

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NÃO-CIRÚRGICAS PARA A QUEILITE ACTÍNICA

NON-SURGICAL THERAPEUTICS APPROACHES FOR ACTINIC CHEILITIS

Victor Alexandre Felício Trancoso¹; Hélen Kaline Farias Bezerra¹; Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho²

1. Graduando do Curso de Odontologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

2. Professora Doutora de Estomatologia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

Palavras-chave:

Doenças Labiais; Queilite; Tratamento Farmacológico; Fotoquimioterapia; Tratamento Conservador.

Keywords:

Lip Diseases; Cheilitis; Drug Therapy; Phototherapy; Conservative Treatment.

RESUMO

A queilite actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que se desenvolve principalmente no lábio inferior, decorrente da exposição crônica a luz solar. O objetivo desse estudo é elucidar, a partir de uma revisão da literatura, as abordagens não cirúrgicas mais atuais para o tratamento da QA. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane, sendo obtidos 280 artigos e após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram utilizados no presente trabalho 16 estudos. Várias abordagens, como, diclofenaco sódico, mebutato de ingenol, imiquimode, 5-fluorouracil, fludroxycortida e terapia fotodinâmica, são apontadas e estudadas como forma de tratamento para a QA. Entretanto, faltam trabalhos para que se estabeleça um consenso sobre a terapêutica não-cirúrgica mais adequada.

ABSTRACT

Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant disorder that develops mainly on the lower lip, resulting from a chronic exposure to sunlight. The objective of this study is to elucidate, from a literature review, the most current non-surgical approaches for the treatment of AC. A search was performed in the PubMed, Scielo and Cochrane databases, obtaining 280 papers and after applying the eligibility criteria, 16 studies were used in the present study. Various approaches, such as diclofenac sodium, ingenol mebutate, imiquimod, 5-fluorouracil, fludroxycortide and photodynamic therapy are pointed out and studied as a form of treatment for AC. However, there is a lack of work to establish a consensus on the most appropriate non-surgical therapy.

Autor Correspondente:

Victor Alexandre Felício Trancoso
Av. Professor Moraes Rêgo, 1235, Cidade Universitária
Recife – PE, CEP: 50670-901
E-mail: victortrancoso11@gmail.com

INTRODUÇÃO

A QA é uma desordem potencialmente maligna que se desenvolve a partir da exposição crônica à radiação ultravioleta (UV)¹. Acomete os lábios, principalmente o lábio inferior, devido ao fato dele possuir um epitélio mais delicado e estar mais exposto à radiação por questões anatômicas, em comparação com o lábio superior². Contudo, o lábio superior também pode ser acometido, menos comumente³. A QA é considerada como a contra-parte do vermelhão labial da queratose actínica cutânea⁴.

A QA é uma das condições orais com potencial de malignização mais comuns, acometendo com maior frequência homens, de pele clara e com idade acima dos 50 anos^{1,4}. Pode estar relacionada com atividades profissionais que necessitem de exposição solar frequente^{5,2}.

Clinicamente, a QA apresenta-se como uma perda de definição da linha de transição entre o vermelhão do lábio e a pele perioral e perda da elasticidade do lábio acometido. Com a progressão da lesão, aparecem áreas de ressecamento e

fissuras no lábio, podendo também haver áreas leucoplásicas, eritroplásicas, eritroleucoplásicas, crostosas e/ou ulceradas. Como é assintomática na maioria dos casos, muitas vezes não é percebida pelo paciente, tendo em vista seu curso lento⁵.

Microscopicamente, a QA pode demonstrar alterações tanto no tecido epitelial quanto no conjuntivo. O epitélio geralmente apresenta hiperqueratose, podendo estar atrófico ou acantótico. Além disso, também pode apresentar áreas de exocitose e ulceração e exibir ou não diferentes graus de displasia ou até um carcinoma microinvasivo, aspecto importante para a tomada de decisão terapêutica. Já o tecido conjuntivo frequentemente demonstra elastose solar, infiltrado inflamatório crônico e telangiectasia⁵.

Em relação à transformação da QA, sabe-se que a radiação UV causa danos ao gene supressor de tumor p53 e diminuição do regulador apoptótico bcl-2, promovendo uma proliferação descontrolada de células com DNA danificado². Nesse aspecto, a displasia epitelial é o principal parâmetro utilizado para avaliar o risco de malignização³. A taxa de transformação maligna da QA ainda é bastante controversa,

mas já consolidada na literatura². Acredita-se que carcinomas epidermoides originados a partir de QAs apresentem melhor prognóstico do que aqueles derivados de outras etiologias. Alguns fatores de risco também podem aumentar as chances de transformação, como xeroderma pigmentoso, albinismo, porfiria cutânea, além do tabagismo e imunossupressão⁶.

Várias abordagens são apontadas como forma de tratamento para a QA, desde métodos mais invasivos como a vermelhectomia, crioterapia, eletrocauterização e ablação à laser, até métodos menos invasivos como uso quimioterapia tópica e terapia fotodinâmica, além do uso de bloqueador solar labial, com fator de proteção solar (FPS) 30 ou maior e utilização de chapéus de aba larga³. Entretanto, não existe um consenso na literatura sobre a técnica mais efetiva para tratamento de QA. Diante disso, o presente estudo objetiva fazer uma revisão integrativa da literatura a fim de elucidar as abordagens terapêuticas não cirúrgicas utilizadas para a QA.

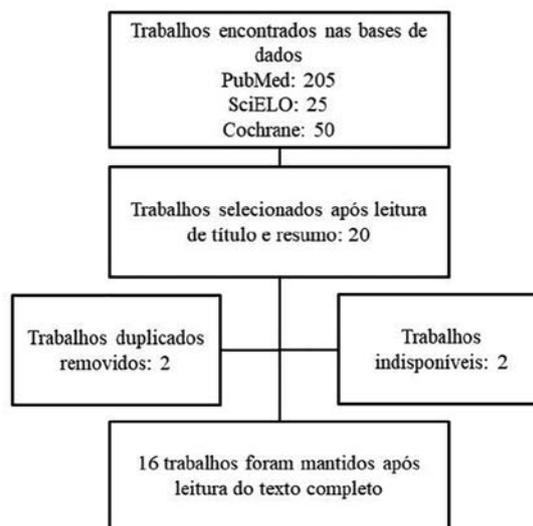
MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo de revisão da literatura, foi feita uma busca nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos relacionados aos tratamentos não cirúrgicos para QA, em língua inglesa, espanhola, francesa e em português, que foram publicados entre 2015 a abril de 2020. A escolha do lapso temporal de cinco anos justifica-se pelo fato de se buscar o levantamento das abordagens terapêuticas atuais para a QA. Foram excluídos artigos com acesso indisponível, artigos de revisão da literatura e cartas ao editor.

Para a estratégia de busca nas bases de dados, foram utilizados os descritores: ("actinic cheilitis" OR cheilitis OR cheilosis OR cheiloses OR "actinic cheilosis" OR "actinic cheiloses" OR "solar cheilosis" OR "solar cheilitis" OR "actinic keratosis in lip" OR "actinic keratoses in lip" OR "solar keratosis in lip" OR "solar keratoses in lip")

AND (treatment OR therapy OR therapeutics). Esses descritores foram selecionados com base em uma consulta prévia à literatura, com objetivo de averiguar quais eram compatíveis com o tema de estudo.

Os resultados da busca e seleção dos artigos estão contidos no Fluxograma 1.



Fluxograma 1 – Sequência de busca e seleção dos artigos.

RESULTADO

Foi realizada a extração e o registro dos dados dos estudos selecionados (Tabela 1) englobando, para cada estudo, os autores e ano de publicação dos artigos, a amostra utilizada, os resultados clínicos obtidos, os efeitos adversos apresentados pelos pacientes e o tipo de estudo realizado.

Tabela 1 – Dados encontrados nos estudos selecionados.

Autor e ano de publicação	Amostra	Terapia	Resultados	Efeitos adversos	Tipo de estudo
Choi et al. 2015 (7)	30	Er:YAG AFL TFD + MAL x TFD + MAL.	Efetivo	Eritema e queimação	Estudo retrospectivo
Fai et al. 2015 (8)	10	TFD-d + MAL 16%	Efetivo	Eritema e edema	Estudo prospectivo
Suárez-Pérez et al. 2015 (9)	10	LED + MAL 16%	Não foi efetivo	Eritema, edema e crostas hemorrágicas	Estudo prospectivo
Florez et al. 2016 (10)	7	Mebutato de Ingenol 0.015% gel	Efetivo	Eritema e erosão	Relato de caso
Tzika et al. 2016 (11)	1	Mebutato de Ingenol 0.015% gel	Efetivo	Sem reação local	Relato de caso
Chaves et al. 2017 (12)	16	TFD + MAL 16%	Efetivo	Eritema e edema	Ensaio clínico
Radakovic et al. 2017 (13)	11	TFD + 5-ALA	Efetivo	Edema, erosão e dor	Estudo retrospectivo
Benati et al. 2018 (14)	3	Mebutato de Ingenol 0.015% gel	Efetivo	Edema, erosão e ulceração	Relato de caso

continua...

Tabela 1 – Continuação

Autor e ano de publicação	Amostra	Terapia	Resultados	Efeitos adversos	Tipo de estudo
Cohen et al. 2018 (15)	1	5-FU 5%	Tratamento foi interrompido	Inflamação no local de aplicação e neutropenia severa	Relato de caso
Husein-Elahmed et al. 2018 (16)	30	Imiquimode 5% x Mebutato de Ingenol 0.015% gel x Diclofenaco Sódico 3% gel	As três terapias foram efetivas (Imiquimode com melhor resultado)	Não citados	Ensaio clínico
Bezerra et al. 2019 (17)	15	Fludroxicortida 0.125 mg/g	Efetivo	Queimação e dor	Ensaio clínico
Gonzaga et al. 2018 (18)	19	Diclofenaco Sódico 3% gel	Efetivo	Queimação e prurido	Ensaio clínico
Levi et al. 2019 (19)	11	TFD-d + MAL 16%	Efetivo	Eritema, dor e edema	Estudo retrospectivo
Radakovic et al. 2020 (20)	19	TFD + 5-ALA	Efetivo	Dor, erosão, edema e reativação de herpes vírus	Estudo prospectivo
Rossini et al. 2020 (21)	14	Mebutato de Ingenol 0.015% gel	Efetivo	Ardência, queilite angular e dor.	Ensaio clínico
Andreadis et al. 2020 (22)	20	TFD-d + MAL 16%	Efetivo	Eritema, edema, descamação e erosão	Ensaio clínico

Er:YAG AFL *erbium: yttrium-aluminium-gamet ablative fractional laser*; TFD: terapia fotodinâmica; TFD-d: terapia fotodinâmica-daylight; MAL: metilaminolevulinato; LED: *light emitting diode*; 5-ALA: ácido 5-aminolevulínico; 5-FU: 5-fluorouracil.

DISCUSSÃO

Terapia fotodinâmica

A TFD vem sendo utilizada nas diversas áreas da Odontologia, por sua eficácia terapêutica amplamente comprovada. O mecanismo de ação da TFD está relacionado à inibição das enzimas mitocondriais a partir da utilização de um agente fotossensibilizante e um agente emissor de fótons que o ative, seja ele diodo laser, diodo emissor de luz (LED) ou luz solar^{21,12,8}.

Três estudos analisaram a utilização de TFD-daylight + metilaminolevulinato (MAL)^{22,19,8}. A TFD-daylight consiste em aplicação de um fotossensibilizador no local desejado e sua posterior ativação a partir da exposição à luz natural. O estudo de Fai et al.⁸ com 10 pacientes que apresentavam QA refratária, utilizou um creme de MAL 16% com instrução de aplicação de bloqueador solar FPS-50 na face e outras áreas do corpo expostas ao sol 30 minutos antes da exposição e em seguida ficarem ao sol por 2 horas. A sessão de tratamento foi realizada 2 vezes, como intervalo de 7-14 dias. Sete pacientes apresentaram resposta completa ao tratamento, o que foi mantido em 5 deles após reavaliação em 6-12 meses. Já no estudo de Levi et al.¹⁹, foi orientada a aplicação de bloqueador solar FPS-20 na face e curetagem da descamação labial, seguidas de aplicação de creme de MAL no lábio afetado e exposição do paciente ao sol por 2 horas e 30 minutos e repetição da sessão em 2-4 semanas até remissão clínica da lesão, com uma média de 2 sessões para se obter o resultado

desejado. O tempo médio de reavaliação foi de 30 meses, com cura clínica de 90%. O estudo conduzido por Andreadis et al.²² consistiu na aplicação de um protetor solar orgânico em todas as áreas que seriam expostas ao sol e remoção das crostas e escamas labiais após 15 minutos. Na prega gengivolabial inferior foi colocado um rolo de algodão contendo creme de MAL a 16% e aplicação em todo o lábio acometido. Os pacientes ficaram expostos 2 horas ao sol. Assim, foram realizadas duas sessões de tratamento com uma semana de intervalo. Esses pacientes foram acompanhados em um período de 12 meses após o tratamento e avaliados em parâmetro clínicos e dermatoscópicos. Ao final do acompanhamento, foi perdido o seguimento de mais 2 pacientes e 2 tiveram recorrência comprovada histologicamente em 3 e 6 meses de acompanhamento. Ou seja, de 20 pacientes que completaram o tratamento, 16 ficaram livres da QA.

Chaves et al.¹² testou a TFD + MAL em 16 pacientes, submetidos a curetagem superficial das escamas labiais, seguido da aplicação de um creme de MAL 16% e cobertura da área com plástico filme e alumínio, por um período de 3 horas. Após remoção do curativo, uma luz de laser vermelho foi aplicada por aproximadamente 8 minutos, com dose total de 37 J/cm² e a mesma sessão foi repetida após 2 semanas, com reavaliação final e nova biópsia após 3 meses do final do tratamento. Diante disso, foi observada uma resposta clínica em 62.5% dos pacientes e alterações histopatológicas em todos os pacientes, seja de melhora ou piora da displasia, além de não apresentar alteração imunohistoquímica em nenhum paciente tratado.

Choi et al.⁷ testou a efetividade da TFD + MAL + ablação fracionada por laser de *erbium:yttrium-aluminium-garnet* (Er:YAG), dividindo os 30 pacientes em grupo teste (TFD + MAL + ALF Er:YAG) e grupo controle (TFD + MAL). O grupo teste foi submetido à sessão única, onde foi realizada curetagem das escamas labiais, aplicação de creme de lidocaína-prilocaína 5% por 30 minutos, seguido da aplicação da ablação fracionada por laser Er:YAG e aplicação de um creme de MAL 16% seguida de aplicação de um curativo por 3 horas. Foi aplicada luz vermelha (632 nm e dose total de 37 J/cm², além de prescrição de prednisolona (10-15 mg por 3 dias) para prevenir o edema do lábio. Dessa forma, o grupo controle foi submetido apenas a aplicação do creme de MAL e luz vermelha, em duas sessões, com intervalo de tempo de 1 semana entre elas. Após reavaliação, com 12 meses, o grupo teste (sessão única) apresentou maior eficácia e menor taxa de recorrência que o grupo controle (duas sessões). Entretanto, em relação ao aspecto clínico e efeitos adversos, ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes.

O estudo de Suárez-Pérez et al.⁹ observou o tratamento que utilizava aplicação tópica de um creme de MAL 16% e curativo oclusivo sobre o lábio por 3 horas, seguido de duas aplicações de LED vermelha (630 nm), com uma primeira dose de 20 J/cm² e a segunda dose de 80 J/cm², após 2 horas. A reavaliação para observar o desfecho clínico foi feita 1 mês depois e o autor concluiu que considerando as respostas clínicas e histológicas, esse tratamento não pode ser considerado como primeira linha de tratamento para QA.

Radakovic et al.²⁰ analisaram a efetividade da TFD associada ao 5-ALA em formato de adesivo (Alacare). Os adesivos foram aplicados diretamente em todo o lábio, incluindo áreas visivelmente normais, por 4 horas. Após remoção do adesivo, o lábio era limpo com solução salina 0,9%. Os pacientes receberam uma única aplicação de laser de luz vermelha por 10 minutos, média do comprimento de onda de 635 nm, dose de 37 J/cm² e intensidade de 61,7 mW/cm². Três meses após a terapia, 17 pacientes (89,5 %) obtiveram remissão completa da lesão. Um paciente apresentou recorrência de QA no período de 6 meses. A completa remissão clínica avaliada no período de 12 meses foi de 84,2%, apresentando excelente melhora estética. Diante disso, esse protocolo terapêutico deve ser considerado como um tratamento válido para pacientes com QA.

Fludrocortida

A fludrocortida é um corticosteroide utilizado na dermatologia para tratamento de lesões inflamatórias. Apesar dos poucos estudos sobre seu mecanismo de ação, esse fármaco reduz os sinais da inflamação e estimula substâncias pró-inflamatórias¹⁷.

Bezerra et al.¹⁷ avaliaram a eficácia da fludrocortida, com 15 pacientes tratados com o creme dermatológico fludrocortida 0.125 mg/g (3 vezes ao dia por 6 semanas) associado ao uso de protetor labial antes de exposição solar. Oito pacientes compareceram ao grupo controle, usando somente protetor labial antes da exposição solar, FPS 60 para ambos os grupos. No caso de melhora clínica ou presença de

qualquer tipo de efeito adverso, a terapia foi descontinuada. Dos pacientes tratados com Fludrocortida, 5 obtiveram melhora total, 7 melhora parcial e 3 deles não apresentaram nenhuma alteração do quadro clínico. No entanto, um desses pacientes precisou interromper o tratamento pelo desenvolvimento de efeitos adversos. Já no grupo controle, 1 apresentou melhora total, 4 melhora parcial e em 3 também não houve mudança. Ao final do estudo, concluiu-se que a corticoterapia com o creme dermatológico Fludrocortida 0.125 mg/g promoveu melhora clínica na maioria dos casos e a maioria dos pacientes não apresentou queixa de efeitos adversos severos ou sistêmicos, ficando satisfeitos com o resultado.

Mebutato de ingenol (MI)

O mebutato de ingenol é a substância ativa da planta *Euphorbia peplus*. Essa substância induz a morte celular e respostas imunológicas com produção de anticorpos para promover a morte das células displásicas. Dessa forma, ele é utilizado por um curto período de tempo e apresenta resultados importantes²¹.

Em Rossini et al.²¹, os pacientes foram submetidos ao tratamento com mebutato de ingenol gel 0.015% para autoaplicação por 3 dias consecutivos. Ao final da terapia, todas as lesões apresentaram melhora clínica e foi realizada uma biópsia com *punch* para análise tecidual. Apesar da evidente melhora clínica em todos os pacientes, nenhum obteve cura completa comprovada por histopatologia ou imuno-histoquímica, pois os tecidos ainda apresentavam displasia epitelial e alterações na expressão de p53. No entanto, não houve agravamento clínico em nenhum paciente.

Benati et al.¹⁴ relataram 3 casos tratados com mebutato de ingenol gel 0.015% por 3 dias consecutivos. A resposta ao tratamento foi monitorada por meio de parâmetros clínicos, dermatoscopia e microscopia confocal de reflectância (RCM) tanto antes do início do tratamento, quanto nos dias 7 e 28 do tratamento. Caso 1: no dia 7 foram observadas, clínica e dermatoscopicamente, eritema, descamação e inchaço. A RCM demonstrou várias células inflamatórias. No dia 30 observou-se melhora completa da área tratada. Caso 2: a análise clínica e dermatoscópica do dia 7 demonstraram crostas, inchaços e erosões localizadas. Já a RCM exibiu formação de vesículas com acantólise de queratinócitos. Ao dia 30 ambas mostraram recuperação completa. Caso 3: no dia 7 foram observadas, clínica e dermatoscopicamente, eritema, descamação, inchaço e erosão, enquanto que a RCM mostrou formação de vesículas com necrose de queratinócitos, descamação e crostas. Ao dia 30 ambos os exames evidenciaram melhora completa.

O relato de caso de Tzika et al.¹¹ aponta o uso do mebutato de ingenol (MI) para o tratamento de um caso de QA refratária ao uso de TFD *red light* e a aplicação tópica de imiquimode 5% creme prévias. O regime adotado para o caso foi 150 µg de mebutato de ingenol em gel, 1 vez ao dia, por 3 dias consecutivos, inicialmente. Após esse período, foi observada melhora na aparência clínica com redução da descamação. Então, após 3 semanas, a prescrição seguiu com ciclos adicionais de 150 µg de MI em gel com 1 aplicação

ao dia por 3 dias para resolução das lesões residuais. Ao final do tratamento, o lábio apresentou melhora clínica completa. Entretanto, após 10 meses a QA reapareceu e mais um ciclo de MI gel na mesma posologia foi adicionado e assim houve a remissão da lesão novamente.

Outro relato de caso foi conduzido por Flórez et al.¹⁰ que descreveram 7 casos de QA tratados por mebutato de ingenol 0,015% gel aplicado 1 vez ao dia por 3 dias. Todos os pacientes responderam de maneira satisfatória. Quatro deles tiveram melhora da condição inicial e os outros 3 tiveram resolução completa da lesão. Após terapia não específica para resolução das reações locais, todas regrediram em 1 a 2 semanas.

Diclofenaco sódico (DS)

O diclofenaco sódico (DS) é um agente anti-inflamatório não esteroideal utilizado no tratamento das queratoses actínicas em pele. Diante disso, os estudos mostram a superexpressão frequente de COX-2 em QAs, apontando o diclofenaco sódico como uma alternativa terapêutica interessante²³.

A terapia com DS foi analisada por Gonzaga et al.¹⁸ em seu estudo, os pacientes utilizaram DS gel a 3% para aplicação tópica, no regime de 3 vezes ao dia por 90 dias. Dez pacientes apresentaram remissão clínica total da QA, enquanto 3 apresentaram melhora parcial. Em contrapartida, 1 paciente exibiu piora do quadro clínico. Além disso, 5 pacientes precisaram interromper o tratamento devido a efeitos adversos moderados no local da aplicação e 12 abandonaram o tratamento por motivos não relacionados ao estudo. Ao final do tratamento, a maioria dos pacientes relatou estar satisfeita com o tratamento e que a droga utilizada não foi irritante para a boca. O gel de DS (3%) pode ser uma alternativa promissora no tratamento da queilite actínica, porém ainda são necessários mais estudos com amostras maiores para melhor elucidação dessa terapêutica.

Imiquimode (IMI)

O imiquimode é um fármaco modificador da resposta imune que atua ativando o receptor *toll-like 7*. A partir disso, ocorre estimulação para produção e secreção de interferons e citocinas pró-inflamatórias, como, interferon-alfa (IFN- α), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina 7 (IL-7), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)²⁴.

Husein-EIAhmed et al.¹⁶ estudaram a eficácia de imiquimode, mebutato de ingenol e diclofenaco no tratamento da QA. O regime de posologia adotado foi: imiquimode 5% creme, 1 vez por 3 dias a cada semana, durante 4 semanas para um grupo de 10 pacientes; MI 150 μ /g gel, 1 tubo a cada 3 dias consecutivos, em outro grupo de 10 pacientes; e diclofenaco 3% gel, 2 vezes ao dia por 6 semanas em um último grupo também com 10 pacientes. Cinco pacientes dos 10 tratados com IMI (50%), 4 dos 10 pacientes tratados com MI, (40%) e 2 dos 10 pacientes tratados com DS (20%) apresentaram eliminação total da QA.

5-Fluorouracil (5-FU)

O 5-fluorouracil (5-FU) é um quimioterápico antineoplásico amplamente utilizado em lesões dermatológicas. Esse fármaco é convertido em diversos metabólitos intracelulares que afetam o DNA e o RNA¹⁵.

Cohen et al.¹⁵ relata um caso de um homem de 69 anos com QA que desenvolveu uma neutropenia grave no dia 11 do tratamento com 5-FU 5% tópico, após 14 aplicações. Entretanto, o paciente já apresentava, antes do tratamento, vários problemas sistêmicos. A posologia proposta foi 1 aplicação por dia de 5-FU 5% tópico por uma semana, seguida de 2 aplicações por dia nas duas semanas seguintes. Durante a primeira semana do tratamento, o paciente não relatou nenhuma dificuldade e então prosseguiu para as duas aplicações diárias na semana seguinte. A partir disso, o local do tratamento ficou inflamado, mas o paciente não tinha queixas sobre sua saúde sistêmica. Após sua aplicação matinal do dia 7 (14ª aplicação) do tratamento, ele fez um hemograma de rotina (que fazia desde que teve anemia após overdose de AINEs) o qual demonstrou uma neutropenia severa, provavelmente associada a toxicidade por 5-fluorouracil. Dessa forma, foi necessária a descontinuação do tratamento. Vale ressaltar que esse é um caso raro, pois efeitos adversos sistêmicos não são esperados para o tratamento tópico com o 5-fluorouracil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento por métodos não-invasivos demonstra menos efeitos secundários quando comparados aos mais invasivos. Terapias farmacológicas são opções de tratamento não-invasivas e são representadas pelos fármacos diclofenaco sódico, mebutato de ingenol, imiquimode, 5-fluorouracil e fludrocortida. Além das terapias farmacológicas, também existem outras opções não-invasivas como o uso de proteção labial intensa e terapia fotodinâmica. Diante disso, a terapia fotodinâmica se apresenta como uma alternativa terapêutica bastante promissora para tratamento da QA, porém mais estudos são necessários estudos para avaliar melhor a eficácia e segurança desse tratamento, bem como o protocolo mais adequado e eficiente.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

FINANCIAMENTO

Esse estudo não recebeu financiamento para sua realização.

REFERÊNCIAS

1. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ERC. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(1):62-9.
2. 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;e12343. <https://doi.org/10.1111/jicd.12343>
3. Savage NW, MacKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J.* 2010;55(1):78-84.
 4. Rodríguez-Blanco I, Flórez A, 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.
 5. Brito LNS, Bonfim ACEA, Gomes DQC, Alves PM, Nonaka CFW, Godoy GP. Clinical and histopathological study of actinic cheilitis. *Rev Odontol UNESP.* 2019;48:e20190005. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.00519>
 6. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: An ominous precursor: part. I. Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):173-84.
 7. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. *B J Dermatol.* 2015;173(1):184-91.
 8. Fai D, Romanello E, Brumana MB, Fai C, Vena GA, Cassano N, et al. Daylight photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid for the treatment of actinic cheilitis. *Dermatol Ther.* 2015;28(6):355-8.
 9. Suárez-Pérez JA, López-Navarro N, Herrera-Acosta E, Aguilera J, Gallego E, Bosch R, et al. Treatment of actinic cheilitis with methylaminolevulinic acid photodynamic therapy and light fractionation: a prospective study of 10 patients. *E J Dermatol.* 2015;25(6):623-4.
 10. Flórez A, Batalla A, de la Torre C. Management of actinic cheilitis using ingenol mebutate gel: A report of seven cases. *J Dermatol Treat.* 2017;28(2):149-51.
 11. Tzika E, Masouyé I, Mühlstädt M, Laffitte E. Ingenol mebutate for recalcitrant chronic actinic cheilitis. *Dermatol.* 2016;232(1):1-3.
 12. Chaves YN, Torezan LA, Lourenço S, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33(1):14-21.
 13. Radakovic S, Tanew A. 5-aminolevulinic acid patch PDT in the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2017;33(6):306-10.
 14. Benati E, Pampena R, Bombonato C, Borsari S, Lombardi M, Longo C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for monitoring the treatment of actinic cheilitis with ingenol mebutate gel: report of three cases. *Dermatol Ther.* 2018;e12613. <https://doi.org/10.1111/dth.12613>
 15. Cohen PR. Topical application of 5-fluorouracil 5 percent cream associated with severe neutropenia: discussion of a case and review of systemic reactions after treatment with 5-fluorouracil. *Dermatol Online J.* 2018;24(4): 13030/qt974797j7.
 16. Husein-ElAhmed H, Almazan-Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. *Clin Exp Dermatol.* 2018;44(2):231-4.
 17. Bezerra HIO, Gonzaga AKG, Silveira EJD, Oliveira PT, Medeiros AMC. Fludrocortidone cream as an alternative therapy for actinic cheilitis. *Clin Oral Invest.* 2019;23(10):3925-31.
 18. Gonzaga AKG, Oliveira PT, Silveira EJD, Queiroz, LMG, Medeiros AMC. Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. *Clin Oral Invest.* 2018;22(3):1319-25.
 19. Levi A, Hodak E, Enk CD, Snast I, Slodownik D, Lapidoth M. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(1):11-6.
 20. Radakovic S, Dangl M, Tanew A. 5-Aminolevulinic acid patch (Alacare) photodynamic therapy for actinic cheilitis: data from a prospective 12-month follow-up study on 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; <https://doi.org/10.1111/jdv.16247>
 21. Rossini RC, Dellatorre G, Mesquita LAF, Tarlé RG. Ingenol mebutate treatment for actinic cheilitis: clinical, histopathological and p53 profile of 14 cases. *J Dermatol Treat.* 2020; <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1724865>
 22. Andreadis D, Pavlou AM, Vakirlis E, Anagnostou E, Vrani F, Pouloupoulos A, et al. Daylight photodynamic therapy for the management of actinic cheilitis. *Arch Dermatol Res.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02069-y>
 23. Rojas IG, Martínez A, Brethauer U, Grez P, Yefi R, Luza S, et al. Actinic cheilitis: epithelial expression of COX-2 and its association with mast cell tryptase and PAR-2. *Oral oncology.* 2009;45(3):284-90.
 24. Skinner Jr RB. Imiquimod. *Dermatologic Clinics.* 2003;21(2):291-300.