de características clínicas apontadas nos estudos. A) Atrofia; B) Eritema; C) Ulceração; D) Crosta



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

A Figura 3 foi desenhada com base nos achados dos estudos primários desta investigação e tem como objetivo auxiliar os profissionais na identificação desses aspectos clínicos mais facilmente.

Figura 3 – Ilustrações simulando as principais características clínicas identificadas. A) Lábio normal; B) Apagamento da linha mucocutânea; C) Descamação e ressecamento; D) Áreas brancas; E) Áreas vermelhas; F) Úlcera, crosta e sangramento



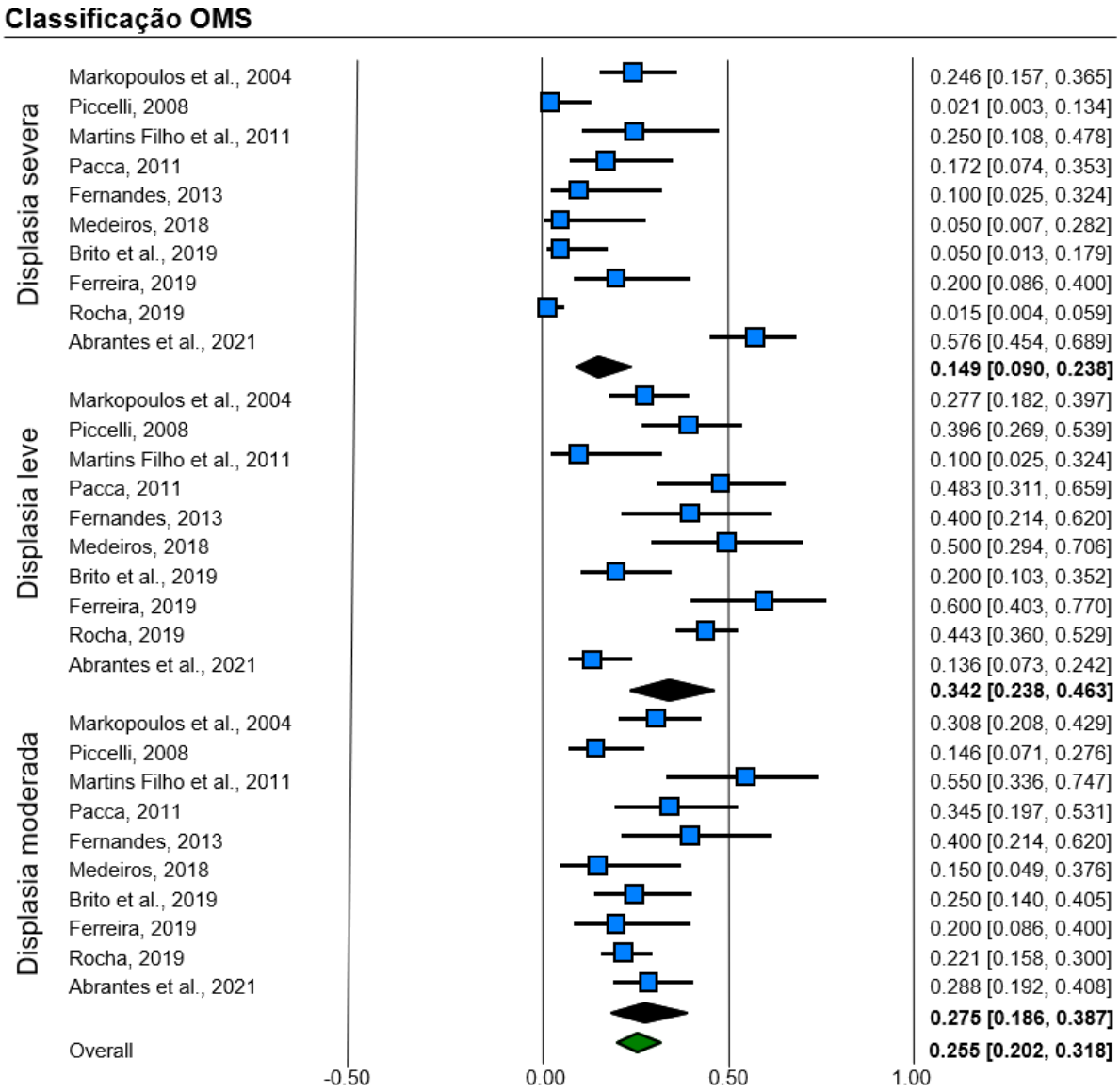
Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Os graus de displasia identificados nos estudos incluídos na revisão sistemática possibilitaram a construção de análises de subgrupos com base em efeitos mistos. Um modelo de efeitos randômicos foi usado para combinar estudos dentro de cada subgrupo e um efeito fixo foi usado para avaliar o efeito global de cada subgrupo. A variância estudo a estudo foi considerada a mesma para todos os subgrupos, com um valor calculado dentro dos subgrupos e depois agrupado entre eles.

Dez estudos[57,59-62,65-69] indicaram os graus de displasia com base na classificação da OMS. A displasia leve teve prevalência de 34,2% [IC 95%= 0,23 a 0,46; heterogeneidade: I^2= 75,57%, TAU= 0,593, teste Q= 36,852 (p<,001)]. Já a

displasia moderada teve prevalência de 27,5% [IC 95%= 0,18 a 0,38; heterogeneidade: I²= 48,14%, TAU= 0,337, teste Q= 17,354 (p=0,043)]. Por último, a displasia severa apresentou prevalência de 14,9% [IC 95%= 0,09 a 0,23; heterogeneidade: I²= 87,25%, TAU= 1,275, teste Q= 70,632 (p<,001)] (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Gráfico de floresta das análises de subgrupos com base em efeitos mistos para a classificação da OMS

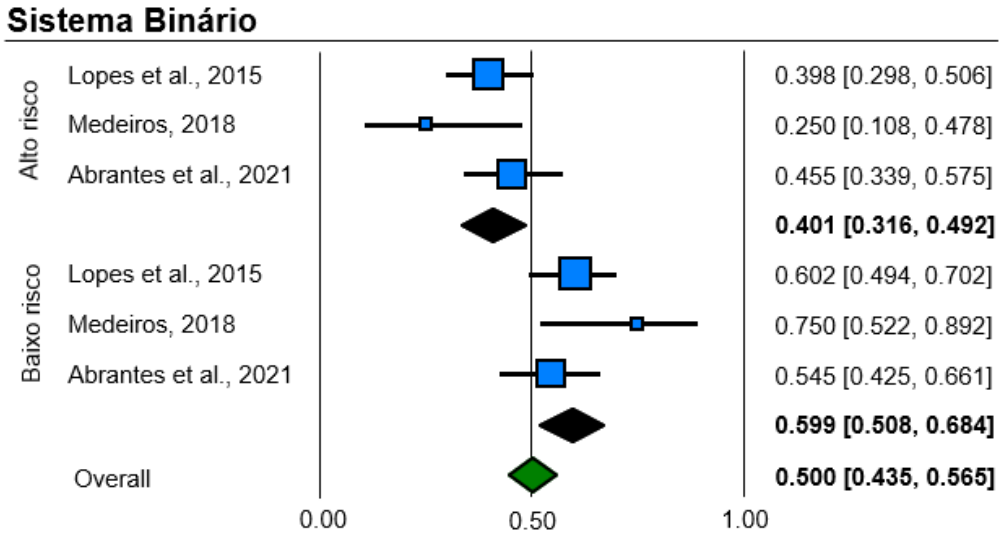


Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Três estudos[63,65,69] também abordaram a classificação dos graus de displasia a partir do sistema binário. As lesões consideradas de baixo risco apresentaram prevalência de 59,9% [IC 95%= 0,50 a 0,68; heterogeneidade: I²= 23,08%, TAU= 0,161, teste Q= 2,600 (p=0,272)] e as consideradas de alto risco

tiveram prevalência de 40,1% [IC 95%= 0,31 a 0,49; heterogeneidade: I^2= 23,08%, TAU= 0,161, teste Q= 2,600 (p=0,272)] (Gráfico 4).

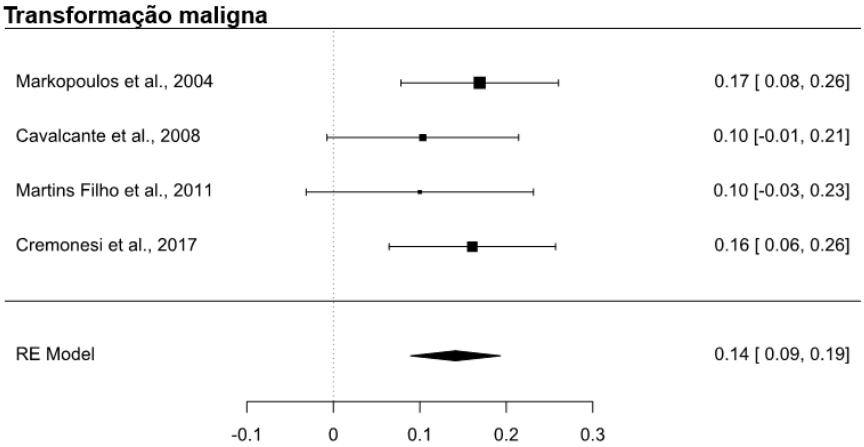
Gráfico 4 – Gráfico de floresta das análises de subgrupos com base em efeitos mistos para a classificação pelo sistema binário



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Quatro estudos[57,58,60,64] forneceram ainda informações sobre a transformação maligna da QA, possibilitando o desenvolvimento de uma metanálise desses resultados. Evidenciou-se que a transformação maligna da QA teve prevalência de 14% [IC 95%= 0,09 a 0,19; heterogeneidade: I^2=0%, TAU= 0,000, teste Q= 1,344 (p=0,719)] (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Gráfico de floresta sobre a taxa de transformação maligna



Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

5.6 DADOS AUSENTES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Em relação às informações gerais coletadas, um estudo[58] não forneceu informações sobre a média de idade da população, enquanto um estudo[64] não forneceu nenhuma informação sobre etnia. Com relação aos hábitos deletérios, dois estudos[67,69] não trouxeram essa informação. Frente à exposição solar, cinco estudos[58,59,61,66,67] não forneceram essa informação, e os sintomas não foram abordados também em cinco estudos.[57,64,65,67,69] Quatro estudos[58,59,61,65] não descreveram o local da lesão.

Frente às características microscópicas, alguns estudos[57,60-63,65,67,69] trouxeram apenas os graus de displasia, outros[58,64] apenas as características microscópicas morfológicas.

5.7 VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Nenhuma análise de viés de publicação foi realizada neste trabalho, uma vez que esse tipo de análise não se aplica a dados de prevalência, pois não há razão para supor que uma pesquisa com alta ou baixa prevalência terá uma probabilidade maior ou menor de publicação, seguindo a orientação de Michael Borenstein.[70]

5.8 ANÁLISES ADICIONAIS

Ferreira[67] (2019) e Rocha[68] (2019) identificaram características clínicas de QA e CEC de lábio, permitindo realizar testes de associação dessas características entre as doenças, a fim de determinar quais características seriam mais agressivas ou mais atreladas a lesões malignas. Foi empregado o teste do qui-quadrado, com $p<0,05$ considerado significativo. Diante das características clínicas, houve resultado estatisticamente significativo para crosta ($p<,001$), eritema ($p<,001$), descamação ($p=0,001$) e ulceração ($p<,001$).

Em relação à crosta, observou-se uma ocorrência baixa em pacientes com QA (8,3%) quando comparada aos pacientes com CEC de lábio (43,7%), sugerindo que essa característica possivelmente está relacionada a lesões mais agressivas e malignas. Quanto ao eritema, a análise mostrou que pacientes com CEC de lábio são mais propensos a apresentar essa característica (95,4%) quando comparados aos

pacientes com QA (64,1%). Em relação à descamação, houve maior prevalência em indivíduos com QA (87,2%) do que em indivíduos com CEC de lábio (70,1%). Por fim, em relação à ulceração, houve forte prevalência em pacientes com CEC de lábio (88,2%) em comparação aos pacientes com QA (45%).

As seguintes características clínicas não apresentaram resultados estatisticamente significativos (p>0,05): apagamento da linha mucocutânea, erosão, fissura e placa branca (Tabela 1).

Ferreira[67] (2019) e Rocha[68] (2019) ainda apontaram as características microscópicas da QA e do CEC de lábio, permitindo que esses achados também fossem associados. Quanto às características microscópicas, notou-se resultado estatisticamente significativo para atrofia (p=0,020), infiltrado inflamatório (p<,001), ulceração (p<,001) e vasodilatação (p<,001).

Indivíduos com QA apresentaram maior frequência de atrofia (87%) do que pacientes com CEC de lábio (72,5%). Quanto ao infiltrado inflamatório, houve forte prevalência em pacientes com CEC de lábio (94,1%), enquanto em pacientes com QA essa prevalência foi bem menor (32,8%). Na ulceração, também houve forte prevalência em pacientes com CEC de lábio (96,1%), diferentemente do observado em pacientes com QA (42%). A vasodilatação também foi mais prevalente em indivíduos com CEC de lábio (78,4%) quando comparados a indivíduos com QA (3,8%). Esses resultados sugerem que essas características microscópicas são mais prováveis de estarem ligadas a lesões agressivas e malignas.

As seguintes características microscópicas não apresentaram resultados estatisticamente significativos (p>0,05): acantose, hiperplasia epitelial e elastose solar (Tabela 1).

Tabela 1 – Associação das características clínicas e microscópicas da QA e CEC

(Continua)

		CEC N (%)	**QA N (%)**	**Valor de P**
Características clínicas				
Apagamento da linha mucocutânea	Não	1 (1,1%)	1 (0,6%)	0,674
	Sim	86 (98,9%)	155 (99,4%)	
Crosta	Não	49 (56,3%)	143 (91,7%)	< ,001*
	Sim	38 (43,7%)	13 (8,3%)	

Tabela 1 – Associação das características clínicas e microscópicas da QA e CEC
(Continuação)

		CEC N (%)	QA N (%)	Valor de P
Características clínicas				
Erosão	Não	5 (5,7%)	13 (8,3%)	0,461
	Sim	82 (94,3%)	143 (91,7%)	
Eritema	Não	4 (4,6%)	56 (35,9%)	< ,001*
	Sim	83 (95,4%)	100 (64,1%)	
Fissura	Não	3 (5,9%)	7 (5,3%)	0,886
	Sim	48 (94,1%)	124 (94,7%)	
Descamação	Não	26 (29,9%)	20 (12,8%)	0,001*
	Sim	61 (70,1%)	136 (87,2%)	
Ulceração	Não	6 (11,8%)	72 (55,0%)	< ,001*
	Sim	45 (88,2%)	59 (45,0%)	
Placa branca	Não	28 (32,2%)	66 (42,3%)	0,120
	Sim	59 (67,8%)	90 (57,7%)	
Características microscópicas				
Acantose	Não	3 (5,9%)	3 (2,3%)	0,223
	Sim	48 (94,1%)	128 (97,7%)	
Atrofia	Não	14 (27,5%)	17 (13,0%)	0,020*
	Sim	37 (72,5%)	114 (87,0%)	
Hiperplasia epitelial	Não	40 (78,4%)	109 (83,2%)	0,453
	Sim	11 (21,6%)	22 (16,8%)	
Infiltrado inflamatório	Não	3 (5,9%)	88 (67,2%)	< ,001*
	Sim	48 (94,1%)	43 (32,8%)	
Elastose solar	Não	16 (31,4%)	31 (23,7%)	0,286
	Sim	35 (68,6%)	100 (76,3%)	
Ulceração	Não	2 (3,9%)	76 (58,0%)	< ,001*
	Sim	49 (96,1%)	55 (42,0%)	

Tabela 1 – Associação das características clínicas e microscópicas da QA e CEC

(Conclusão)

		CEC N (%)	QA N (%)	Valor de P
Características microscópicas				
Vasodilatação	Não	11 (21,6%)	126 (96,2%)	< ,001*
	Sim	40 (78,4%)	5 (3,8%)	

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)
Nota: CEC=carcinoma espinocelular; QA=queilite actínica; *Diferença estatisticamente significativa.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A prevalência da QA descrita na literatura varia de 0,9% a 43,24%.[71] De acordo com os dados obtidos nesta pesquisa, o perfil de pacientes com essa doença foi: sexo masculino (74,45%), leucoderma (90,69%), com média de idade de 57,45 anos e com regular exposição à radiação UV (61,69%). Esses achados são consistentes com pesquisas anteriores.[7,13,72]

Segundo Melo *et al*.[72] (2019), cerca de 82% dos casos de QA e 80% do CEC de lábio afetam homens e 85% dos indivíduos com QA e 87% daqueles com CEC de lábio são indivíduos de pele clara. Devido a menor quantidade de melanina na pele, pessoas de pele clara são mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças cujo fator etiológico é a radiação UV.[22,58,72,73] Quando comparados aos não brancos, indivíduos leucodermas têm 10,8 vezes mais chances de serem acometidos pela QA, conforme Moreira *et al*.[23] (2021).

Além da cor da pele, a idade foi identificada como um fator significativo no desenvolvimento da QA. Ao considerar a radiação UV acumulada ao longo do tempo, a relação entre o aumento da idade e a presença da doença tende a ser proporcional, principalmente em pessoas de pele clara.[23,60]

Além disso, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são brasileiros. Países tropicais, como o Brasil, onde muitos trabalhadores exercem suas atividades ao ar livre ou estão acostumados à exposição prolongada à radiação UV, há maior propensão ao desenvolvimento dessas lesões, principalmente devido à falta do uso de agentes protetores, como filtro solar, e barreiras, como bonés e chapéus.[26,73,74]

Em relação aos hábitos deletérios, os resultados revelaram uma relação entre o uso do tabaco e o desenvolvimento da lesão, pois mais de 47% dos indivíduos relataram ser fumantes ou ex-fumantes. Embora várias substâncias do tabaco estejam ligadas ao desenvolvimento do câncer de boca intraoral, seu papel na fisiopatologia da QA e do CEC de lábio é desconhecido. Alguns estudos sugerem que o tabagismo é um importante fator secundário no CEC de lábio, afetando tanto o lábio superior quanto o inferior, visto que o desenvolvimento de lesões tem sido relatado no local onde o tabaco é colocado.[72] No entanto, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a potencial contribuição do consumo de tabaco para a etiopatogenia da QA e do CEC de lábio.[73]

Quanto à localização da lesão, a literatura revela que a maioria das lesões é descoberta no lábio inferior[13,31,71,72], corroborando o presente estudo, que constatou que o lábio inferior foi acometido em 98,50% dos casos. Muitos autores caracterizam a QA como restrita ao lábio inferior, porém há alguns casos de QA no lábio superior registrados na literatura.[57,69,72] O lábio superior foi impactado em nove casos (1,49%) dos pacientes reportados nesta revisão.

Em termos de sintomas, as lesões iniciais de QA frequentemente passam despercebidas por serem assintomáticas na maioria dos pacientes.[20,22,73] Observou-se frequência de sintomas em 34,29% dos pacientes da presente investigação, com relatos de dor, queimação, ardência e prurido. Em geral, as lesões iniciais tendem a ser assintomáticas; consequentemente, é fundamental que o profissional entenda que a ausência de sintomas acaba sendo uma informação relevante para o diagnóstico precoce.[73]

Clinicamente, a QA tem uma ampla gama de características clínicas, incluindo lesões brancas comumente associadas à descamação e ao ressecamento.[2,22,26] As zonas atróficas também são aparentes e frequentemente acompanhadas por áreas lisas e manchadas, bem como fissuras. Outros sinais clínicos típicos são a alteração do vermelhão dos lábios e o apagamento da linha mucocutânea.[2,22,28] Isso corrobora os achados desta revisão, que constatou que a maioria dos estudos aponta essas características como sendo as mais prevalentes em pacientes com QA. Entre as mais comuns, ressecamento (99%; IC 95%= 0,98 a 1,00), apagamento da linha mucocutânea (82%; IC 95%= 0,66 a 0,99), atrofia (69%; IC 95%= 0,56 a 0,82) e descamação (69%; IC 95%= 0,52 a 0,87) lideraram o *ranking* de prevalência.

Crostas e úlceras, por outro lado, são visíveis em casos mais avançados e são menos comuns.[2,22,28] Isso é apoiado pelos resultados da investigação atual, que detectou crostas em apenas 21% (IC 95%= 0,09 a 0,32) e ulceração em 29% (IC 95%= 0,14 a 0,44). Outro achado interessante ao comparar as características clínicas da QA e do CEC de lábio é que o aparecimento de crostas, ulcerações e áreas eritematosas é mais prevalente no CEC de lábio do que nos casos de QA (p<,001), enquanto a descamação é mais evidenciada em lesões de QA do que em CEC de lábio (p<,001). A literatura afirma que lesões com tonalidade branca uniforme estão associadas, de fato, a níveis mais baixos de displasia epitelial, ao passo que lesões mistas e vermelhas estão mais associadas a níveis mais altos de displasia.[7,31,69]

Como a QA tem características clínicas diversas, os aspectos microscópicos são fundamentais para o fechamento do diagnóstico e do estágio da doença.[18,26,63] Pesquisas anteriores mostraram que a lesão é microscopicamente caracterizada por elastose solar e graus variáveis de infiltrado inflamatório.[13,18,26] O epitélio é frequentemente atrófico ou acantótico, com espessamento da camada de queratina e graus variados de displasia epitelial.[18]

A acantose foi a alteração microscópica mais comum detectada nos estudos incluídos nesta análise (95,62%), enquanto o epitélio atrófico foi observado em 64,42%. A elastose solar, por outro lado, não foi a característica mais comumente observada, estando presente em 75,39% da casuística.

Os estudos desta revisão que utilizaram a classificação da OMS[57,59-62,65-69] apresentaram maior prevalência de lesões com displasia leve (34,2%; IC 95%= 0,23 a 0,46), seguida de displasia moderada (27,5%; IC 95%= 0,18 a 0,38) e severa (14,9%; IC 95%= 0,09 a 0,23). Além disso, três estudos[63,65,69] utilizaram o sistema binário, encontrando prevalência de 59,9% (IC 95%= 0,50 a 0,68) para baixo risco e 40,1% (IC 95%= 0,31 a 0,49) para alto risco. No entanto, devido a não uniformidade dos critérios/classificação das displasias entre os diferentes avaliadores dos estudos, bem como ao fato de essas gradações terem mudado ao longo do tempo, ambos os resultados dos sistemas de classificação microscópica (OMS e sistema binário) devem ser interpretados com cautela.

É importante ressaltar que as metanálises revelaram altas taxas de heterogeneidade entre os estudos na maioria das características clínicas e dos graus de displasia. Essas disparidades de prevalência podem estar relacionadas à dificuldade dos profissionais em identificar suas inúmeras características clínicas, bem como aos diferentes critérios de diagnóstico microscópico.

O método de classificação da OMS para avaliar os graus de displasia é o mais utilizado e recomendado atualmente.[31] Baseia-se em critérios morfológicos (citológicos e arquitetônicos), definindo a displasia como leve, moderada e severa.[31,35] No entanto, a consistência na classificação dessas condições é um desafio, e mesmo quando há concordância entre os examinadores, esses métodos de categorização são extremamente subjetivos.[73,75] É particularmente difícil no caso da displasia moderada e, como resultado, não há critérios para definir com precisão os graus de displasia.[13] Kujan *et al*.[36] (2006) propuseram um sistema binário para categorizar as displasias a

partir de baixo e alto risco de transformação maligna. Consequentemente, espera-se que ter apenas dois grupos ajude os patologistas a reduzir a subjetividade.[13]

Segundo Kujan *et al*.[36] (2006), o sistema binário com quatro características arquitetônicas e cinco citológicas apresentou maior concordância interexaminador (Kappa=0,50) do que o da OMS (Kappa=0,22). Quando comparado com o sistema de três níveis da OMS, Nankivell *et al*.[38] (2013) também afirmam que o sistema binário tem maior reprodutibilidade e uma capacidade prognóstica semelhante. De fato, ao analisar os dados de heterogeneidade do sistema binário das presentes metanálises, há dados mais homogêneos em ambos os graus [I^2= 23,08%, TAU= 0,161, teste Q= 2,600 (p=0,272)] quando comparados aos dados obtidos pela classificação da OMS [displasia leve: I^2= 75,57%, TAU= 0,593, teste Q= 36,852 (p<,001); displasia moderada: I^2= 48,14%, TAU= 0,337, teste Q= 17,354 (p=0,043); displasia severa: I^2= 87,25%, TAU= 1,275, teste Q= 70,632 (p<,001)].

Para Cavalcante *et al*.[76] (2011), entretanto, o sistema de classificação da OMS é mais confiável que o sistema binário, pois ele leva em consideração a incidência de alterações citológicas e arquitetônicas em toda a extensão da mucosa, enquanto o sistema binário apenas quantifica as alterações independentemente do nível de envolvimento da mucosa causado por modificações displásicas. Por conta disso, acreditamos que a classificação proposta pela OMS seja, de fato, mais confiável que o sistema binário. Contudo, para ambos os métodos, há evidências de que o treinamento adequado e o relatório de consenso de pelo menos dois patologistas podem aumentar a precisão e a confiabilidade da classificação da displasia.[30-32,36,37]

A literatura disponível sobre a taxa de transformação maligna da QA é bastante controversa, podendo variar de 10 a 30%.[3,9,10] Entretanto, uma revisão sistemática realizada por Dancyger *et al*.[22] (2018) relevou uma taxa de 3,07%. A presente metanálise, por outro lado, encontrou prevalência de 14% (IC 95%= 0,09 a 0,19).

Apesar disso, devido à posição anatômica e comportamento clínico da lesão, as pessoas que desenvolvem o CEC de lábio apresentam uma taxa de sobrevivência maior do que as pessoas com outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço.[77] Além disso, a taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes com CEC de lábio varia de 62 a 79%.[77]

No geral, sabe-se pouco sobre a prevalência das inúmeras características clinicopatológicas da QA, reiterando a necessidade da realização desta revisão

sistemática. No entanto, é importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, devido ao fato de avaliar estudos observacionais transversais e caso-controle, estudos primários que podem ser suscetíveis a possíveis erros e fatores de confusão. Além disso, como não houve uniformidade nos critérios e classificações das características clínicas e microscópicas das lesões entre os potenciais examinadores desses pacientes, isso pode levar a limitações na interpretação dos resultados. Outra limitação desta revisão e de outras investigações prévias sobre QA é a ausência de critérios clínicos mais confiáveis para determinar suas características clínicas. Esse fato reforça a necessidade de serem produzidas mais pesquisas sobre os parâmetros clínicos, demográficos e microscópicos da QA, uma vez que há dados limitados na literatura sobre o tema. Seria interessante ainda a criação de guias norteadores para a uniformização dos critérios clínicos, a fim de que futuras revisões sistemáticas apresentem resultados mais robustos e homogêneos sobre o tema.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados, pode-se concluir que:

1. Ressecamento (99%; IC 95%= 0,98 a 1,00), apagamento da linha mucocutânea (82%; IC 95%= 0,66 a 0,99), atrofia (69%; IC 95%= 0,56 a 0,82) e descamação (69%; IC 95%= 0,52 a 0,87) foram os sinais clínicos mais prevalentes no grupo examinado;
2. Acantose (95,62%), hiperqueratose (83,50%), elastose solar (75,39%) e atrofia (64,42%) foram as características microscópicas morfológicas mais prevalentes. De acordo com a classificação da OMS, a displasia leve foi observada em 34,2% (IC 95%= 0,23 a 0,46), a displasia moderada em 27,5% (IC 95%= 0,18 a 0,38) e a displasia severa em 14,9% (IC 95%= 0,09 a 0,23). Em termos do sistema binário, 59,9% (IC 95%= 0,50 a 0,68) foram considerados de baixo risco e 40,1% (IC 95%= 0,31 a 0,49) de alto risco;
3. A transformação maligna foi observada em 14% (IC 95%= 0,09 a 0,19) dos casos;
4. Crostas, ulcerações e áreas eritematosas estão mais associadas ao CEC de lábio do que a QA (p<,001), enquanto a descamação está mais associada à QA do que ao CEC de lábio (p<,001).

Referências

REFERÊNCIAS

1. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: An ominous precursor. J Am Acad Dermatol. 2012;66(2):173–84.

2. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: Clinical and histological features. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(3):498–503.

3. Piñera-Marques K, Lorenço SV, da Silva LF, Sotto MN, Carneiro PC. Actinic lesions in fishermen's lower lip: Clinical, cytopathological and histopathologic analysis. Clinics. 2010;65(4):363–7.

4. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Concetta M. Dermoscopic features of actinic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(11):970–5.

5. Lucena EE, Costa DC, Da Silveira EJ, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. Oral Dis. 2012;18(6):575–9.

6. Gonzaga AK, de Oliveira PT, da Silveira ÉJ, Queiroz LM, de Medeiros AM. Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. Clin Oral Investig. 2018;22(3):1319–25.

7. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;125(6):582–90.

8. Luna-Ortiz K, Güemes-Meza A, Villavicencio-Valencia V, Mosqueda-Taylor A. Lip cancer experience in Mexico. An 11-year retrospective study. Oral Oncol. 2004;40(10):992–9.

9. Ntomouchtsis A, Karakinaris G, Poulolpoulos A, Kechagias N, Kittikidou K, Tsompanidou C, et al. Benign lip lesions. A 10-year retrospective study. Oral Maxillofac Surg. 2010;14(2):115–8.

10. Chaves YN, Torezan LA, Lourenço SV, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2017;33(1):14–21.

11. Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):139–48.

12. Huber MA. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: Confusions in terminology and definition: Facts and controversies. Clin Dermatol [Internet]. 2010;28(3):262–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.06.011

13. Câmara PR, Dutra SN, Takahama A Júnior, Fontes KB, Azevedo RS. A comparative study using WHO and binary oral epithelial dysplasia grading systems in actinic cheilitis. Oral Dis. 2016;22(6):523–9.

14. Freddo AL, Vogt BF, Torriani MA, Hosni ES. Vermilionectomy: A treatment alternative for actinic cheilitis. Rev Odonto Ciênc. 2009;24(3):319–22.

15. Carvalho M de V, de Moraes SL, Lemos CA, Santiago JF Júnior, Vasconcelos BC, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2019;25(4):972–81.

16. Rossoe EW, Tebcherani AJ, Sittart JA, Pires MC. Actinic cheilitis: Aesthetic and functional comparative evaluation of vermilionectomy using the classic and W-plasty techniques. An Bras Dermatol [Internet]. 2011;86(1):65–73. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437524

17. Ayres S Junior. Chronic Actinic Cheilitis. JAMA. 1923;81(14):1183–86.

18. Gonzaga AK, Mafra RP, da Silva LP, Freitas R de A, de Souza LB, Pinto LP. Actinic cheilitis: Morphometric parameters and its relationship with the degree of epithelial dysplasia. Acta Histochem [Internet]. 2020;122(1):151452. Available from: https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.151452

19. Kornevs E, Skagers A, Tars J, Bigestans A, Lauskis G, Libermanis O. 5 year experience with lower lip cancer. Stomatologija. 2005;7(3):95–8.

20. 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(1):105–14.

21. 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.

22. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. J Invest Clin Dent. 2018;9(4):e12343.

23. Moreira P, Assaf AV, Cortellazzi KL, Takahama A Junior, Azevedo RS. Social and behavioural associated factors of actinic cheilitis in rural workers. Oral Dis. 2021;27(4):911–8.

24. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. Cancer Causes Control. 1997;8(1):25–33.

25. Antoniades DZ, Styanidis K, Papanayotou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate-I. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1995;31(5):333–9.

26. Sarmento DJ, da Costa Miguel MC, Queiroz LM, Godoy GP, Da Silveira ÉJ. Actinic cheilitis: Clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. Int J Dermatol. 2014;53(4):466–72.

27. Brenner M, Hearing VJ. The protective role of melanin against UV damage in human skin. J Photochem Photobiol. 2008;84(3):539–49.

28. Ribeiro A de O, Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. Int J Dermatol. 2014;53(11):1370–6.

29. Feller L, Masilana A, Khammissa RA, Altini M, Jadwat Y, Lemmer J. Melanin: The biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. Head Face Med. 2014;10(1):1–7.

30. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: Predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med. 2008;37(3):127–33.

31. El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017. p. 112–5.

32. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: Risk of progression to malignancy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2018;125(6):612–27. Available from: https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011

33. Dos Santos JN, De Sousa SO, Nunes FD, Sotto MN, De Araújo VC. Altered cytokeratin expression in actinic cheilitis. J Cutan Pathol. 2003;30(4):237–41.

34. Cury PR, Furuse C, De Araújo NS, De Araújo VC. Signal transducer and activator of transcription-3 expression and activation is dysregulated in actinic cheilitis. J Cutan Pathol. 2007;34(8):606–11.

35. Müller S. Update from the 4th Edition of the World Health Organization of Head and Neck Tumours: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. Head Neck Pathol. 2017;11(1):33–40.

36. 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.

37. 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.

38. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C, et al. The binary oral dysplasia grading system: Validity testing and suggested improvement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]. 2013;115(1):87–94. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.10.015

39. Pilati SF, Bianco BC, Vieira DS, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. Oral Dis. 2017;23(2):219–24.

40. Almeida O. Patologia Oral (ABENO - Odontologia Essencial: Parte básica). São Paulo: Artes Médicas; 2016. 163 p.

41. Shah AY, Doherty SD, Rosen T. Actinic cheilitis: A treatment review. Int J Dermatol [Internet]. 2010;49(11):1225–34. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359841001&from=export

42. Ishida CE, Ramos-e-Silva M. Cryosurgery in oral lesions. Int J Dermatol. 1998;37:283–5.

43. Cullen SI. Topical fluorouracil therapy for precancers and cancers of the skin. J Am Geriatr Soc [Internet]. 1979;27(12):529–35. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-159921

44. Karrer S, Szeimies R-M, Hohenleutner U, Landthaler M. Role of lasers and photodynamic therapy in the treatment of cutaneous malignancy. Am J Clin Dermatol. 2001;2(4):229–37.

45. Alexiades-Armenakas M. Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Actinic Keratoses/Actinic Cheilitis/Acne: Vascular Lasers. Dermatol Clin [Internet]. 2007;25(1):25–33. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L44780058&from=export

46. Barry RB, McKenzie J, Berg D, Langtry JA. Direct primary closure without undermining in the repair of vermilionectomy defects of the lower lip. Br J Dermatol. 2012;167(5):1092–7.

47. De Abreu MA, Da Silva OM, Pimentel DR, Hirata CH, Weckx LL, Alchorne MM, et al. Actinic cheilitis adjacent to squamous carcinoma of the lips as an indicator of prognosis. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2006;72(6):767–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31043-0

48. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: A brief review. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92(1):119–31.

49. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol. 2010;49(9):978–86.

50. Rass K, Reichrath J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2008;624:162–78.

51. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogianti F, et al. Hydrochlorothiazide enhances UVA-induced DNA damage. J Photochem Photobiol. 2013;89(3):649–54.

52. International Agency for Research on Cancer. Some Drugs and Herbal Products. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: IARC, 2015.

53. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. J Intern Med. 2017;282(4):322–31.

54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

55. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from https://synthesismanual.jbi.global. https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-08

56. Polmann H, Domingos FL, Melo G, et al. Association between sleep bruxism and anxiety symptoms in adults: A systematic review. J Oral Rehabil 2019;46(5):482-491. doi:10.1111/joor.12785

57. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. Oral Dis. 2004;10:212–6.

58. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(3):498–503.

59. Piccelli HR. Avaliação clínica, histopatológica e imuno-histoquímica de 48 casos de queilite actínica [master’s thesis]. Goiânia: Universidade Católica de Goiás; 2008. 87 p.

60. Martins Filho PR, Da Silva LC, Piva MR. The prevalence of actinic cheilitis in farmers in a semi-arid northeastern region of Brazil. Int J Dermatol. 2011;50(9):1109–14.

61. Pacca FO, Marcucci G, Nunes FD, Silva CE, Cerri A. Aspectos clínicos e histológicos en la queilitis actínica crónica, su relación con el Virus del Papiloma Humano. Odontoestomatologia. 2011;XIII(17):45–53.

62. Fernandes LG. Caracterização clínico-histopatológica e avaliação terapêutica de fotoprotetor nas queilites actínicas [master’s thesis]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2013. 79 p.

63. Lopes ML, Silva Júnior FL, Lima KC, Oliveira PT, Silveira É J. Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. An Bras Dermatol. 2015/09/17. 2015;90(4):505–12.

64. Cremonesi AL, Quispe RA, Garcia AS, Santos PS. Queilite actínica: um estudo retrospectivo das características clinicas e histopatológicas. Arq Med Hosp Fac

Cienc Med St Casa São Paulo. 2017;62(1):7–11.

65. Medeiros CK. Queilite Actínica: índice de análise clínica [master's thesis]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2018. 74 p.

66. Brito LN, Bonfim AC, Gomes DQ, Alves MP, Nonaka CF, Godoy GP. Clinical and histopathological study of actinic cheilitis. Rev Odontol da UNESP. 2019;48:e20190005.

67. Ferreira PS. Uso da microscopia confocal de reflectância na avaliação de queilite actínica: padrões pareados com histologia e sinais precoces de evolução para carcinoma espinocelular [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2019. 102 p.

68. Rocha AF. Caracterização da queilite actínica como desordem potencialmente maligna oral [master's thesis]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2019. 69 p.

69. Abrantes T de C, Fonsêca TC, Cabral MG, Agostini M, Andrade BA, Romañach MJ, et al. Epithelial Dysplasia in Actinic Cheilitis: Microscopic Study of 70 Cases from Brazil. Head Neck Pathol [Internet]. 2021;15(2):566–71. Available from: https://doi.org/10.1007/s12105-020-01250-z

70. Borenstein M. Common Mistakes in Meta-Analysis and How to Avoid Them. USA: Biostat, Inc; 2019.

71. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, et al. Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. Acta Derm Venereol. 2018;98(10):970–4.

72. 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):e62–9.

73. Silva LV, de Arruda JA, Abreu LG, Ferreira RC, da Silva LP, Pelissari C, et al. Demographic and Clinicopathologic Features of Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma: a Brazilian Multicentre Study. Head Neck Pathol [Internet]. 2020;14:899–908. Available from: https://doi.org/10.1007/s12105-020-01142-2

74. Corrêa MD. Solar ultraviolet radiation: Properties, characteristics and amounts observed in Brazil and south America. An Bras Dermatol. 2015;90(3):297–313.

75. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. J Oral Maxillofac Pathol. 2019;23(1):19–27.

76. Cavalcante DR, de Oliveira PS, Góis SM, Soares AF, Cardoso JC, Padilha FF, et al. Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. Braz J Otorhinolaryngol. 2011;77(3):278–84.

77. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A, et al. Head and neck cancer in Germany: A site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(1):55–63.

Apêndices

APÊNDICE A - Estratégia de pesquisa

(Continua)

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA
PubMed/MEDLINE 248 resultados	#1 "Actinic cheilitis" [Supplementary Concept] OR (Actinic Cheilosis) OR (Solar Cheilitis) OR (Solar Cheilosis) OR (Actinic Cheiloses) #2 "Classification" [Mesh] OR Classifications OR Systematics OR Taxonomy OR Taxonomies OR "Diagnosis, Oral" [Mesh] OR (Oral Diagnosis) OR (Diagnoses, Oral) OR (Oral Diagnoses) OR (Examination, Oral) OR (Examinations, Oral) OR (Oral Examinations) OR (Oral Examination) OR "Diagnosis" [Mesh] OR Diagnoses OR (Diagnoses and Examinations) OR (Examinations and Diagnoses) OR (Clinical Diagnosis) OR (Diagnosis, Clinical) OR "Early Diagnosis" [Mesh] OR (Diagnosis, Early) OR (Disease Early Detection) OR (Early Detection of Disease) OR (Clinical Criterion) OR (Clinical Score) OR Score OR Degrees OR Degree OR (Clinical Subtype) OR (Clinical Subtypes) Estratégia: #1 AND #2
Embase (via Elsevier) 460 resultados - continua	#1 'actinic cheilitis'/exp OR 'actinic cheilosis' OR 'solar cheilitis' OR 'solar cheilosis' OR 'actinic cheiloses' #2 'classification'/exp OR 'categorisation' OR 'categorization' OR 'category tree' OR 'classification' OR 'classification tree' OR 'classification algorithm'/exp OR 'classification algorithm' OR 'classification algorithms' OR 'diagnostic procedure'/exp OR 'diagnosis, measurement and analysis' OR 'diagnostic method' OR 'diagnostic procedure' OR 'diagnostic procedures' OR 'diagnostic techniques' OR 'diagnostic techniques and procedures' OR 'diagnosis'/exp OR 'diagnosis' OR 'diagnostic screening' OR 'diagnostic screening programs' OR 'diagnostic sign' OR 'diagnostic tool' OR 'diagnostics' OR 'disease diagnosis' OR 'medical diagnosis' OR 'physical diagnosis' OR 'oral diagnosis' OR 'diagnoses, oral' OR 'oral diagnoses' OR 'examination, oral'

APÊNDICE A - Estratégia de pesquisa

(Continuação)

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA
Embase (via Elsevier) 460 resultados - continuação	OR 'clinical diagnosis'/exp OR 'early diagnosis'/exp OR 'diagnosis, early' OR 'early diagnosis' OR 'disease early detection' OR 'clinical criterion' OR 'clinical score' OR 'clinical subtype' OR 'clinical subtypes' OR 'score' OR 'degrees' OR 'degree'
Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) 446 resultados	#1 "Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Solar Cheilitis" OR "Solar Cheilosis" OR "Actinic Cheiloses" OR "Queilite Actínica" OR "Queilitis actínica" #2 mh:Diagnóstico OR Diagnóstico OR Diagnose OR Diagnosis OR Diagnoses OR "Diagnoses and Examinations" OR "Examinations and Diagnoses" OR Diagnóstico OR Diagnosis OR mh:E01$ OR mh:SP4.051.512$ OR mh:"Diagnóstico Bucal" OR "Diagnóstico Bucal" OR "Exame Bucal" OR "Examen Oral" OR "Diagnosis, Oral" OR "Diagnoses, Oral" OR "Examination, Oral" OR "Examinations, Oral" OR "Oral Diagnoses" OR "Oral Diagnosis" OR "Oral Examination" OR "Oral Examinations" OR mh:E06.342$ OR mh:"Diagnóstico Precoce" OR "Diagnóstico Precoce" OR "Early Diagnosis" OR "Diagnosis, Early" OR "Disease Early Detection" OR "Early Detection of Disease" OR "Diagnóstico Precoz" OR "Diagnóstico Temprano" OR mh:E01.390$ OR mh:"Diagnóstico Clínico" OR "Diagnóstico Clínico" OR "Clinical Diagnosis" OR "Diagnosis, Clinical" OR mh:HP2.018.224$ OR mh:Classificação OR Classificação OR Sistemática OR Taxonomia OR Classification OR Classifications OR Systematics OR Taxonomies OR Taxonomy OR Clasificación OR Taxonomía OR mh:L01.100$ OR mh:L01.453.245.275$ OR " Clinical Criterion" OR "Clinical Score" OR "Clinical Subtype" OR "Clinical Subtypes" OR Score OR Degrees OR Degree

APÊNDICE A - Estratégia de pesquisa

(Continuação)

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA
Scopus **198 resultados**	(TITLE-ABS-KEY (("Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Solar Cheilitis" OR "Solar cheilosis" OR "Actinic Cheiloses")) AND TITLE-ABS-KEY ((Classification OR Classifications OR Systematics OR Taxonomy OR Taxonomies OR "Diagnosis, Oral" OR "Oral Diagnosis" OR "Diagnoses, Oral" OR "Oral Diagnoses" OR "Examination, Oral" OR "Examinations, Oral" OR "Oral Examinations" OR "Oral Examination" OR Diagnosis OR Diagnoses OR "Diagnoses and Examinations" OR "Examinations and Diagnoses" OR "Clinical Diagnosis" OR "Diagnosis, Clinical" OR "Early Diagnosis" OR "Diagnosis, Early" OR "Disease Early Detection" OR "Early Detection of Disease" OR "Clinical Criterion" OR "Clinical Score" OR Score OR Degrees OR Degree OR "Clinical Subtype" OR "Clinical Subtypes")))
Web of Science **137 resultados**	TÓPICO: ("Actinic cheilitis" OR "Actinic Cheilosis" OR "Solar Cheilitis" OR "Solar Cheilosis" OR "Actinic Cheiloses") AND TÓPICO: (Classification OR Classifications OR Systematics OR Taxonomy OR Taxonomies OR "Diagnosis, Oral" OR "Oral Diagnosis" OR "Diagnoses, Oral" OR "Oral Diagnoses" OR "Examination, Oral" OR "Examinations, Oral" OR "Oral Examinations" OR "Oral Examination" OR Diagnosis OR Diagnoses OR "Diagnoses and Examinations" OR "Examinations and Diagnoses" OR "Clinical Diagnosis" OR "Diagnosis, Clinical" OR "Early Diagnosis" OR "Diagnosis, Early" OR "Disease Early Detection" OR "Early Detection of Disease" OR "Clinical Criterion" OR "Clinical Score" OR Score OR Degrees OR Degree OR "Clinical Subtype" OR "Clinical Subtypes") Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.

APÊNDICE A - Estratégia de pesquisa

(Conclusão)

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) 68 resultados	Busca: (Todos os campos:queilite OR quilite OR quilose OR cheilitis OR cheilitides OR queilitis OR (actinic cheilitis) OR (actinic cheilosis) OR (solar cheilitis) OR (solar cheilosis) OR (actinic cheiloses) OR (queilite actínica) E Todos os campos:diagnóstico OR achados OR rastreamento OR sinais OR sintomas OR triagem OR (uso diagnóstico) OR diagnosis OR findings OR screening OR signs OR symptoms OR diagnóstico OR hallazcos OR rastreo OR señales OR síntomas OR tamizaje OR (uso diagnóstico) OR classificação OR hierarquia OR hierarquias OR sistemática OR taxonomia OR classification OR hierarchies OR hierarchy OR systematics OR taxonomy OR clasificación OR jerarquia OR jerarquias OR sistemática OR taxonomia OR (clinical score) OR (escore clínico) OR (puntaje clínico) OR (criterio clínico) OR (clinical criterion) OR (critério clínico))
Google Scholar 255 resultados	("Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Solar Cheilitis" OR "Solar Cheilosis" OR “Queilite Actínica”) AND (Diagnosis OR Diagnoses OR Examination OR “Clinical Diagnosis” OR “Diagnosis, Clinical” OR “Diagnóstico”)
ProQuest 320 resultados	("Actinic cheilitis" OR "Actinic cheilosis" OR "Solar cheilitis" OR "Solar cheilosis" OR "Actinic cheiloses") AND ("Classification" OR "Score" OR "Criterion" OR "Diagnosis" OR "Diagnoses" OR "Examination" “Clinical Diagnosis” OR “Diagnosis, Clinical” OR “Early Diagnosis” OR “Diagnosis, Early” OR “Disease Early Detection” OR “Early Detection of Disease” OR “Clinical Criterion” OR “Clinical score” OR “Clinical subtype” OR “Clinical subtypes”)

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

APÊNDICE B - Artigos excluídos na fase de leitura completa com suas respectivas justificativas (Continua)

Justificativa	Estudos excluídos
Informações gerais sobre outras doenças	Ochsenius et al., 2003; Kornevs et al., 2005; Bezerra et al., 2011; Curra et al., 2016; Rampi et al., 2019; Pires et al., 2020; Torabi et al., 2021.
Não abordam as características clínicas E microscópicas	Silva et al., 2006; Bertini et al., 2010; Miranda et al., 2012; Cintra et al., 2013; Orozco et al., 2013; Miranda et al., 2014; Ribeiro et al., 2014; Queiroz, 2016; Barreto, 2017; Poitevin et al., 2017; dos Santos et al., 2018; Rodríguez-Blanco et al., 2019; Moreira et al., 2020; Araújo et al., 2007; Nico et al., 2007; Lemos et al., 2009; Araújo et al., 2012; Lucena et al., 2012; Pilati, 2012; Arnaud et al., 2014; Câmara et al., 2016; Sarmento et al., 2016; Rojas et al., 2017; Pilati et al., 2017; Gonzaga et al., 2020.
Não trazem características pontuais e descritivas da amostra	Torres et al., 2001; Vieira, 2010; Piñera-Marques et al., 2010; Sarmento et al., 2014; Boldes et al., 2016; Cosci et al., 2016; Nogueira et al., 2016; Ríos et al., 2017; Rodríguez-Blanco et al., 2018; Silva et al., 2020; Melo et al., 2021.
Estudos sobre outros tipos de queilite	Ito et al., 2014; Lugovic-Mihic et al., 2018; Lugovic-Mihic et al., 2020.
Estudos de séries de casos	Kaugars et al., 1999.
Estudos de revisão de literatura	Savage et al., 2010; Vieira et al., 2012; Osorio et al., 2016; Bravo-Calderón et al., 2021.

APÊNDICE B - Artigos excluídos na fase de leitura completa com suas respectivas justificativas (Conclusão)

Justificativa	Estudos excluídos
Apenas resumos publicados de congressos	Navarro & Bufalino, 2007; Armenores et al., 2009; Spyridonos et al., 2013; Choi & Chan, 2014; Navarro et al., 2015; Fernandes et al., 2016; Minicucci et al., 2016; Dirschnabel et al., 2020; Gonçalves et al., 2020; Rocha et al., 2020.
Artigos sem acesso na íntegra	Nicolini et al.,1989; Main & Pavone, 1994; Vega & Dominguez, 1996; Pires et al., 2001; Nico, 2004; Urberuaga et al., 2012.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)
Nota: Referências dos artigos disponível no Apêndice C.

APÊNDICE C – Referências dos artigos excluídos na fase de leitura completa

Ochsenius G, Ormeño A, Godoy L, Rojas R. Estudio retrospectivo de 232 casos de cáncer y precáncer de labio en pacientes chilenos. Correlación clínico-histológica. Rev Med Chil. 2003;131(1):60–6.

Kornevs E, Skagers A, Tars J, Bigestans A, Lauskis G, Libermanis O. 5 year experience with lower lip cancer. Stomatologija. 2005;7(3):95–8.

Bezerra SM, Orii NM, Duarte AJ, Sotto MN, Alves C. Efeitos da radiação solar crônica prolongada sobre o sistema imunológico de pescadores profissionais em Recife (PE), Brasil. An Bras Dermatol. 2011;86(2):222–3.

Curra M, Salvadori G, Junges R, Hugo FN, Martins MD. Accuracy of clinical diagnosis for the identification of potentially malignant disorders and malignant lip lesions. Braz Oral Res. 2016;30(1):e135.

Rampi PT, Gambin DJ, Leal LO, Hauck KE, Silva AH, Linden MS, et al. Profile of patients with white lesions of the oral mucosa treated at a Dental School in Southern Brazil. J Clin Diagn Res [Internet]. 2019;13(11):ZC05–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004581365&from=export

Pires FR, Barreto ME, Nunes JG, Carneiro NS, Azevedo AB, Dos Santos TC. Oral potentially malignant disorders: clinical-pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019/12/28. 2020;25(1):e84–8.

Torabi M, Afshar MK, Afshar HM, Mohammahzadeh I. Correlation between clinical and histopathologic diagnosis of oral potentially malignant disorder and oral squamous cell carcinoma. Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr. 2021;21:e0143.

Araújo CP, Barros AC, Lima AA, Azevedo RA, Ramalho L, Santos JN. Estudo histológico e histoquímico da elastose solar em lesões de queilite actínica. R Ci méd biol. 2007;6(2):152–9.

Nico MM, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. J Cutan Pathol. 2007/03/27. 2007;34:309–14.

Lemos MA, Maciel TA, Matos FR, Amorim AG, Galvão HC. Actinic Cheilitis : Clinical-Pathological Study of 46 Cases. Ciênc Biol Saúde. 2009;11(3):9–12.

Araújo CP, Vidal MT, Gurgel CA, Ramos EA, Barbosa Junior A de A, Ramalho LM, et al. Queilite actínica: um estudo de 35 casos com destaque para os aspectos morfológicos. Rev Pós Gr [Internet]. 2012;19(1):21–7. Available from: http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/

Lucena EE, Costa DC, da Silveira EJ, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. Oral Dis. 2012;18(6):575–9.

Pilati SF. Estudo de características clínicas e histopatológicas da queilite actínica e carcinoma epidermóide de lábio. 2012.

Arnaud RR, Soares MS, Paiva MA, Figueiredo CR, Santos MG, Lira CC. Queilite actínica: avaliação histopatológica de 44 casos. Rev Odontol UNESP. 2014;43(6):384–9.

Câmara PR, Dutra SN, Takahama Júnior A, Fontes K, Azevedo RS. A comparative study using WHO and binary oral epithelial dysplasia grading systems in actinic cheilitis. Oral Dis. 2016/03/31. 2016;22(6):523–9.

Sarmento DJ, Godoy GP, Miguel MC, Silveira ÉJ. Link between immunoexpression of hMLH1 and hMSH2 proteins and clinical-epidemiological aspects of actinic cheilitis. An Bras Dermatol. 2016;91(4):463–7

Rojas IG, Spencer ML, Zapata PA, Martínez A, Alarcón R, Marchesani FJ, et al. CD8+ and FoxP3+ T-cell infiltration in actinic cheilitis. Int J Dermatol. 2017;56(1):54–62.

Pilati SF, Bianco BC, Vieira DS, Modolo F. Histopathologic features in actinic cheilitis by the comparison of grading dysplasia systems. Oral Dis. 2017;23(2):219–24.

Gonzaga AK, Mafra RP, da Silva LP, Freitas R de A, de Souza LB, Pinto LP. Actinic cheilitis: Morphometric parameters and its relationship with the degree of epithelial dysplasia. Acta Histochem [Internet]. 2020;122(1):151452. Available from: https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.151452

Silva FD, Daniel FI, Grando LJ, Calvo MC, Rath IB, Fabro SM. Estudo da prevalência de alterações labiais em pescadores da ilha de Santa Catarina. Rev Odont Ciênc–Fac Odonto/PUCRS. 2006;21(51):37–42.

Bertini F, Sgarbi FC, Brandão AA, Cavalcante AS. Análisis del perfil clínico del paciente portador de queilitis actínica: importancia para el diagnóstico. Acta Odontológica Venez. 2010;48(3):1–7.

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 [Internet]. 2012;25(2):201–6. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L366373476&from=export

Cintra JS, Torres SC, Silva MB, Manhães Júnior LR, Silva Filho JP, Junqueira JL. Queilite Actínica: Estudo epidemiológico entre trabalhadores rurais do município de Piracaia - SP. Rev Assoc Paul Cir Dent [Internet]. 2013;67(2):118–21. Available from: http://revodonto.bvsalud.org/pdf/apcd/v67n2/a06v67n2.pdf

Orozco P, Vásquez S, Venegas B, Rivera C. Prevalence of actinic cheilitis in Chilean workers exposed to ultraviolet radiation. Rev Clin Periodoncia Implant Rehabil [Internet]. 2013;6(3):127–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&

Miranda AM, Ferrari T de M, Leite TC, Cunha KS, Dias EP. Actinic Cheilitis: Clinical Characteristics Observed in 75 Patients and a Summary of the Literature of This Often Neglected Premalignant Disorder. Int J Clin Med. 2014;05:1337–44.

Ribeiro A de O, da Silva LC, Martins-Filho PR. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. Int J Dermatol [Internet]. 2014;53(11):1370–6. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L53244299&from=export

Queiroz LR. Queilite actínica em trabalhadores da construção civil do município de Feira de Santana, Bahia. 2016.

Barreto AC. The clinical prevalence of actinic cheilitis among community health agents from the regional V subprefecture of Fortaleza. Rev Gaucha Odontol. 2017;65(2):128–33.

Poitevin NA, Rodrigues MS, Weigert KL, Macedo CLR, dos Santos RB. Actinic cheilitis: proposition and reproducibility of a clinical criterion. BDJ Open [Internet]. 2017;3:17016. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/bdjopen.2017.16

dos Santos RF, de Oliveira RL, Gallottini M, Caliento R, Sarmento DJ. Prevalence of and factors associated with actinic cheilitis in extractive mining workers. Braz Dent J. 2018;29(2):214–21.

Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, et al. Actinic Cheilitis: Analysis of Clinical Subtypes, Risk Factors and Associated Signs of Actinic Damage. Acta Derm Venereol. 2019/06/15. 2019;99(10):931–2.

Moreira P, Assaf AV, Cortellazzi KL, Takahama Junior A, Azevedo RS. Social and behavioural associated factors of actinic cheilitis in rural workers. Oral Dis. 2020;00:1–8

Torres ME, González XG, Rodríguez AF, Gutiérrez EL, Portierra MA. Behavior of actinic cheilitis in 30 patients. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [Internet]. 2001;5(2):1–7. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000200020

Vieira RA. Expressão de apoptose e óxido nítrico sintase indutiva em queilites actínicas e carcinomas espinocelulares do lábio inferior: correlação clínica, histológica e imunoistoquímica. 2010.

Piñera-Marques K, Lorenço SV, da Silva LF, Sotto MN, Carneiro PC. Actinic lesions in fishermen's lower lip: Clinical, cytopathological and histopathologic analysis. Clinics. 2010;65(4):363–7.

Sarmento DJ, Miguel MC, Queiroz LM, Godoy GP, Silveira ÉJ. Actinic cheilitis: clinicopathologic profile and association with degree of dysplasia. Int J Dermatol. 2014;53:466–72.

Boldes IP, Azevedo AB, Penoni DC, Andrade MA. Actinic cheilitis : retrospective analysis of 29 of Odontoclínica Central da Marinha. Rev Nav Odontol. 2016;43(1):3–7.

Cosci A, Takahama A, Correr WR, Azevedo RS, Fontes KB, Kurachi C. Automated algorithm for actinic cheilitis diagnosis by wide-field fluorescence imaging. J Med Imaging. 2016;3(4):044004.

Nogueira MS, Cosci A, Pratavieira S, Takahama Júnior A, Azevedo RS, Kurachi C. Evaluation of actinic cheilitis using fluorescence lifetime spectroscopy. In: Alfano RR, Demos SG, editors. Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2016. (Proceedings of SPIE; vol. 9703).

Ríos P, Maldonado C, Norambuena P, Donoso M. Prevalencia de Queilitis Actínica en Pescadores Artesanales, Valdivia, Chile. Int J Odontostomat. 2017;11(2):192–7.

Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, et al. Actinic cheilitis prevalence and risk factors: A cross-sectional, multicentre study in a population aged 45 years and over in north-west Spain. Acta Derm Venereol. 2018;98(10):970–4.

Silva LV, de Arruda JA, Abreu LG, Ferreira RC, da Silva LP, Pelissari C, et al. Demographic and clinicopathologic features of actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: a brazilian multicentre study. Head Neck Pathol. 2020;14:899–908.

Melo IG, Vaz FF, da Silva Sobrinho AR, Oliveira NG, Carvalho M de V, Duarte Filho ES, et al. Prevalence of actinic cheilitis in Brazilian semi-arid region farmers. Rev Cuba Estomatol. 2021;58(3):e3354.

Ito T, Natsuga K, Tanimura S, Aoyagi S, Shimizu H. Dermoscopic features of plasma cell cheilitis and actinic cheilitis. Acta Derm Venereol. 2014;94(5):593–4.

Lugovic-Mihic L, Pilipovic K, Crnaric I, Situm M, Duvancic T. Differential Diagnosis of Cheilitis - How to Classify Cheilitis? Acta Clin Croat. 2018;57(2):342–51.

Lugovic-Mihic L, Blagec T, Japundzic I, Skroza N, Adzajic MD, Mravak-Stipetic M. Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2020;29(2):67–72.

Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis - A review of 152 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;88(2):181–6.

Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. Aust Dent J. 2010;55:78–84.

Vieira RA, Minicucci EM, Marques MEA, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. An Bras Dermatol. 2012;87(1):105–14.

Osorio CH, Palma BF, Cartes-Velásquez R. Queilitis actínica: Aspectos histológicos, clínicos y epidemiológicos. Rev Cuba Estomatol. 2016;53(2):45–55.

Bravo-Calderón DM, Pinos-Gavilanes MP, Pinos-Gavilanes DE. Actinic Cheilitis: Clinical, Pathological and Therapeutic Considerations. Int J Dent Oral Sci. 2021;08(04):2319–24.

Navarro CM, Bufalino A. The impact of a Brazilian oral cancer prevention programme on the diagnosis of actinic cheilitis. 2007. p. 159.

Armenores P, James CL, Huilgol SC. Relationships between the clinical presentation, treatment success and histopathological features of actinic cheilitis. Australas J Dermatol. 2009;50(1):A29.

Spyridonos P, Gaitanis G, Tzaphlidou M, Bassukas I. Automated evaluation of actinic cheilitis severity by measurement of lip border irregularity. J Investig Dermatol. 2013;133:S185.

Choi E-Y, Chan M. Actinic Cheilitis Versus Inflammatory Dermatoses of the Lip: Clinicopathologic Review of 93 Lip Biopsies with Significant Inflammation. 2014. p. 132A.

Navarro CM, Valente VB, Massucato EMS, Onofre MA, Filho VA, Andrade CR. Actinic Cheilitis: clinopathologic correlation for suspicion of malignancy. 2015.

Fernandes LG, Motta AF, Torrezani A, Fréo B, Santos VA, Sugaya N. Actinic cheilitis in a cohort of rural workers in Brazil. Oral Dis. 2016;22(2):33.

Minicucci E, Campos E, Almeida J. Vermilionectomy and clinicopathologic profile in

Actinic Cheilitis 102 cases. 2016.

Dirschnabel AJ, Einsfeld V, Moterle C, Da Silva AC, De Dea BE, Ramos GD, et al. Demographic characteristics of patients with actinic cheilitis in labial mucosa diagnosed in 2 oncologic care centers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020;129(1):e179.

Gonçalves IM, Barnabé LÉ, Galvão IC, Batista AL, Nonaka CF, Alves PM. Clinicopathologic profile of 60 cases of actinic cheilitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020;129(1):e166.

Rocha AF, Lança ML, Mioto LN, Ferrisse TM, Onofre MA, Andrade CR, et al. The importance of clinical-pathologic monitoring in the evolution of leucoplastic areas in actinic cheilitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2020. p. e64.

Nicolini S, Ascorra C, Guzman C, Latife AV. Queilitis actinica en pescadores artesanales de la Quinta region: prevalencia y aspectos histopathologicos asociados [Actinic cheilitis in Quinta fishing workers: prevalence and associated histopathological aspects]. Odontol Chil. 1989 Apr;37(1):169-74. Spanish. PMID: 2641953.

Main JH, Pavone M. Actinic cheilitis and carcinoma of the lip. J Can Dent Assoc. 1994 Feb;60(2):113-6. PMID: 8111655.

Vega ME, Dominguez JC. Queilitis actinica: Estudio retrospectivo en 15 pacientes. Dermatología (México, D.F.). 1996;40(1):27-30.

Pires FR, Bueno RH, Alves FA, de Almeida OP. Queilite actínica: aspectos clínicos e preventivos / Actinic cheilitis: clinical and preventive aspects. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2001;55(3):200-3

Nico M. Queilite actínica: estudo comparativo entre os achados histopatológicos da biópsia e dos cortes seriados provenientes da vermelhonectomia: estudo de 20 casos / Actinic cheilitis: comparision of microscopic findings on biopsy and on sections of vermilionectomy: a 20 cases study. 2004.

Urberuaga ME, Martín CS, De los Ríos JM. Queilitis actinica. Cient. dent. (Ed. impr.). 2012;9(1): 61-2.

APÊNDICE D - Informações gerais coletadas dos estudos

(Continua)

Autor / Ano	Design	País	N	Sexo	Média idade	Etnia	Hábitos deletérios	Exposição ao sol	Sintomas	Localização
Markopoulos *et al*.[57] (2004)	Transversal	Grécia	n=65	M=60 F=5	53,1 anos	Leucodermas=65	Tabaco=39	Sim=43	-	Lábio inferior=65
Cavalcante *et al*.[58] (2008)	Transversal	Brasil	n=29	M=21 F=8	-	Leucodermas=27 Melanodermas=2	Tabaco=8	-	Sim=10	-
Piccelli[59] (2008)	Transversal	Brasil	n=48	M=31 F=17	59,2 anos	Leucodermas=48	Tabaco=25 Álcool=3	-	Sim=7	-
Martins Filho *et al*.[60] (2011)	Transversal	Brasil	n=40	M=25 F=15	59,8 anos	Leucodermas=32 Melanodermas=8	Tabaco=24	Sim=40	Sim=11	Lábio inferior=40
Pacca *et al*.[61] (2011)	Caso-controle	Brasil	GC: n=29	GC: M=19 F=10	GC: 55,2 anos	GC: Leucodermas=29	GC: Tabaco=10 Álcool=1	-	QA: Sim=2	-
			QA: n=29	QA: M=19 F=10	QA: 56,1 anos	QA: Leucodermas=29	QA: Tabaco=14 Álcool=3			
Fernandes[62] (2013)	Transversal	Brasil	n=20	M=12 F=8	63 anos	Leucodermas=20	Tabaco=7 Álcool=3	Sim=20	Sim=4	Lábio inferior=20

APÊNDICE D - Informações gerais coletadas dos estudos

(Continuação)

Autor / Ano	Design	País	N	Sexo	Média idade	Etnia	Hábitos deletérios	Exposição ao sol	Sintomas	Localização
Lopes *et al*.[63] (2015)	Transversal	Brasil	n=161	M=128 F=33	51,9 anos	Leucodermas=120 Melanodermas=1 Feodermas=19 N.I.= 21	Tabaco=42 Álcool=21 N.I.=18	Sim=118 N.I.=14	Sim=43 N.I.=81	Lábio inferior=157 Lábio superior=4
Cremonesi *et al*.[64] (2017)	Transversal	Brasil	n=56	M=42 F=14	57,7 anos	-	Tabaco=42	Sim=16	-	Lábio inferior=52 Lábio superior=4
Medeiros[65] (2018)	Transversal	Brasil	n=20	M=16 F=4	57,7 anos	Leucodermas=15 Feodermas=5	Tabaco=14	Sim=15	-	-
Brito *et al*.[66] (2019)	Transversal	Brasil	n=40	M=33 F=7	54,5 anos	Leucodermas=30 Feodermas=10	Tabaco=10	-	Sim=13	Lábio inferior=40
Ferreira[67] (2019)	Transversal	Brasil	QA: n=25	QA: M=15 F=10	QA: 64,1 anos	QA: Leucodermas=24 Melanodermas=1	-	-	-	QA: Lábio inferior=25
			CEC: n=36	CEC: M=28 F=8	CEC: 63,5 anos	CEC: Leucodermas=36				CEC: Lábio inferior=36

APÊNDICE D - Informações gerais coletadas dos estudos

(Conclusão)

Autor / Ano	Design	País	N	Sexo	Média idade	Etnia	Hábitos deletérios	Exposição ao sol	Sintomas	Localização
Rocha[68] (2019)	Transversal	Brasil	QA: n=131	QA: M=97 F=34	QA: 55,3 anos	QA: Leucodermas=124 Feodermas=6 Xantodermas=1	QA: Tabaco=71 Álcool=40	QA: Sim=51	QA: Sim=53	QA: Lábio inferior=131
			CEC: n=51	CEC: M=39 F=12	CEC: 60,3 anos	CEC: Leucodermas=48 Feodermas=2 Xantodermas=1	CEC: Tabaco=41 Álcool=22	CEC: Sim=17	CEC: Sim=43	CEC: Lábio inferior=51
Abrantes *et al*.[69] (2021)	Transversal	Brasil	n=64	M=43 F=21	57 anos	Leucodermas=41 Feodermas=5 Melanodermas=1 N.I.=17	-	Sim=32	-	Lábio inferior=63 Lábio superior=1

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)
Nota: CEC=carcinoma espinocelular; GC=grupo controle; QA=queilite actínica; N.I.=não informado.

APÊNDICE E - Dados sobre características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e taxa de malignidade dos estudos incluídos

(Continua)

Autor / Ano	N Clínico	Características clínicas	N Microscópico	Características microscópicas	Graus de displasia	Taxa malignização
Markopoulos *et al*.[57] (2004)	n=65	Atrofia=31; Ulceração=35; Placa branca=19.	n=65	-	Displasia leve=18; Displasia moderada=20; Displasia severa=16.	16,92%
Cavalcante *et al*.[58] (2008)	n=29	Apagamento da linha mucocutânea=17; Atrofia=21; Crosta=10; Ressecamento=29; Eritema=17; Descamação=19; Inchaço=18; Ulceração=17; Placa branca=12.	n=29	Acantose=25; Atrofia=16; Granulose=11; Hiperqueratose=16; Infiltrado inflamatório=29; Elastose solar=29; Vasodilatação=29.	-	10,34%
Piccelli[59] (2008)	n=48	Apagamento da linha mucocutânea=36; Atrofia=32; Eritema=24; Descamação=34; Ulceração=18; Placa branca=16.	n=48	Atrofia=4; Disqueratose=46; Hiperplasia epitelial=41; Epitélio normal=2.	Sem displasia=21; Displasia leve=19; Displasia moderada=7; Displasia severa=1.	-

APÊNDICE E - Dados sobre características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e taxa de malignidade dos estudos incluídos

(Continuação)

Autor / Ano	N Clínico	Características clínicas	N Microscópico	Características microscópicas	Graus de displasia	Taxa malignização
Martins Filho *et al*.[60] (2011)	n=40	Apagamento da linha mucocutânea=13; Atrofia=29; Eritema=29; Fissura=9; Ulceração=4; Placa branca=8; Mancha branca=24.	n=20	-	Displasia leve=2; Displasia moderada=11; Displasia severa=5.	10%
Pacca *et al*.[61] (2011)	QA: n=29	Apagamento da linha mucocutânea=27; Atrofia=22; Sangramento=1; Crosta=9; Ressecamento=29; Eritema=23; Fissura=16; Perda elasticidade labial=16; Descamação=23; Inchaço=3; Ulceração=7; Placa branca=18.	QA: n=29	-	Displasia leve=14; Displasia moderada=10; Displasia severa=5.	-
Fernandes[62] (2013)	n=20	Apagamento da linha mucocutânea=20; Atrofia=20; Crosta=5; Mancha vermelha=19; Placa branca=12; Mancha branca=15.	n=20	-	Sem displasia=2; Displasia leve=8; Displasia moderada=8; Displasia severa=2.	-

APÊNDICE E - Dados sobre características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e taxa de malignidade dos estudos incluídos

(Continuação)

Autor / Ano	N Clínico	Características clínicas	N Microscópico	Características microscópicas	Graus de displasia	Taxa malignização
Lopes *et al*.[63] (2015)	n=161	Área pigmentada=9 de 161; Placa vermelha=37 de 143; Ulceração=9 de 161; Placa branca=48 de 143.	n=83	-	Baixo risco=50 de 83; Alto risco=33 de 83.	-
Cremonesi *et al*.[64] (2017)	n=56	Atrofia=21; Placa branca=21.	n=31	Disqueratose=4; Hipercromatismo=14; Infiltrado inflamatório=23; Pleomorfismo=14; Elastose solar=15.	-	16,07%
Medeiros[65] (2018)	n=20	Apagamento da linha mucocutânea=20; Atrofia=6; Ressecamento=17; Erosão=4; Eritema=8; Fissura=1; Perda elasticidade labial=2; Descamação=13; Ulceração=1; Placa branca=13; Mancha branca=16.	n=20	-	Sem displasia=6; Displasia leve=10; Displasia moderada=3; Displasia severa=1. Baixo risco=15; Alto risco=5.	-
Brito *et al*.[66] (2019)	n=40	Aparência mista=10; Placa vermelha=10; Placa branca=19.	n=40	Hiperqueratose=20.	Displasia leve=8; Displasiamoderada=10; Displasia severa=2.	-

APÊNDICE E - Dados sobre características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e taxa de malignidade dos estudos incluídos

(Continuação)

Autor / Ano	N Clínico	Características clínicas	N Microscópico	Características microscópicas	Graus de displasia	Taxa malignização
Ferreira[67] (2019)	QA: n=25 CEC: n=36	QA: Apagamento da linha mucocutânea=24; Atrofia=16; Crosta=4; Eritema=19; Descamação=8; Placa branca=9. CEC: Apagamento da linha mucocutânea=35; Atrofia=31; Crosta=12; Eritema=34; Descamação=11; Placa branca=25.	QA: n=25 CEC: n=36	-	QA: Displasia leve=15; Displasia moderada=5; Displasia severa=5. CEC: CEC "in situ"=5; CEC Superficialmente invasivo=24; CEC invasivo=7.	-
Rocha[68] (2019)	QA: n=131 CEC: n=51	QA: Apagamento da linha mucocutânea=131; Atrofia=127; Crosta=9; Ressecamento=131; Eritema=81; Fissura=124; Descamação=128; Inchaço=80; Ulceração=59; Placa branca=81. CEC: Apagamento da linha mucocutânea=51; Atrofia=51; Crosta=26; Ressecamento=51; Eritema=49; Fissura=48; Descamação=51; Inchaço=47; Ulceração=45; Placa branca=34.	QA: n=131 CEC: n=51	QA: Acantose=128; Atrofia=114; Hiperplasia epitelial=22; Hiperqueratose=131; Infiltrado inflamatório=43; Elastose solar=100; Ulceração=55; Vasodilatação=5. CEC: Acantose=48; Atrofia=37; Hiperplasia epitelial=12; Hiperqueratose=51; Infiltrado inflamatório=48; Elastose solar=35; Ulceração=49; Vasodilatação=40.	AC: Sem displasia=42; Displasia leve=58; Displasia moderada=29; Displasia severa=2. CEC: CEC "in situ"=3; CEC Superficialmente invasivo=35; CEC invasivo =12; Outros=1.	-

APÊNDICE E - Dados sobre características clínicas, características microscópicas, graus de displasia e taxa de malignidade dos estudos incluídos

(Conclusão)

Autor / Ano	N Clínico	Características clínicas	N Microscópico	Características microscópicas	Graus de displasia	Taxa malignização
Abrantes *et al*.[69] (2021)	n=66	Lesão fundamental: Nódulo=4; Placa=29; Mancha=12; Úlcera=15; N.I.=6. Cor: Branca=32; Branca/vermelha=15; Vermelha=6; Marrom=2; Normal=3; Outros=2; N.I.=6. Superfície: Irregular=22; Plano=18; Ulcerado=11; Endurecido=5; N.I.=10	n=66	-	Displasia leve=9; Displasia moderada=19; Displasia severa=38. Baixo risco=36; Alto risco=30.	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)
Nota: CEC=carcinoma espinocelular; QA=queilite actínica; N.I.=não informado.

Anexos

Anexo A – Checklist PRISMA 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	16
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	16, 26
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	28
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	29
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	64-67
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	29-30
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	29
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	29
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Not applicable
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	30

	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	30
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	30
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	30-31
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	30
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Not applicable
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Not applicable
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	33-34
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	34, 68-74
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34-35
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	35-36
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	36-42
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	35-36
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	36-42
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	41
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Not applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Not applicable
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Not applicable

DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	48-51
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	52
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	52
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	52
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	7, 28
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	7, 28
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Not applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Not applicable
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Not applicable
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Not applicable

Fonte: Page MJ et al.[54] (2021)