



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Morgana Abramchuk

Tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral: uma revisão sistemática

Florianópolis
2023

Morgana Abramchuk

Tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral: uma revisão sistemática

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação
em Odontologia da Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestra em Diagnóstico Bucal.

Orientadora: Prof^ª. Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro,
Dr^a.

Coorientador: Prof. Felipe Perozzo Daltoe, Dr.

Florianópolis
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Abramchuk, Morgana

Tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral : uma
revisão sistemática / Morgana Abramchuk ; orientadora,
Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, coorientador, Felipe
Perozzo Daltoe, 2023.

92 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Leucoplasia oral. 3. Tratamento. 4.
Revisão sistemática. I. Cordeiro, Mabel Mariela Rodríguez.
II. Daltoe, Felipe Perozzo. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
IV. Título.

Morgana Abramchuk

Tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral: uma revisão sistemática

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. (a) Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, Dr. (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. (a) Elena Riet Correa Rivero, Dr. (a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. (a) Carla Massignan, Dr. (a)
Universidade de Brasília

Certificamos que esta é **a versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Odontologia, na área de concentração do Diagnóstico Bucal

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. (a) Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, Dr. (a)
Orientadora

Florianópolis, 2023.

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral (LO) por meio de uma revisão sistemática da literatura. **Métodos:** A busca bibliográfica incluiu cinco bases de dados (*PubMed*, EMBASE, LILACS, *Web of Science*, *Scopus*) e literatura cinzenta (*Google Scholar*), de registros publicados entre o início do banco de dados até sete de março de 2022. Estudos com participantes com diagnóstico clínico e histopatológico de LO e acompanhamento mínimo de seis meses após o tratamento foram incluídos. Para análise do risco de viés foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (Rob2) e para análise da qualidade metodológica as Listas de Verificação de Avaliação Crítica para Séries e Relatos de Casos, desenvolvidas pela *Joanna Briggs Institute* (JBI). Para graduar a certeza da evidência o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development e Evaluation*) foi usado. A eficácia das intervenções foi avaliada pela remissão clínica total ou parcial das lesões de LO, enquanto a segurança foi avaliada pela ausência de efeitos adversos graves. **Resultados:** Ao todo foram incluídos 12 estudos (quatro relatos de caso, seis séries de casos, um ensaio clínico randomizado (ECR) e um estudo piloto de ECR) e 229 participantes. Os tratamentos encontrados incluíram terapia fotodinâmica com ácido aminolevulínico a 10% ou 20% ou azul de toluidina a 2,5%, injeções intraepiteliais de adenovírus recombinante humano p-53, bleomicina 1% isolada ou associada a iontoforese, imiquimod 5%, tretinoína 0,05% e betacaroteno 10mg associado a vitamina C 500mg. Mais de 70% das lesões avaliadas apresentaram remissão clínica total ou parcial e nenhum efeito adverso grave foi relatado. O ECR foi avaliado com algumas preocupações em seu risco de viés, enquanto o estudo piloto de ECR apresentou alto risco de viés. Nenhuma série ou relato de caso apresentou alta qualidade metodológica. A análise GRADE apresentou uma certeza de evidência muito baixa para todos os principais desfechos. **Conclusão:** As intervenções não cirúrgicas encontradas nessa revisão sistemática para tratamento da LO mostraram-se eficazes e seguras para sua remissão clínica, seja ela total ou parcial. Porém, ECRs com metodologias de medição padronizadas e maior tempo de acompanhamento se fazem necessários para que se tomem conclusões mais determinantes a respeito da conduta terapêutica.

Palavras-chave: Leucoplasia Oral. Tratamento. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of non-surgical treatments for oral leukoplakia (LO) through a systematic review of the literature. **Methods:** The bibliographic search included five databases (PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus) and gray literature (Google Scholar), of records published between the beginning of the database until March 7, 2022. Participants with a clinical and histopathological diagnosis of LO and a minimum follow-up of six months after treatment were included. The Risk of Bias tool (Rob2) was used to analyze the risk of bias, and the Critical Assessment Checklists for Series and Case Reports, developed by the Joanna Briggs Institute (JBI), were used to analyze the methodological quality. To grade the certainty of the evidence, the GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) system was used. The effectiveness of the interventions was evaluated by the total or partial clinical remission of the LO lesions, while the safety was evaluated by the absence of serious adverse effects. **Results:** In all, 12 studies were included (four case reports, six case series, one randomized clinical trial (ECR) and one ECR pilot study) and 229 participants. The treatments found included photodynamic therapy with 10% or 20% aminolevulinic acid or 2.5% toluidine blue, intraepithelial injections of recombinant human adenovirus p-53, 1% bleomycin alone or associated with iontophoresis, 5% imiquimod, 0,05% tretinoin and beta-carotene 10mg associated with vitamin C 500mg. More than 70% of the evaluated lesions showed complete or partial clinical remission and no serious adverse effects were reported. The ECR was evaluated with some concern about its risk of bias, whereas the pilot ECR study had a high risk of bias. No series or case reports showed high methodological quality. The GRADE analysis showed very low certainty of evidence for all major outcomes. **Conclusion:** The non-surgical interventions found in this systematic review for the treatment of LO proved to be effective and safe for clinical remission, whether total or partial. However, RCTs with standardized measurement methodologies and longer follow-up time are needed to make more decisive conclusions about the therapeutic approach.

Keywords: Oral leukoplakia. Treatment. Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos.....	39
Figura 2 – Resumo da análise do risco de viés com a ferramenta RoB 2.....	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Alterações citológicas e arquiteturais usadas como critério diagnóstico para displasia epitelial oral.....	16
Quadro 2 - Fontes de informação e estratégias de busca.....	31
Quadro 3 – Estudos excluídos e motivo da exclusão.....	40
Quadro 4 – Coleta de dados dos estudos incluídos	46
Quadro 5 – Resumo da análise da qualidade metodológica dos relatos de caso.....	52
Quadro 6 – Resumo da análise da qualidade metodológica das séries de casos.....	53
Quadro 7 – Resultado da análise da certeza de evidência pelo sistema GRADE.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DPM	Desordem Potencialmente Maligna
LO	Leucoplasia Oral
DEP	Displasia Epitelial
CEB	Carcinoma Epidermoide de Boca
RS	Revisão Sistemática
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
OMS	Organização Mundial da Saúde
LVP	Leucoplasia Verrucosa Proliferativa
HPV	Papilomavírus Humano (do inglês <i>Human Papiloma Virus</i>)
CO ₂	Dióxido de Carbono
PDT	Terapia Fotodinâmica (do inglês <i>Photodynamic Therapy</i>)
ALA	Ácido Aminolevulínico
PPIX	Protoporfirina IX
rAD-P53	Adenovírus Humano Recombinante – p53 (do inglês <i>Recombinant Human p53 Adenovirus</i>)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>
PRISMA-P	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
R1	Primeiro Revisor
R2	Segundo Revisor
R3	Terceiro Revisor
RoB 2	<i>Risk of Bias 2</i>
JBIC	<i>Joanna Briggs Institute</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	LEUCOPLASIA ORAL.....	14
2.2	FATORES DE RISCO.....	17
2.2.1	Tabaco.....	17
2.2.2	Álcool.....	18
2.2.3	Fatores culturais e socioeconômicos.....	19
2.3	TRATAMENTO.....	20
2.3.1	Tratamento preventivo.....	21
2.3.2	Fitoterapia.....	22
2.3.3	Quimioprevenção.....	23
2.3.4	Terapia Fotodinâmica.....	25
2.3.5	Adenovírus Recombinante Humano p-53.....	26
2.3.6	Imunoterapia.....	26
2.4	ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM LEUCOPLASIA ORAL.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	MÉTODO.....	29
4.1	PROTOCOLO E REGISTRO.....	29
4.2	ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA.....	29
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	29
4.3.1	Critérios de inclusão.....	29
4.3.2	Critérios de exclusão.....	30
4.4	FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	30
4.5	GERENCIADOR DE REFERÊNCIAS.....	36
4.6	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	36
4.7	COLETA DE DADOS.....	36
4.8	RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	37
4.9	ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	38
5	RESULTADOS.....	39
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	39

5.2	SÍNTESE DE RESULTADOS.....	42
5.3	RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	51
5.4	CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	53
5.5	META-ANÁLISE.....	53
6	DISCUSSÃO.....	55
7	CONCLUSÃO.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	ANEXO A – Listas de verificação JBI dos relatos de caso.....	77
	ANEXO B – Listas de verificação JBI das séries de casos.....	81
	ANEXO C – Análise do risco de viés dos ECRs com a ferramenta RoB 2.....	87

1 INTRODUÇÃO

Entre as desordens potencialmente malignas (DPMs), a leucoplasia oral (LO) é a mais frequente (MELLO *et al.*, 2018; PHOOKAN; SAIKIA, 1998), com uma taxa média de transformação maligna de 9,7%, mas que pode chegar a 40,8% (AGUIRRE-URIZAR; LAFUENTE-IBÁÑEZ DE MENDOZA; WARNAKULASURIYA, 2021; PINTO *et al.*, 2020).

O potencial de transformação maligna da LO com displasia epitelial (DEP) pode gerar ansiedade nos pacientes devido ao prognóstico incerto da doença, a necessidade de tratamento mais agressivo e vigilância constante das lesões, impactando negativamente na qualidade de vida (MIN ANG *et al.*, 2019). A maior taxa de transformação maligna concentra-se em pacientes do sexo feminino, acima dos 50 anos, em lesões localizadas na língua e de aspecto não homogêneo (AGUIRRE-URIZAR; LAFUENTE-IBÁÑEZ DE MENDOZA; WARNAKULASURIYA, 2021).

O carcinoma epidermoide de boca (CEB) é o tipo de câncer que mais afeta a cavidade oral. Sua incidência varia conforme a localização geográfica da população, provavelmente por estar relacionada a práticas culturais distintas. No sudeste asiático, assim como no sudeste brasileiro, é o quarto tipo de câncer mais diagnosticado, sendo mais comum em homens acima dos 40 anos, mas podendo atingir, até mesmo, crianças menores de 12 anos de idade (SARODE *et al.*, 2020; INCA, 2022).

Fatores como consumo de tabaco e bebidas alcoólicas, agentes infecciosos, imunológicos e fatores genéticos são comumente relacionados ao processo de carcinogênese, contudo, as DPMs representam a primeira evidência clínica desse processo (WARNAKULASURIYA; RALHAN, 2007).

A maioria das LOs são assintomáticas, o que facilita o seu desenvolvimento de maneira desapercibida pelo paciente. O primeiro objetivo do tratamento é, portanto, evitar a progressão para uma lesão maligna, como o CEB, por exemplo (LODI *et al.*, 2016). Mesmo que intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas para LO não tenham base definida para comparações (KURIBAYASHI *et al.*, 2015), a remoção cirúrgica ainda é um dos tratamentos preconizados. Estudos mostram que mesmo anos após a remoção, existe uma alta taxa de recidiva e presença de alterações histológicas para além da área clinicamente alterada. Dessa forma, pode-se dizer que os tratamentos cirúrgicos para LO são de prognóstico incerto e, até mesmo, não necessariamente benéficos para o paciente (HOLMSTRUP; DABELSTEEN, 2016).

Além disso, algumas situações clínicas contra indicam procedimentos cirúrgicos em casos de LO, como por exemplo casos de lesões muito extensas, lesões multifocais, lesões

localizadas em sítios anatômicos de difícil manejo, que comprometem estruturas anatômicas importantes, casos de pacientes imunocomprometidos ou ainda nos casos de pacientes que não desejam passar por uma cirurgia, os quais demandam alternativas a esse tipo de intervenção (KUMAR *et al.*, 2013; RUSHING *et al.*, 2011; THOMPSON *et al.*, 2021).

As revisões sistemáticas (RSs) são o padrão de referência na literatura científica para sintetizar evidências em saúde em virtude do seu rigoroso padrão metodológico. Elas contribuem no desenvolvimento de diretrizes para a prática clínica, ajudando profissionais a tomarem decisões no contexto do grande número de publicações (NEDEL; DA SILVEIRA, 2016; SHAMSEER *et al.*, 2015).

Nesse sentido, RSs investigaram tratamentos cirúrgicos ou alternativos para DPMs. Para o tratamento de LO, a última publicada é datada de 2016 e incluiu somente ensaios clínicos randomizados (ECR) (ABADIE *et al.*, 2015; BINNAL *et al.*, 2022; CHAU *et al.*, 2017; GONDIVKAR *et al.*, 2018; LODI *et al.*, 2016, 2002; MEHANNA *et al.*, 2009).

Assim, este trabalho se propôs a fazer uma RS para investigar a literatura acerca de tratamentos não cirúrgicos para LO, a fim de encontrar alternativas eficazes e seguras para o manejo das situações clínicas as quais o procedimento cirúrgico está contraindicado, incluindo outros delineamentos de pesquisa com o propósito de localizar possíveis intervenções que obtiveram sucesso ou ainda, novas alternativas que surgiram de 2016 até o momento.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LEUCOPLASIA ORAL

Leucoplasia oral (LO) é o termo clínico que define placas e/ou manchas predominantemente brancas que surgem na mucosa oral e que não são compatíveis com qualquer outro diagnóstico clínico ou histopatológico (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021).

São lesões que pertencem ao grupo das desordens potencialmente malignas (DPMs), o que significa que possuem um risco estatisticamente aumentado de desenvolvimento de câncer (WHO, 2017). Alterações cromossômicas, genômicas e moleculares detectadas em cânceres em estágio inicial, também são encontradas nas DPMs (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Por serem, na maioria das vezes, assintomáticas, raramente são percebidas pelos pacientes (CHIANG *et al.*, 2022). Em uma revisão sistemática (RS) recentemente publicada, a taxa de transformação maligna das leucoplasias foi de 9,7% (PINTO *et al.*, 2020), com variação de tempo entre 12 meses a 20 anos para a progressão (IOCCA *et al.*, 2020).

O processo diagnóstico começa com a eliminação clínica de outras hipóteses diagnósticas que costumam se manifestar como placas brancas, a exemplo do que ocorre no líquen plano bucal, *morsicatio buccarum*, ceratose friccional, estomatite nicotínica, leucoedema, nevo branco esponjoso (NEVILLE *et al.*, 2016; WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007), e se finaliza com o exame histopatológico para confirmar a não existência de características morfológicas patognomônicas de nenhuma outra doença específica (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

Ao exame clínico, as placas e/ou manchas não são destacadas da mucosa após fricção, não desaparecem ou mudam de cor ao se estirar a mucosa e não regridem após a eliminação de possíveis fatores traumáticos associados (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). A coloração branca ocorre devido ao espessamento da camada superficial de ceratina e/ou por acantose tecidual. Ambas características acabam por mascarar a vascularização do tecido conjuntivo subjacente, conferindo à região uma coloração mais esbranquiçada (NEVILLE *et al.*, 2016). As LOs são classificadas em: i) homogênea, quando uniformes em cor e textura e com limites bem definidos, apresentando-se branca, frequentemente plana e delgada, ou ainda com a superfície mais espessa e lisa e com rachaduras na ceratina superficial; e, ii) não homogênea quando possuem limites imprecisos e componentes vermelhos ou nodulares. As leucoplasias não homogêneas são subclassificadas em três tipos: nodular ou granular (pequeno nódulo com

irregularidades na superfície), verrucosa ou verruciforme (superfície elevada, com projeções afiadas, rombas ou verruciformes) e eritroleucoplásica (aspecto misto, predominantemente branca com áreas vermelhas) (NEVILLE *et al.*, 2016; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). LOs não homogêneas, nodulares, de aspecto verrucoso ou eritroleucoplásico, apresentam maior risco de transformação maligna do que LOs uniformes em cor e textura (NAPIER; SPEIGHT, 2008).

Ainda, existe um subtipo de LO. A leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é uma forma rara e agressiva de leucoplasia, com alta taxa de transformação maligna. (ABADIE *et al.*, 2015; NEVILLE *et al.*, 2016). Tem sido sugerida uma associação do desenvolvimento da LVP com a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), mas as evidências são conflitantes (ABADIE *et al.*, 2015; PENTENERO *et al.*, 2014).

Inicialmente, a LVP apresenta-se como mancha ou placa branca-acinzentada, plana e homogênea que, com o tempo, torna-se multifocal e heterogênea, de aspecto exofítico ou endofítico, verrucoso ou nodular. A histopatologia inicial das lesões, geralmente, é uma hiperkeratose, com margens bem delimitadas, que progride para projeções epiteliais com graus de displasia epitelial (DEP) variáveis e, em estágios mais avançados, torna-se carcinoma verrucoso ou CEB (ABADIE *et al.*, 2015; MULLER; TILAKARATNE, 2022; NEVILLE *et al.*, 2016).

Uma vez que nem todas as LVPs apresentam aspecto verrucoso, e que suas características histológicas variam, a dificuldade clínica para seu diagnóstico e tratamento aumenta (MULLER; TILAKARATNE, 2022; THOMPSON *et al.*, 2021).

O diagnóstico histopatológico de lesões de LO varia desde atrofia epitelial à hiperplasia, podendo ainda apresentar diferentes graus de DEP. A DEP oral define um conjunto de alterações citológicas e arquiteturais (Quadro 1) presentes no epitélio pavimentoso estratificado, provocadas pelo acúmulo de alterações genéticas que levam a proliferação, maturação e diferenciação anormais das células epiteliais (WHO, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DEP pode ser classificada em três grupos, de acordo com a sua extensão:

- a) DEP leve, quando as alterações celulares e arquiteturais estão limitadas ao terço basal do epitélio;
- b) DEP moderada, quando as alterações atingem o terço médio;
- c) DEP grave, quando o terço superior também exibe alterações.

Entretanto, deve-se levar em consideração não somente sua extensão, mas também a quantidade de atipias presentes. Atipias acentuadas restritas à camada basal, podem ser

classificadas como uma DEP grave. Essa última, ainda, pode ser considerada por muitos autores sinônimo de carcinoma *in situ*, porém o termo não é recomendado para DEP da cavidade oral (WHO, 2017; MULLER; TILAKARATNE, 2022). Apesar da existência desses critérios, a classificação não deixa de ser subjetiva, pouco reprodutível e com viés de interpretação inter-observador. Nesse sentido, outras classificações foram propostas, de maneira a nortear melhor o prognóstico (EMBALÓ *et al.*, 2021; KUJAN *et al.*, 2007; WILS *et al.*, 2020). Dentre elas, pode-se citar a classificação pelo sistema binário (KUJAN *et al.*, 2006) a qual apresentou maior consenso entre patologistas, objetividade e reprodutibilidade (EMBALÓ *et al.*, 2021) e classifica as DEPs em dois grupos:

- a) DEP de baixo risco de malignização, quando são encontrados menos de quatro critérios arquiteturais e menos de cinco critérios citológicos (definidos pela OMS);
- b) DEP de alto risco de malignização, quando são identificados pelo menos quatro critérios arquiteturais e cinco critérios citológicos no epitélio analisado.

Quadro 1 - Alterações citológicas e arquiteturais usadas como critério diagnóstico para displasia epitelial oral

Alterações Arquiteturais	Alterações Citológicas
Estratificação epitelial irregular	Variação anormal do tamanho nuclear
Perda de polaridade das células basais	Variação anormal do formato nuclear
Cristas epiteliais em forma de gota	Variação anormal do tamanho da célula
Mitoses altas no epitélio	Variação anormal do formato da célula
Ceratinização prematura generalizada	Número aumentado de figuras mitóticas
Pérolas de ceratina dentro das cristas	Razão núcleo:citoplasma aumentada
Perda da coesão das células epiteliais	Figuras mitóticas atípicas
Extensão das alterações ao longos dos ductos das glândulas menores	Aumento do número e do tamanho dos nucléolos
Arquitetura verrucosa ou papilar	Hipercromasia
Margem alterada nitidamente definida	Ceratinização unicelular
Padrão de ceratina alterado para sub-sítio oral	Mitoses apoptóticas
Padrões diferentes de displasia	Tamanho nuclear aumentado
Lesões multifocais	
Compartimento proliferativo expandido	
Agrupamento de células basais	

Fonte: Adaptado de Susan Muller e Wanninayake M. Tilakaratne, 2022.

A presença de DEP no exame histopatológico é considerado o fator de risco mais importante para avaliar o potencial de malignização da LO. Lesões com DEP moderada ou grave estão associadas a maior risco de malignização do que as com DEP leve (CERQUEIRA *et al.*, 2021; IOCCA *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021).

Dada a importância do exame histopatológico, a biópsia torna-se obrigatória para o diagnóstico definitivo de LO e como guia para o seu tratamento e prognóstico (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

2.2 FATORES DE RISCO

2.2.1 Tabaco

Até 90% dos casos de câncer estão associados a fatores externos e hábitos comportamentais. Os mesmos fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer de boca relacionam-se ao surgimento das DPMs, incluindo a LO; sendo a exposição prolongada ao tabaco e ao álcool fatores já bem estabelecidos (INCA, 2022). Apesar da prevalência ser maior em homens acima dos 40 anos, desde a década de 1970 foi relatado um aumento da incidência de CEB em pacientes com menos de 40 anos; seja por exposição precoce a esses fatores, por câncer de orofaringe associado ao HPV ou, ainda, por ocorrer em pacientes jovens do sexo feminino sem causa conhecida (NEVILLE *et al.*, 2016; ROZA *et al.*, 2021).

A maneira como o tabagismo pode ser praticado varia, assim como a quantidade de compostos tóxicos e de aromatizantes na formulação do tabaco. O tabagismo abrange formas fumadas (*bidis*, charutos, cigarros, cigarro eletrônico, *kreteks*, narguilé) e tabaco sem fumaça, que pode ser inalado (rapé), mantido na boca sem precisar cuspir (*snuff*) ou mascado (*snuss*, *gutkha*, *toombak*, *qat*, *panmasala*, *betelquid*). Independentemente de sua apresentação, contém nicotina, que causa dependência, e nitrosaminas específicas, que são altamente cancerígenas (PATIL *et al.*, 2020; WARNAKULASURIYA; RALHAN, 2007; ANVISA, 2020).

Tanto a fumaça quanto os produtos do tabaco sem fumaça exercem efeitos tóxicos na mucosa oral, não somente do ponto de vista químico como físico também. A temperatura da fumaça e o contato físico, por exemplo, resultam em queimaduras recorrentes (GREGORCZYK-MAGA *et al.*, 2019b; JABER *et al.*, 1999; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2011). Além dos danos provocados pelo uso direto do tabaco, os não-fumantes expostos ao fumo passivo representaram, até 2019, mais de um milhão de mortes/ano no planeta (OPAS, 2022).

Na LO, o tabagismo é apontado como o fator de risco mais associado à presença de DEP (NAYAK *et al.*, 2012); o desenvolvimento da lesão parece estar mais relacionado à quantidade de tabaco fresco que entra em contato com a mucosa do que ao total de horas de contato (CREATH *et al.*, 1991). As alterações histopatológicas podem aparecer em qualquer parte da cavidade oral; quando associadas ao tabaco sem fumaça, as lesões comumente surgem no sítio onde o produto entra em contato com a mucosa (WARNAKULASURIYA; RALHAN, 2007; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2011).

Predominantemente na região da Ásia-Pacífico, o tabaco sem fumaça e a noz-de-areca, usados isoladamente ou em várias combinações, foram associados à presença de LO (AMARASINGHE *et al.*, 2010; CHUNG *et al.*, 2005; THOMAS *et al.*, 2008). Mesmo sem adicionar tabaco, mastigar *betelquid* foi suficiente para o desenvolvimento de DPMs (AMARASINGHE *et al.*, 2010; THOMAS *et al.*, 2008). *Panmasala* foi introduzido no mercado indiano durante a década de 1970; as crianças começam a usar os produtos de noz-de-areca adoçados, adicionando tabaco mais tarde na adolescência. Kumar *et al.*, sugeriram a proibição da comercialização de *panmasala*, pois sua mastigação foi prejudicial aos tecidos moles e duros da cavidade oral, além de poder ter efeitos adversos em outros sistemas e órgãos e estimular o processo de carcinogênese (KUMAR, 2008).

2.2.2 Álcool

Poucos estudos epidemiológicos investigaram o papel do álcool em relação ao risco de desenvolvimento de DPMs. Entretanto, numerosos estudos sugeriram que o álcool é um fator de risco para o câncer bucal, uma vez que pode facilitar a entrada de carcinógenos nas células expostas, alterando o metabolismo das células da mucosa oral (FARAH; FOX, 2019).

Para Maserejian *et al.*, o álcool aumentou o risco de LO em pacientes que nunca haviam feito uso de tabaco, independentemente do tipo de bebida ou do padrão de consumo (MASEREJIAN *et al.*, 2006). Já para Petti *et al.*, a ingestão regular de uma quantidade moderada de vinho poderia reduzir o risco de LO, enquanto a ingestão moderada de destilados aumentaria esse risco (PETTI; SCULLY, 2006).

O tabaco é um fator de risco independente muito mais forte para o desenvolvimento de DEP oral do que o álcool e, tanto a intensidade quanto a duração do hábito, elevam o risco para o surgimento de CEB (JABER *et al.*, 1999; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2011). Há de se considerar ainda o possível efeito sinérgico entre tabaco e álcool (MASEREJIAN, 2006). O mesmo efeito foi observado entre mastigadores de *betelquid*, que também consumiam álcool,

elevando de 14,3 para 50,3 vezes o risco de desenvolver uma DPM, quando comparado a somente mastigadores (AMARASINGHE *et al.*, 2010).

2.2.3 Fatores culturais e socioeconômicos

A prevalência de DPMs varia conforme o estilo de vida específico de cada país ou região. Nos países ocidentais, a LO está associada ao tabagismo e consumo de álcool. Já na Ásia, o hábito de mascar noz-de-areca e fumar cigarro está enraizado na vida social, fazendo parte de práticas religiosas e culturais (AMARASINGHE *et al.*, 2010).

Em uma RS, o *status* socioeconômico, levando em consideração nível educacional, classe social, ocupacional e renda, mostrou ser um fator independente para o desenvolvimento de câncer de boca (CONWAY *et al.*, 2008; WARNAKULASURIYA, 2009). Em outro estudo, houve uma correlação entre a gravidade de DEP com o uso atual de noz-de-areca e baixa escolaridade (CHIANG *et al.*, 2022).

Ainda, a dieta pode modificar o risco de desenvolvimento de DPM e apresentar um efeito protetor em pessoas expostas ao tabaco. O consumo de frutas, vegetais e vários micronutrientes pode inibir o desenvolvimento de DPM (GUPTA *et al.*, 1998, 1999). De maneira inversa, a deficiência de certos micronutrientes, como o ácido ascórbico por exemplo, pode levar a sua progressão (FAROOQUI *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 1999).

Em um grupo de pacientes fumantes, o nível sérico de zinco, ferro, selênio, vitaminas E e C foi menor do que em um grupo controle saudável, que não fumava. Já o nível de cobre sérico estava aumentado nos grupos de tabagistas, assim como o peso (FAROOQUI *et al.*, 2020). Gupta *et al.* já haviam demonstrado que um baixo índice de massa corporal estava associado ao risco aumentado de desenvolvimento de DPM (GUPTA *et al.*, 1998).

A ligação entre dieta e progressão do câncer de boca é bastante complexa. Vários produtos alimentícios têm sido associados ao desenvolvimento do câncer bucal (alimentos não vegetarianos, frituras, *junk food* e alimentos cozidos em micro-ondas) enquanto outros recursos alimentares à base de plantas podem estar associados à sua prevenção (FAROOQUI *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 1999).

Além disso, fatores externos como a poluição, podem estar associados a uma maior incidência de lesões na mucosa oral, isso devido a um nível elevado de monóxido de carbono exalado tanto em fumantes quanto em não fumantes (GREGORCZYK-MAGA *et al.*, 2019b).

O monóxido de carbono é um componente importante da fumaça do tabaco e também um marcador de toxicidade ambiental. Suas fontes exógenas mais descritas são, além da fumaça

do cigarro, exaustão do tráfego, fornos a lenha e a gás, combustão incompleta de combustíveis fósseis, indústria de mineração e usinas elétricas (GREGORCZYK-MAGA *et al.*, 2019a, 2019b).

Em pacientes com DPM, a quantidade de monóxido de carbono exalado se correlacionou com marcadores de estresse oxidativo na saliva. A produção de oxidantes parece ser o principal efeito biológico responsável pela lesão tecidual e resposta inflamatória à poluição do ar ou a resposta do sistema imune do hospedeiro em relação a ela (GREGORCZYK-MAGA *et al.*, 2019a).

A associação entre nível socioeconômico e desenvolvimento de lesões malignas envolve, principalmente, educação precária em saúde, falta de acesso à saúde e higiene, má nutrição, ambientes de trabalho desfavoráveis e condições de vida precárias. Além disso, comportamentos de risco são vistos mais frequentemente em grupos menos privilegiados socioeconomicamente (CHIANG *et al.*, 2022).

2.3 TRATAMENTO

A conduta clínica escolhida para pacientes com LO tem um impacto importante no potencial de transformação maligna (GÖNEN *et al.*, 2016). O diagnóstico histopatológico auxilia na tomada de decisão para o manejo das lesões (CHIANG *et al.*, 2022); lesões hiperkeratóticas e displásicas podem ser tratadas por ressecção completa ou por monitoramento cuidadoso (LODI *et al.*, 2016). Porém, é importante considerar que as alterações displásicas da amostra de uma biópsia incisiva, nem sempre são representativas do estágio da LO como um todo (TRADATI *et al.*, 1997).

Como, ainda, nenhuma terapia não cirúrgica se mostrou eficaz para o tratamento das LOs de alto risco de maneira isolada, essas lesões são, geralmente, tratadas por remoção cirúrgica (KURIBAYASHI *et al.*, 2015). Mesmo assim, é questionado pela literatura o quão efetiva essa medida seria para prevenir de fato a formação de CEB (LODI *et al.*, 2016).

Embora várias estratégias de tratamento tenham sido propostas, a maioria das LVPs ainda apresenta alta taxa de recorrência (média de 85%) (CAPELLA *et al.*, 2017). Na RS elaborada por Abadie e colaboradores, a cirurgia foi o tratamento mais realizado, mas as taxas de recorrência chegaram a 70%. A maioria dos pacientes foi submetida a múltiplas modalidades de tratamento, porém a excisão com bisturi foi a preferida por permitir avaliação anatomopatológica (ABADIE *et al.*, 2015).

Alternativas precisam ser encontradas nos casos de recidivas, quando as lesões envolvem uma grande área da mucosa oral, quando os pacientes apresentam problemas médicos que contra indicam o procedimento cirúrgico ou ainda, quando o paciente se recusa a passar por cirurgia (ABADIE *et al.*, 2015; KUMAR *et al.*, 2013; THOMPSON *et al.*, 2021).

2.3.1 Tratamento preventivo

A remoção dos fatores de risco clássicos seria o primeiro passo para obter sucesso no tratamento, porém, algumas vezes, é uma estratégia difícil de alcançar (TRADATI *et al.*, 1997).

Kuribayashi *et al.*, observaram durante um período de 10 anos o curso clínico de LOs. Durante esse tempo, 11,6% das lesões sofreram transformação maligna, e essas, apresentaram maior grau de DEP, eram de aspecto não homogêneo e estavam localizadas na língua. Em compensação, mais de 30% das lesões sofreram remissão parcial ou total. A cessação do tabagismo foi o principal fator associado ao desaparecimento das lesões, seguido da eliminação de fatores irritativos locais. Além disso, o uso de antibacterianos e antifúngicos mostrou diminuir o tamanho das LOs (KURIBAYASHI *et al.*, 2015).

As recomendações para reduzir a ingestão de álcool têm o potencial de reduzir a incidência de LO tanto em fumantes quanto em não fumantes (MASEREJIAN *et al.*, 2006), assim como a adoção de medidas de intervenção para desestimular hábitos de mascar tabaco sem fumaça (KUMAR, 2008).

Começar por atividades preventivas patrocinadas pelos governos, poderia ser um caminho a ser percorrido, com medidas como: conscientização sobre o efeito adverso de fatores de risco; incentivo a pesquisas para entender melhor o mecanismo das doenças; programas educacionais para consumir frutas e vegetais cultivados em casa (produzidos de forma relativamente mais barata), para aquelas populações socioeconomicamente vulneráveis (FAROOQUI *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 1998; KUMAR, 2008).

O diagnóstico precoce também é chamado de prevenção secundária (TRADATI *et al.*, 1997). Na ausência de atividades preventivas, é necessário melhorar a capacidade de profissionais de saúde individuais e de pequenos centros médicos em participar da promoção da saúde bucal e do rastreamento de CEB/DPMs (ARIYAWARDANA *et al.*, 2007).

Diante das dificuldades para o diagnóstico precoce e das limitações da intervenção cirúrgica, algumas pesquisas têm investigado as possibilidades de tratamentos não cirúrgicos, para DPMs, incluindo a LO, com potencial de sucesso (ARMSTRONG *et al.*, 2000, 2013;

BOCHAROVA *et al.*, 2004; CHAU *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2021; VARONI *et al.*, 2012; SOOD *et al.*, 2005).

2.3.2 Fitoterapia

Fitoterápicos são medicamentos formulados por meio do extrato de matérias-primas ativas vegetais, a partir de uma planta medicinal, para o tratamento e prevenção de problemas de saúde (Disponível em <https://crfse.org.br/noticia/1137/uso-de-medicamentos-fitoterapicos-requer-cuidados>. Acesso em 20 jan. 2023.)

Bocharova *et al.* investigaram os mecanismos imunológicos e adesivos na desdiferenciação do epitélio no foco patológico e a possibilidade de correção usando um complexo fitoadaptogênico, ao qual nomearam *Phytomix-40*. O estado imunológico dos pacientes melhorou após o tratamento e em 17% dos casos houve resolução completa da LO (BOCHAROVA *et al.*, 2004). Outro composto, denominado *ZengShengPing*, contendo seis ervas medicinais em forma de comprimido, foi usado três vezes ao dia, por um período de 12 meses. Três meses após a interrupção do tratamento, mais da metade dos pacientes apresentou redução clínica da lesão em mais de 50%, sugerindo um potencial efeito quimiopreventivo na proliferação celular (SUN *et al.*, 2010).

Outro estudo traz como abordagem o uso de dose única do inibidor de serina protease *Bowman-Birk*. Ele é um agente derivado de soja com potencial quimiopreventivo para o câncer. No entanto, não foram encontradas mudanças clínicas significativas em lesões de LO (ARMSTRONG *et al.*, 2000). Em um segundo estudo, do mesmo grupo de pesquisadores, ao usarem o mesmo inibidor, só que agora em pó diluído em água, com aplicações tópicas durante seis meses, as lesões sofreram remissão mas não a ponto de terem uma diferença significativa quando comparadas com o grupo placebo (ARMSTRONG *et al.*, 2013).

Dois grupos foram comparados ao testar gel de licopeno *versus* gel de *Calendula officinalis*. Ambos apresentaram resultados positivos, com redução significativa do tamanho das lesões de LO, aplicando os géis três vezes ao dia, durante um mês (SINGH; BAGEWADI, 2017). Ainda investigando o potencial uso de plantas, uma combinação de chá verde e curcumina, na forma de gel tópico simultaneamente com cápsulas sistêmicas, apresentou melhora clínica significativa em lesões de DPMs, em três meses de tratamento (NEETHA *et al.*, 2020).

Em outro trabalho, dois pacientes foram tratados com pó de espirulina aplicado sobre lesões de LO, até que elas regredissem totalmente. A espirulina é uma cianobactéria, rica em

micronutrientes e com efeito antioxidante. Os resultados mostraram que a espirulina foi bem tolerada pelos pacientes, sendo sugerido o seu uso como adjuvante no manejo inicial das lesões (PAUL; AMUDHAN; ASWATH, 2017).

Uma revisão realizada por Varoni *et al.* encontrou estudos que associaram os compostos de uva, chás e café na prevenção de câncer de boca. O potencial desses produtos naturais parece estar associado à sua atividade antioxidante, disponibilidade na dieta e baixa taxa de efeitos adversos. Porém, os efeitos dos polifenóis extraídos de plantas na saúde bucal ainda permanecem incertos (VARONI *et al.*, 2012).

2.3.3 Quimioprevenção

Durante a década de 1990 o número de publicações que investigaram o uso de betacaroteno isolado ou em combinação com vitaminas para quimioprevenção do câncer foi muito maior que nos últimos dez anos. Em um estudo daquela década, 79 pacientes com LO foram suplementados com 30mg de betacaroteno, 1000mg de ácido ascórbico e 800UI de alfa-tocoferol durante nove meses; mais da metade apresentou melhora clínica, mas essa melhora foi mais provável em pacientes que reduziram o uso de tabaco ou álcool (KAUGARS *et al.*, 1994). Por outro lado, combinações de doses de betacaroteno e vitamina A semanais, administradas durante três a seis meses, reduziram a frequência de células mucosas micronucleadas, provocaram remissão de lesões de LO e inibiram o aparecimento de novas lesões em pacientes mastigadores de tabaco ou noz de areca em diferentes localizações geográficas (Guam, Peru, Taiwan, Filipinas, Índia). Após o término da administração, as lesões recorreram em mastigadores que continuaram com o hábito (STICH *et al.*, 1988). Em outro estudo, a suspensão da suplementação de vitamina A ou de betacaroteno, também fez com que lesões recidivassem (SANKARANARAYANAN *et al.*, 1997).

Gaeta *et al.* utilizaram comprimidos mucoadesivos de acitretina tópica, aderidos à mucosa, em pacientes diagnosticados com LO. Acitretina é um análogo aromático sintético do ácido retinóico, portanto um derivado da vitamina A. Os autores apontaram que esses comprimidos foram bem tolerados pelos pacientes, por um período que variou de 2-8h (a depender do local de aplicação). Além disso, a maioria das LOs nesse estudo, teve remissão completa ou melhora acentuada, com diminuição em seu tamanho (GAETA *et al.*, 2000).

Outra substância pertencente à classe da vitamina A testado para o tratamento da LO foi a tretinoína. A tretinoína regula o crescimento e a diferenciação de células epiteliais e apresenta ações anti-inflamatórias tópicas. Setenta e quatro pacientes com LO foram tratados

com tretinoína 0,05% e os resultados mostraram uma eficácia menor em comparação com os pacientes tratados através de cirurgia e criocirurgia, porém foi capaz de diminuir o número e tamanho das lesões, permitindo a redução da invasividade dos procedimentos cirúrgicos (STARZYŃSKA *et al.*, 2015).

Um sistema mucoadesivo também foi desenvolvido como alternativa para o tratamento de DPMs orais, dessa vez com o regulador de resposta imunológica Imiquimod; porém não há registros de seu uso em seres humanos para lesões de LO (RAMINENI *et al.*, 2012).

O Imiquimod é um creme tópico, comercialmente disponível para o tratamento de lesões genitais e anais provocadas pelo HPV, de ceratoses actínicas e de carcinoma basocelular. Sua ação concentra-se na secreção de citocinas e indução de respostas imunes inatas e adaptativas (KESHAVARZ-FATHI; REZAEI, 2021). O Imiquimod creme foi aplicado em pacientes com lesões extensas de LO e positivas para HPV. Os resultados mostraram que as lesões regrediram a medida que foi possível realizar pequena cirurgia para remover lesão remanescente, sem apresentar recidiva após mais de um ano de acompanhamento (ALLAM *et al.*, 2008).

A quimioprevenção tópica apresenta a vantagem de reduzir os efeitos colaterais sistêmicos e preserva estruturas anatômicas importantes que são removidas pela ressecção cirúrgica. Outra vantagem potencial é que os agentes quimiopreventivos podem ser aplicados além das margens clínicas da lesão para abranger o provável campo de cancerização da mucosa oral (CHAU *et al.*, 2017).

Estudos mostraram a presença de alterações histológicas para além da área clínica da LO. As alterações morfológicas não são apenas preditoras de malignidade específicas locais; mas também indicadoras de risco de prováveis doenças malignas futuras, em outros lugares da mucosa oral que clinicamente estão com aparência normal (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

Assim, o uso de colutórios para permeação local de agentes anti-inflamatórios na mucosa foi levantado, como hipótese de alternativa terapêutica na quimioprevenção do câncer (SOOD *et al.*, 2005). Os mecanismos pelos quais a ciclooxigenase e a prostaglandina contribuem para a carcinogênese incluem, entre outros, a inibição de apoptose, aumento da angiogênese e invasividade, modulação da inflamação e imunossupressão (GOODIN; SHIFF, 2004).

Lesões de LO ao final de 2 semanas de tratamento com o antifúngico fluconazol regrediram, porém não apresentaram resolução completa. Os autores desse estudo sugeriram

que agentes antifúngicos podem ser terapêuticos e também adjuvantes no manejo profilático a longo prazo de LOs (GUPTA *et al.*, 2021).

Já a bleomicina é um glicopeptídeo que possui efeito antibacteriano, antiviral e citotóxico. Aprovada para uso sistêmico no tratamento de algumas malignidades, atua principalmente na clivagem da cadeia de DNA. Sua absorção transepidermica é baixa, por isso, quando investigada em aplicação tópica, sua concentração deve ser elevada (NORIEGA *et al.*, 2018). Alguns estudos testaram sua eficácia em tratar lesões de LO e obtiveram sucesso (EPSTEIN *et al.*, 1998; MIYASAKA *et al.*, 1995).

A quimioprevenção de câncer em pacientes com LO foi investigada em uma RS que incluía também eritroplasia e outras DPMs. Não foram encontradas diferenças no tratamento com agentes quimiopreventivos (vitamina A, isotretinoína, betacaroteno, concentração do inibidor *Bowman-Birk*, erlotinib, extrato de chá verde, *ZengShengPing*) e placebo (XIE; LIU, 2017).

2.3.4 Terapia Fotodinâmica

A terapia fotodinâmica (PDT, do inglês *Photodynamic Therapy*) envolve o uso de um fotossensibilizador (corante fotoativo) que é ativado pela exposição à luz de um comprimento de onda específico na presença de oxigênio. A transferência de energia do fotossensibilizador ativado para o oxigênio disponível resulta na formação de espécies reativas de oxigênio, que podem danificar proteínas, lipídios, ácidos nucleicos e outros componentes celulares, provocando um fotodano irreversível (BUYTAERT; DEWAELE; AGOSTINIS, 2007; SISCHO; BRODER, 2011).

O ácido aminolevulínico (ALA) é o precursor da protoporfirina IX (PPIX), um fotossensibilizador eficaz. Porfirinas são moléculas essenciais para o processo de respiração celular; a administração exógena de ALA pode induzir níveis intracelulares significativos de PPIX e seu acúmulo é maior em certas células tumorais (FUKUDA; CASAS; BATLLE, 2005). A combinação ALA + PDT demonstrou ser uma opção segura no tratamento de CEB oral localmente avançado, associado a quimioterapia de indução a base de platina (WANG *et al.*, 2021). Kawczyk-Krupka e colaboradores compararam a resposta de LOs ao tratamento de crioterapia *versus* ALA + PDT. Os dois tratamentos obtiveram boas respostas e taxas de recidiva menores que 30 e 25%, respectivamente; porém, a PDT se mostrou mais conveniente para os pacientes, menos dolorosa e mais estética (KAWCZYK-KRUPKA *et al.*, 2012).

O azul de toluidina é um corante seletivo para grupos ácidos de componentes teciduais e que apresenta afinidade pelo DNA e RNA celulares, os quais fixam o corante e coram-se profundamente. Na mucosa oral, seu principal uso encontra-se no diagnóstico, para detecção de DEP (CALANDRO et al., 2011). Estudos recentes relataram seu uso e sucesso, associado a PDT, no tratamento de peri-implantite (OHBA et al., 2020) e candidíase oral (WIENCH et al., 2021) e poderia ser uma opção associada a PDT no tratamento para LO (DI STASIO et al., 2020).

Um estudo mostrou que, após a realização de PDT em LOs homogêneas, mais de 75% das lesões tiveram redução significativa em mais da metade do seu tamanho. Os pacientes foram submetidos a dez sessões, com intervalos de duas semanas entre cada uma e não apresentaram efeitos adversos (PIETRUSKA et al., 2014).

2.3.5 Adenovírus Humano Recombinante – p53

A terapia com adenovírus humano recombinante – p53 (rAD-p53) tornou-se a primeira terapia gênica aprovada pela *Food and Drug Administration* em 2003. Trata-se de uma injeção local na lesão e consiste na introdução de uma cópia não mutada de p53, um gene supressor de tumor, que induz apoptose, necrose e autofagia sob estresse celular (GOH; COFFILL; LANE, 2011). Usada, geralmente, em combinação com outras terapias para o tratamento de carcinomas na nasofaringe, pulmão e próstata, obteve uma taxa de sobrevida de 100% em conjunto com cirurgia e radioterapia no tratamento de CEB oral, até o período de seguimento de três anos (HOSMANI et al., 2021). Porém são poucos os estudos que investigaram seu uso em pacientes com LO (LI et al., 2009).

2.3.6 Imunoterapia

Perda de heterozigosidade, desregulação da apoptose, expressão aberrante de DNA e expressão alterada de vários marcadores teciduais são algumas das alterações moleculares associadas à progressão da DEP para CEB. Nenhuma via molecular única foi identificada como o principal fator na progressão (BRENNAN et al., 2007). Tanto quanto para a homeostase tecidual, a comunicação entre células e o microambiente é fundamental em desordens teciduais, como quando ocorre em inflamações crônicas, infecções e respostas imunes prejudicadas (AI et al., 2017).

No microambiente as células tem a capacidade de promover ou prejudicar a progressão de DEP para CEB. No desenvolvimento de novas terapias, pode-se pensar em manipular e reprogramar células que sofreram alterações em vez de simplesmente destruí-las. Nesse sentido, imunoterapias vem gerando bons resultados no tratamento para câncer, porém há poucos exemplos de tal abordagem para prevenir a transformação de DMPs para CEB (AI *et al.*, 2017).

2.4 ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES COM LEUCOPLASIA ORAL

O acompanhamento do paciente após o tratamento é aconselhado, não apenas para verificar sua eficácia, mas também para reconhecer sinais precoces de malignidade e compreender melhor a história natural das DPMs (THOMSON; GOODSON; SMITH, 2017).

Um documento elaborado pela Sociedade de Medicina Oral – Associação Estomatológica Chinesa, forneceu recomendações quanto ao manejo de LO, baseadas em evidências (de estudos com níveis de qualidade baixa ou muito baixa) ou em consenso de especialistas. Em relação ao acompanhamento, os especialistas sugerem, para todos os pacientes com LO, que o mesmo seja realizado em intervalos de seis meses para aqueles que não apresentarem fatores de risco e de um a três meses para os que apresentarem. Entre as medidas que foram fortemente recomendadas, incluem-se: parar de fumar, parar de mascar noz de areca, remover fatores irritativos locais de dentes e próteses e cuidados com a higiene oral. Entre os tratamentos (aplicação tópica de isotretinoína, remoção cirúrgica, terapia a laser, crioterapia, PDT), nenhum foi fortemente recomendado (CHEN *et al.*, 2021).

No caso de pacientes submetidos à remoção cirúrgica, o acompanhamento é baseado no risco conhecido de recorrência ou aparecimento de novas lesões primárias (BRENNAN *et al.*, 2007). A recomendação é de que LOs devem ser acompanhadas com um intervalo de 6-12 meses, se forem ou não tratadas. Ainda, para pacientes que não foram tratados e apresentaram lesão com DEP, esse intervalo pode ser de três meses (VAN DER WAAL; AXÉLL, 2002).

Aliar o diagnóstico precoce, com um tratamento seguro e efetivo com o objetivo de evitar a transformação maligna, além de acompanhamento clínico regular, são estratégias que poderiam melhorar o prognóstico e o bem-estar social dos pacientes com LO (CHEN *et al.*, 2021; MORTAZAVI; BAHARVAND; MEHDIPOUR, 2014; MURPHY *et al.*, 2016; TADAKAMADLA *et al.*, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos dos tratamentos não cirúrgicos para leucoplasia oral descritos na literatura.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a eficácia de tratamentos não cirúrgicos, seja para remissão total ou parcial de lesões de leucoplasia oral.

Avaliar a segurança de tratamentos não cirúrgicos, seja para remissão total ou parcial de lesões de leucoplasia oral.

4 MÉTODO

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

O desenvolvimento desta RS foi baseado na declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021).

Um protocolo de RS foi elaborado com base no *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (SHAMSEER *et al.*, 2015) e registrado no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO).

O protocolo encontra-se disponível publicamente através da busca no *site* <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#searchadvanced> pelo registro CRD42022329828.

4.2 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

Para responder à questão “Os tratamentos não cirúrgicos para LO são eficazes e seguros na remissão parcial ou total da lesão?”, foi utilizada a estratégia PICOS (ELABORAÇÃO DE PARECERES TÉCNICO-CIENTÍFICOS, 2021), representada pelo acrônimo descrito abaixo:

População: indivíduos com LO sem evidência histológica de lesão maligna;

Intervenção: tratamentos não cirúrgicos, tais como modificação da dieta, anti-inflamatórios, antifúngicos, antibióticos, quimioprevenção, terapias alternativas, inibidores de crescimento epidérmico, adenovírus atenuado e demais intervenções não cirúrgicas encontradas na literatura.

Comparação/controle: -

Outcome/desfecho: desfecho primário - transformação maligna; desfechos secundários - remissão clínica total ou parcial da lesão, alteração histológica, segurança da intervenção.

Study/tipos de estudos: ECRs, ensaios clínicos não-randomizados, série e relatos de casos.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.3.1 Critérios de inclusão

Nesta RS foram incluídos: (1) estudos publicados em qualquer idioma, não havendo restrições quanto ao tempo de publicação ou sexo e idade dos participantes; (2) ECRs, ensaios

clínicos não-randomizados, série e relatos de casos, cujos participantes tiveram diagnóstico clínico de LO e exame histopatológico confirmando alterações celulares não representativas de nenhuma outra doença específica, com acompanhamento clínico de pelo menos seis meses após o término do tratamento; (3) estudos nos quais o tratamento para as lesões de LO incluíram intervenções não cirúrgicas.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos: (1) estudos do tipo revisão, capítulo de livro, resumos de conferências, protocolos, opiniões pessoais, cartas, cartazes, estudos em animais e estudos *in vitro*; (2) estudos com participantes diagnosticados com outras DPMs orais (eritroplasia, fibrose oral submucosa, disceratose congênita, ceratose do tabaco sem fumaça, lesões palatinas associadas ao fumo reverso, líquen plano oral, lúpus eritematoso discóide, doença do enxerto *versus* hospedeiro e lesões liquenóides orais) (MULLER; TILAKARATNE, 2022) ou com lesões malignas orais; (3) estudos sem diagnóstico histopatológico ou que se baseia em citologia esfoliativa ou, ainda, quando o diagnóstico não foi claramente relatado; (4) estudos com a lesão em outros sítios anatômicos que não a cavidade oral; (5) estudos sem acompanhamento clínico dos participantes ou com acompanhamento inferior ao período de seis meses, após o término do tratamento; (6) estudos em que o texto completo não estava disponível; (7) estudos em que o tratamento cirúrgico foi utilizado em alguma etapa do tratamento ou no grupo controle.

4.4 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Uma estratégia de busca foi desenvolvida para a base de dados *PubMed* e adaptada para outras quatro bases de dados: *Excerpta Medica Database* (EMBASE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Web of Science* e *Scopus*. Uma pesquisa adicional na literatura cinzenta foi realizada no *Google Scholar* e as buscas realizadas em cada base no dia 7 de março de 2022.

Para determinar os descritores e termos livres que formaram as estratégias de busca se fez uso dos seguintes conceitos (ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, 2020): (1) condição de saúde de interesse; (2) intervenções avaliadas; (3) tipos de desenhos de estudo incluídos.

Para a busca abranger o maior número possível de intervenções não cirúrgicas, foram incluídos termos usados em outras RSs (CHAU *et al.*, 2017; LODI *et al.*, 2016), além da leitura

de todos os títulos encontrados em uma busca simples no *PubMed* com os termos “*oral leukoplakia*” e “*treatment*”.

Como se trata de uma RS de intervenção, estudos experimentais, do tipo ECR e ensaio clínico não-randomizado, foram incluídos (NEDEL; DA SILVEIRA, 2016). Mesmo sendo a DPM mais comum (MELLO *et al.*, 2018), a prevalência global de LO varia de 2-3% (WHO, 2017) e quando se refere a LVP, é rara (ABADIE *et al.*, 2015), o que por vezes torna o recrutamento de pacientes difícil para se testar uma nova terapia; por isso, em consenso com outros pesquisadores, relatos e séries de casos também foram incluídos, a fim de relatar possíveis intervenções que obtiveram sucesso.

Dentro de cada conceito, os termos foram unidos com o operador booleano “OR” e os conceitos combinados com “AND” (ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, 2020). Os resultados são apresentados no quadro 2.

Quadro 2 – Fontes de informação e estratégias de busca

(continua)

BASE DE DADOS Interface/data de cobertura	ESTRATÉGIA DE BUSCA
PubMed National Library of Medicine/ 1965 até 07/03/2022	#1 "Leukoplakia"[MeSH Terms] OR "Leukoplakia Oral" OR "Proliferative Verrucous Leukoplakia" OR "Keratosis"[MeSH Terms:noexp] OR "White Patch" OR "Oral Dysplasia"OR "Oral Premalignancy" OR "Oral Precancerous Conditions" #2 "Therapy" OR "Non Surgical Treatment" OR "Alternative Treatment" OR "Non Invasive Treatment" OR "Systemic Treatment" OR "Topic Treatment" OR "Risk Reduction Behavior"[MeSH Terms:noexp] OR "Healthy Lifestyle" OR "Lifestyle Modification" OR "Life Change Events"[MeSH Terms] OR "Change of Habits" OR "Feeding Behavior" OR "Diet Change" OR "Complementary Therapies"[MeSH Terms] OR "Plant Preparations"[MeSH Terms] OR "Herbal Medicine"[MeSH Terms] OR "Herbal Therapy" OR "Herbal Extract" OR "Tea" OR "Mixed Tea" OR "Phytomix" OR "Green Tea" OR "Calendula" OR "Propolis" OR "Phytochemicals"[MeSH Terms] OR "Curcuma" OR "Raspberry" OR "Violet Gentian" OR "Spirulina" OR "Cyanobacteria" OR "Vitamins"[MeSH Terms] OR "Retinoids"[MeSH Terms] OR "Retinoic Acid Receptor alpha"[MeSH Terms] OR "Ascorbic Acid"[MeSH Terms:noexp] OR "Calcitriol"[MeSH Terms] OR "Vitamin D"[MeSH Terms] OR "Vitamin E"[MeSH Terms] OR "Carotenoids"[MeSH Terms] OR "Antifungal Agents"[MeSH Terms] OR "Antifungal Agents"[Pharmacological Action] OR "Fluconazole"[MeSH Terms] OR "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents"[Pharmacological Action] OR "Anti-Inflammatory Agents"[MeSH Terms]

Quadro 2 – Fontes de informação e estratégias de busca

(continuação)

	OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action] OR "Ketorolac"[MeSH Terms] OR "Celecoxib"[MeSH Terms] OR "Antiviral Agents"[MeSH Terms] OR "Antiviral Agents"[Pharmacological Action] OR "Acyclovir"[MeSH Terms] OR "desciclovir"[Supplementary Concept] OR "penciclovir"[Supplementary Concept] OR "Inosine Pranobex"[MeSH Terms] OR "Foscarnet"[MeSH Terms] OR "antiretroviral therapy, highly active"[MeSH Terms] OR "Zidovudine"[MeSH Terms] OR "Antineoplastic Agents"[MeSH Terms] OR "Antineoplastic Agents"[Pharmacological Action] OR "Fluorouracil"[MeSH Terms:noexp] OR "Imiquimod"[MeSH Terms] OR "Erlotinib Hydrochloride"[MeSH Terms] OR "Bleomycin"[MeSH Terms] OR "Anticarcinogenic Agents"[MeSH Terms] OR "Chemoprevention"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Radiotherapy"[MeSH Terms] OR "Yttrium-90"[Supplementary Concept] OR "Contact Irradiation" OR "Contact X-Ray Therapy" OR "Iontophoresis"[MeSH Terms] OR "Cyclooxygenase Inhibitors"[MeSH Terms] OR "Cyclooxygenase Antagonist" OR "Antioxidant Enzymes" OR "Antioxidant Supplements" OR "Acetylcysteine"[MeSH Terms] OR "epidermal growth inhibitors"[Supplementary Concept] OR "trypsin inhibitor, bowman birk soybean"[MeSH Terms] OR "genes, tumor suppressor"[MeSH Terms] OR "Tumor Suppressor Protein p53"[MeSH Terms] OR "Adenoviridae"[MeSH Terms] OR "Adenovirus Recombination" OR "receptors, cytoplasmic and nuclear"[MeSH Terms] OR "PPAR gamma"[MeSH Terms] OR "Hyperbaric Oxygenation"[MeSH Terms] OR "Stem Cell Therapy" OR "Low-Level Light Therapy"[MeSH Terms] OR "Photochemotherapy"[MeSH Terms] OR "Placebos"[Mesh] #3 "Clinical Study" [Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Quasi-Experimental Study" OR "Non-Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Controlled Before-After Studies"[Mesh] OR "Single-Case Studies as Topic"[Mesh] #4 ((#1) AND (#2)) AND (#3)
EMBASE embase.com/1973 até 07/03/2022	#1 'leukoplakia'/exp OR 'oral leukoplakia'/exp OR 'keratosis'/mj OR 'oral potentially malignant disorder'/mj OR 'oral dysplasia'/exp OR 'white spot lesion'/exp OR 'proliferative verrucous leukoplakia'/exp #2 'therapy'/exp OR 'non invasive procedure'/mj OR 'mucosal drug administration'/exp OR 'systemic therapy'/exp OR 'feeding behavior'/exp OR 'risk reduction'/exp OR 'diet therapy'/mj OR 'lifestyle modification'/exp OR 'alternative medicine'/exp OR 'complementary therapy'/exp OR 'medicinal plant'/exp OR 'phytotherapy'/exp OR 'herbaceous agent'/exp OR 'herbal medicine'/exp OR 'plant extract'/exp

Quadro 2 – Fontes de informação e estratégias de busca

(continuação)

	OR 'plant medicinal product'/exp OR 'tea'/exp OR 'calendula'/exp OR 'propolis'/exp OR 'zeng sheng ping'/exp OR 'curcuma'/exp OR 'raspberry'/exp OR 'crystal violet'/exp OR 'spirulina'/exp OR 'cyanobacterium'/mj OR 'vitamin'/exp OR 'carotenoid'/exp OR 'retinoic acid receptor'/exp OR 'antifungal agent'/exp OR 'fluconazole'/mj OR 'antibiotic agent'/exp OR 'antiinflammatory agent'/exp OR 'ketorolac'/mj OR 'celecoxib'/mj OR 'antivirus agent'/exp OR 'aciclovir'/mj OR 'desciclovir'/mj OR 'penciclovir'/mj OR 'methisoprinol'/mj OR 'foscarnet'/mj OR 'antiretrovirus agent'/exp OR 'antiviral therapy'/exp OR 'zidovudine'/mj OR 'antineoplastic agent'/exp OR 'fluorouracil'/mj OR 'drug therapy'/exp OR 'erlotinib'/mj OR 'bleomycin'/mj OR 'imiquimod'/mj OR 'radiotherapy'/exp OR 'contact x ray brachytherapy'/exp OR 'yttrium 90'/mj OR 'iontophoresis'/exp OR 'prostaglandin synthase inhibitor'/exp OR 'antioxidant enzyme'/mj OR 'antioxidant enzymes'/mj OR 'cysteine'/exp OR 'epidermal growth factor receptor kinase inhibitor'/exp OR 'bowman birk inhibitor'/mj OR 'adenoviridae'/exp OR 'tumor suppressor gene'/exp OR 'protein p53'/mj OR 'cell nucleus receptor'/exp OR 'peroxisome proliferator activated receptor gamma'/exp OR 'ppary gene'/exp OR 'hyperbaric oxygen therapy'/exp OR 'stem cell transplantation'/exp OR 'low level laser therapy'/exp OR 'photodynamic therapy'/exp OR 'placebo'/exp #3 'controlled study'/exp OR 'clinical study'/mj OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'quasi experimental study'/exp OR 'non-randomized controlled trials' OR 'controlled before-after studies' OR 'case study'/exp #4 #1AND #2AND #3
LILACS iAH/1980 até 07/03/2022	1 leukoplakia or oral leukoplakia or leukoplakic lesion or leukokeratosis or keratosis or white spot lesion or proliferative verrucous leukoplakia or precancerous conditions or oral potentially malignant disorder or oral dysplasia or neoplasms [Palavras] 2 therapeutics or non surgical treatment or alternative treatment or non invasive treatment or systematic treatment or topic treatment or mucosal drug administration or risk reduction behavior or remove risk factor or healthy lifestyle or life change events or change of habits or feeding behavior or diet therapy or complementary therapies or plants medicinal or herbal medicine or herbal extract or plant preparations or tea or mixed tea or green tea or calendula or propolis or phytochemicals or phytochemical enriched agents or curcuma or rubus or gentian violet or spirulina or cyanobacteria or vitamins or retinoids or retinoic acid receptor alpha or ascorbic acid or calcitriol or vitamin D or vitamin E or carotenoids or pharmaceutical preparations or antifungal agents or antimycotic or fluconazole or anti-inflammatory agents or ketorolac or celecoxib or antibacterial agents or antiviral agents or acyclovir or inosine pranobex or foscarnet or antiretroviral therapy, highly active or zidovudine or antineoplastic agents or antineoplastic agents, alkylating or antineoplastic agents, phytogenic or antineoplastic agents, hormonal or antineoplastic agents, immunological or fluorouracil or imiquimod or erlotinib hydrochloride or bleomycin or chemoprevention or drug therapy or

Quadro 2 – Fontes de informação e estratégias de busca

(continuação)

	radiotherapy or yttrium radioisotopes or contact irradiation or contact x-ray therapy or iontophoresis or cyclooxygenase inhibitors or antioxidant enzymes or antioxidant supplements or acetylcysteine or epidermal growth inhibitors or trypsin inhibitor, bowman-birk soybean or genes, tumor suppressor or genes, tumor suppressor or tumor suppressor protein p53 or adenoviridae or adenovirus recombination or receptors, cytoplasmic and nuclear or PPAR gamma or hyperbaric oxygenation or stem cell therapy or low-level light therapy or photobiomodulation or placebos [Palavras] 3 controlled study or clinical studies as topic or randomized controlled trial as topic or quasi experimental study or non-randomized controlled trials as topic or controlled before-after studies or case reports [Palavras] 1 and 2 and 3
Web of Science 1991 até 07/03/2022	((TS=(leukoplakia OR oral leukoplakia OR leukoplakia lesion OR leukokeratosis OR white spot lesion OR proliferative verrucous leukoplakia OR oral potentially malignant disorder OR oral dysplasia)) AND TS=(therapeutics or non surgical treatment or alternative treatment or non invasive treatment or systematic treatment or topic treatment or mucosal drug administration or risk reduction behavior or remove risk factor or healthy lifestyle or life change events or change of habits or feeding behavior or diet therapy or complementary therapies or plants medicinal or herbal medicine or herbal extract or plant preparations or tea or mixed tea or green tea or calendula or propolis or phytochemicals or phytochemical enriched agents or curcuma or rubus or gentian violet or spirulina or cyanobacteria or vitamins or retinoids or retinoic acid receptor alpha or ascorbic acid or calcitriol or vitamin D or vitamin E or carotenoids or pharmaceutical preparations or antifungal agents or antimycotic or fluconazole or anti-inflammatory agents or ketorolac or celecoxib or anti-bacterial agents or antiviral agents or acyclovir or inosine prabonex or foscarnet or antiretroviral therapy highly active or zidovudine or antineoplastic agents or antineoplastic agents alkylating or antineoplastic agents phytogenic or antineoplastic agents hormonal or antineoplastic agents immunological or fluorouracil or imiquimod or erlotinib hydrochloride or bleomycin or chemoprevention or drug therapy or radiotherapy or yttrium radioisotopes or contact irradiation or contact x-ray therapy or iontophoresis or cyclooxygenase inhibitors or antioxidant enzymes or antioxidant supplements or acetylcysteine or epidermal growth inhibitors or trypsin inhibitor bowman-birk soybean or genes tumor suppressor or genes tumor suppressor or tumor suppressor protein p53 or adenoviridae or adenovirus recombination or receptors cytoplasmic and nuclear or PPAR gamma or hyperbaric oxygenation or stem cell therapy or low-level light therapy or photobiomodulation or placebos)) AND TS=(controlled study or clinical studies as topic or randomized controlled trial as topic or quasi experimental study or non-randomized controlled trials as topic or controlled before-after studies or case reports)

Quadro 2 – Fontes de informação e estratégias de busca

(conclusão)

Scopus 1963 até 07/03/2022	TITLE-ABS-KEY (leukoplakia OR "Oral Leukoplakia" OR "Leukoplakic Lesion" OR leukokeratosis OR "White Spot Lesion" OR "Proliferative Verrucous Leukoplakia" OR "Oral Potentially Malignant Disorder" OR "Oral Dysplasia" AND therapeutics OR "Non Surgical Treatment" OR "Alternative Treatment" OR "Non Invasive Treatment" OR "Systematic Treatment" OR "Topic Treatment" OR "Mucosal Drug Administration" OR "Risk Reduction Behavior" OR "Remove Risk Factor" OR "Healthy Lifestyle" OR "Life Change Events" OR "Change of Habits" OR "Feeding Behavior" OR "Diet Therapy" OR "Complementary Therapies" OR "Plants Medicinal" OR "Herbal Medicine" OR "Herbal Extract" OR "Plant Preparations" OR tea OR "Mixed Tea" OR "Green Tea" OR calendula OR propolis OR phytochemicals OR "Phytochemical Enriched Agents" OR curcuma OR rubus OR "Gentian Violet" OR spirulina OR cyanobacteria OR vitamins OR retinoids OR "Retinoic Acid Receptor Alpha" OR "Ascorbic Acid" OR calcitriol OR "Vitamin D" OR "Vitamin E" OR carotenoids OR "Pharmaceutical Preparations" OR "Antifungal Agents" OR antimycotic OR fluconazole OR "Anti-inflammatory Agents" OR ketorolac OR celecoxib OR "Anti-bacterial Agents" OR "Antiviral Agents" OR acyclovir OR "Inosine Pranobex" OR foscarnet OR "Antiretroviral Therapy, Highly Active" OR zidovudine OR "Antineoplastic Agents" OR "Antineoplastic Agents, Alkylating" OR "Antineoplastic Agents, Phytogenic" OR "Antineoplastic Agents, Hormonal" OR "Antineoplastic Agents, Immunological" OR fluorouracil OR imiquimod OR "Erlotinib Hydrochloride" OR bleomycin OR chemoprevention OR "Drug Therapy" OR radiotherapy OR "Yttrium Radioisotopes" OR "Contact Irradiation" OR "Contact X-Ray Therapy" OR iontophoresis OR "Cyclooxygenase Inhibitors" OR "Antioxidant Enzymes" OR "Antioxidant Supplements" OR acetylcysteine OR "Epidermal Growth Inhibitors" OR "Trypsin Inhibitor, Bowman-Birk Soybean" OR "Genes, Tumor Suppressor" OR "Genes, Tumor Suppressor" OR "Tumor Suppressor Protein p53" OR adenoviridae OR "Adenovirus Recombination" OR "Receptors, Cytoplasmic and Nuclear" OR "PPAR Gamma" OR "Hyperbaric Oxygenation" OR "Stem Cell Therapy" OR "Low-Level Light Therapy" OR photobiomodulation OR placebos AND "Controlled Study" OR "Clinical Studies as Topic" OR "Randomized Controlled Trial as Topic" OR "Quasi Experimental Study" OR "Non-Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Controlled Before-After Studies" OR "Case Reports")
Google Scholar até 07/03/2022	(oral leukoplakia) AND ("non surgical treatment")

Fonte: Elaborado pela autora deste trabalho.

4.5 GERENCIADOR DE REFERÊNCIAS

Os artigos localizados nas bases de dados foram salvos no computador e importados com os filtros necessários de acordo com cada base (*RefMan* RIS, *PubMED* NLM ou importação direta) para o gerenciador de referências *EndNote* versão *Web* (*software online* desenvolvido pela Editora *Thomson Reuters*). Após a remoção automática, foi realizada a remoção manual dos duplicados pelo primeiro revisor (R1). Assim, todos os artigos, menos os duplicados, foram exportados do *EndNote* para o *Rayyan* (*software online* desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* para RSs) com o filtro *RefMan* RIS *Export* e compartilhados com o segundo e terceiro revisores (R2 e R3, respectivamente) para a seleção dos estudos, com cegamento.

4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases, de maneira independente por cada revisor. Na primeira fase, R1 e R2 avaliaram os títulos e os resumos de todas as referências identificadas; os estudos que não preencheram os critérios de elegibilidade foram excluídos. Divergências nessa etapa foram resolvidas em consenso pelos dois revisores. Na segunda fase, os revisores aplicaram os mesmos critérios ao texto completo dos estudos. Para resolver as divergências dessa etapa foi solicitada a opinião do R3. As referências dos estudos incluídos foram verificadas manualmente pelo R1 para possível inclusão.

4.7 COLETA DE DADOS

De maneira independente, R1 e R2 coletaram dados dos artigos incluídos em formulário padronizado. As respostas foram comparadas e as divergências resolvidas por meio de discussão e consenso.

Os dados coletados foram relacionados às características do estudo (primeiro autor, ano de publicação, país, tipo de estudo, grupo controle, tempo de acompanhamento), características da população (número de participantes, média de idade, sexo, fatores de risco, número de lesões, localização da lesão, aspecto clínico, diagnóstico histológico), características da intervenção (motivo para usá-la, via de administração, dose, frequência, duração do tratamento), características do desfecho (treinamento do avaliador, como foi medido, transformação maligna, remissão total, remissão parcial, alteração histológica, efeitos adversos), conclusão do estudo, conflitos de interesse e financiamento.

4.8 RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A análise do risco de viés foi realizada, de forma independente, por dois revisores (R1 e R2) e as divergências resolvidas por consenso.

Para análise do risco de viés dos ECRs, a ferramenta *Risk of Bias* (RoB 2) desenvolvida pela *Cochrane Collaboration* foi utilizada. RoB 2 conta com cinco domínios para análise do risco de viés nesse tipo de estudo (HIGGINS *et al.*, 2019). São eles:

- (1) viés decorrente do processo de randomização;
- (2) viés devido a desvios das intervenções pretendidas;
- (3) viés devido à falta de dados de resultado;
- (4) viés na medição do resultado;
- (5) viés na seleção do resultado relatado.

Cada domínio possui perguntas de sinalização e as opções de respostas para essas perguntas são: sim; provavelmente sim; provavelmente não; não e sem informações/não aplicável.

As respostas a essas perguntas orientam os usuários para julgamentos sobre o risco de viés. Os possíveis julgamentos de risco de viés são:

- (1) baixo risco de viés;
- (2) algumas preocupações;
- (3) alto risco de viés.

O estudo só terá baixo risco de viés se todos os domínios apresentarem baixo risco de viés. Apresentando um domínio com alto risco a conclusão será que o estudo apresenta alto risco de viés. Assim como se apresentar um domínio com algumas preocupações, será essa a conclusão.

A fim de analisar a qualidade metodológica dos relatos e séries de casos, foi realizado o levantamento das informações disponibilizadas em cada artigo, através das Listas de Verificação de Avaliação Crítica para Relatos e Séries de Casos, desenvolvidas pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) (Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 27 fev. 2022).

As listas de verificação são ferramentas de avaliação que possuem oito perguntas para estudos do tipo relato de caso e dez perguntas para os estudos do tipo série de casos. Para cada pergunta existem quatro opções de resposta: sim; não; pouco claro; não aplicável.

Uma resposta "não" a qualquer uma das perguntas afeta negativamente a qualidade de uma série de casos; o mesmo critério foi utilizado, nesta RS, em relação aos relatos de caso.

A opção “pouco claro” foi sinalizada quando o estudo responde à pergunta, mas de maneira incompleta, com algum dado faltante segundo as orientações da ferramenta.

4.9 ANÁLISE DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Para graduar a certeza da evidência o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) foi utilizado (Disponível em: <https://www.gradepro.org/>. Acesso em: 29 ago. 2022). As diferenças dessa análise foram discutidas e resolvidas em consenso pelo R1 e R2.

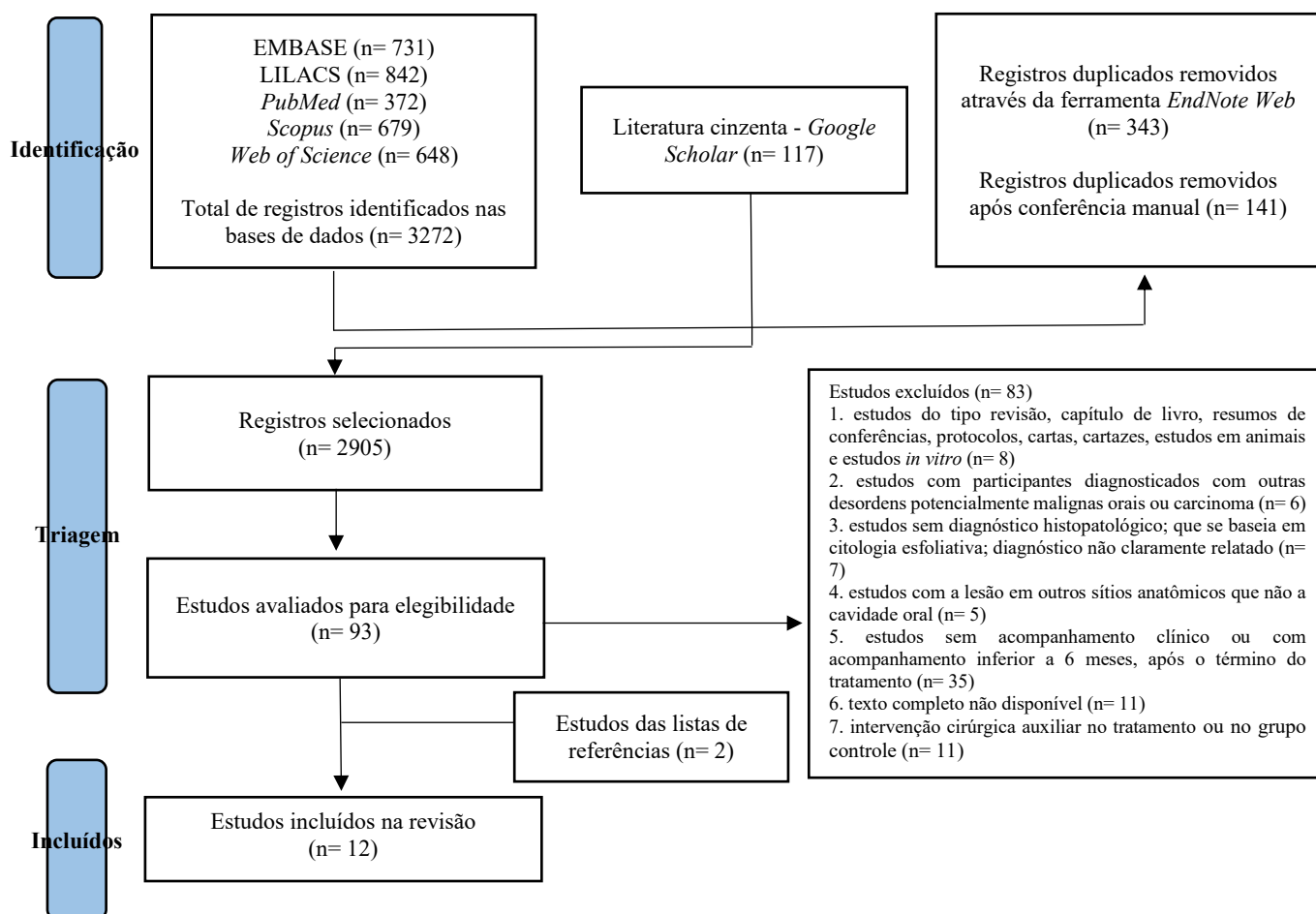
O sistema GRADE avalia a certeza da evidência para o conjunto de evidências disponíveis para a questão de pesquisa baseada no PICO, para cada desfecho analisado. O sistema classifica em quatro níveis (alto, moderado, baixo ou muito baixo) a confiança que se possui na estimativa dos efeitos apresentados. A classificação inicial é definida a partir do delineamento dos estudos e o julgamento de outros aspectos permite reduzir ou elevar o nível de evidência (SISTEMA GRADE – MANUAL DE GRADUAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA E FORÇA DE RECOMENDAÇÃO PARA TOMADA DE DECISÃO EM SAÚDE, 2014).

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O diagrama de fluxo que detalha as informações da seleção dos estudos está representado pela Figura 1. Na primeira etapa, as buscas nas bases de dados identificaram 3389 registros. A remoção automática dos duplicados resultou em 343 registros excluídos; após a remoção manual, mais 141 registros foram excluídos, totalizando 2905 registros para aplicação dos critérios de elegibilidade ao título e resumo.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos



Fonte: Adaptado de PRISMA 2020 *flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only*.

Aplicados os critérios, 93 estudos restaram para leitura e avaliação do texto completo. Desses, 10 foram considerados elegíveis (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et*

al., 2009; MANE *et al.*, 2021; MIYASAKA *et al.*, 1995; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; NAGAO *et al.*, 2015; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019) levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão. Os motivos da exclusão dos 83 registros não elegíveis estão listados no quadro 3. A leitura das referências dos 10 estudos incluídos, resultou em mais duas inclusões (LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015), totalizando 12 estudos incluídos nesta RS (Quadro 4).

Quadro 3 – Estudos excluídos e motivo da exclusão
(continua)

Autor(es), ano	Motivo da exclusão
Allam <i>et al.</i> , 2007	7
Armstrong <i>et al.</i> , 2000	2
Armstrong <i>et al.</i> , 2013	5
Beenken <i>et al.</i> , 1994	5
Behçet <i>et al.</i> , 2016	7
Benner <i>et al.</i> , 1993	5
Bocharova <i>et al.</i> , 2004	5
Chen <i>et al.</i> , 2004	5
Ehrl, P.A., 1980	2
Epstein <i>et al.</i> , 1994	5
Epstein <i>et al.</i> , 1999	5
Gaeta <i>et al.</i> , 2000	5
Garewal <i>et al.</i> , 1990	5
Ghalwash, Mahmoud e Shaker, 2017	5
Glick e Pliskin, 1990	6
Goh B.T e Lau R.K.N, 1994	7
Gowdey, Lee e Carpenter, 1995	5
Greenspan <i>et al.</i> , 1990	5
Gupta <i>et al.</i> , 2021	5
Halder <i>et al.</i> , 2005	6
Hammersley, Ferguson e Rennie, 1985	5
Han <i>et al.</i> , 2019	5
Hisano <i>et al.</i> , 1978	6
Hollis <i>et al.</i> , 2020	4
Hong <i>et al.</i> , 1986	7
Jagtap, Bhate e Santhoshkumar, 2018	1
Katz <i>et al.</i> , 1991	1
Kaugars <i>et al.</i> , 1994	5
Kaugars e Silverman, 1995	1
Kawczyk-Krupka <i>et al.</i> , 2012	7
Kessler, Benson e Urbanski, 1988	5
Keukeleire <i>et al.</i> , 2020	7
Koch e Schettler, 1973	6
Koch, 1976	6

Quadro 3 – Estudos excluídos e motivo da exclusão

(continuação)

Kuriakose <i>et al.</i> , 2016	5
Kuribayashi <i>et al.</i> , 2015	7
Larsson, Axell e Andersson, 1991	2
Laskaris, Laskaris e Theodoridou, 1995	3
Li <i>et al.</i> , 1999	5
Li <i>et al.</i> , 2009	1
Lin <i>et al.</i> , 2011	7
Lippman <i>et al.</i> , 1993	5
Lippman <i>et al.</i> , 2006	5
Makurina <i>et al.</i> , 2020	3
Martinez-Lopez <i>et al.</i> , 2016	1
Mathew <i>et al.</i> , 1995	5
Matulic <i>et al.</i> , 2017	6
Mehrotra <i>et al.</i> , 2019	7
Moura <i>et al.</i> , 2007	3
Moura <i>et al.</i> , 2010	3
Mulshine <i>et al.</i> , 2004	4
Neetha <i>et al.</i> , 2020	2
Papadimitrakopoulou <i>et al.</i> , 1997	4
Papadimitrakopoulou <i>et al.</i> , 2008	2
Pastore <i>et al.</i> , 2006	1
Paul, Amudhan e Aswath, 2017	3
Peter Ehrl, 1980	2
Phelan e Klein, 1988	3
Piattelli <i>et al.</i> , 1999	5
Pietruska <i>et al.</i> , 2014	5
Roosaar <i>et al.</i> , 2007	3
Saba <i>et al.</i> , 2014	4
Sankaranarayanan <i>et al.</i> , 1997	5
Scardina <i>et al.</i> , 2006	6
Shafirstein <i>et al.</i> , 2011	5
Sharmila, 2017	5
Shimizu e Tozuka, 1982	6
Shofer <i>et al.</i> , 1987	1
Sieńko, Płuzañska e Stankiewicz, 2002	6
Singh e Bagewadi, 2017	5
Stich <i>et al.</i> , 1988a	5
Stich <i>et al.</i> , 1988b	5
Sun <i>et al.</i> , 2010	6
Sun, Shen e Liu, 1996	1
Tetè <i>et al.</i> , 1999	6
Toma <i>et al.</i> , 1992	5
Tsao <i>et al.</i> , 2010	5
Vigliante, Quinn e Alawi, 2003	7
Walling, Flaitz e Nichols, 2003	5
William <i>et al.</i> , 2009	5

Quadro 3 – Estudos excluídos e motivo da exclusão

	(conclusão)
Wong <i>et al.</i> , 2013	5
Zakrzewska, Aly e Speight, 1995	4
Yao <i>et al.</i> , 2021	7

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

5.2 SÍNTESE DE RESULTADOS

Os 12 estudos incluídos nesta RS foram publicados entre os anos de 1995 e 2021. Desses, o maior número ocorreu na China (LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2019), seguido da Índia (MANE *et al.*, 2021; SELVAM *et al.*, 2015) e do Japão (MIYASAKA, *et al.*, 1995; NAGAO *et al.*, 2015), com duas publicações cada. Os demais, com uma publicação cada, foram Canadá (EPSTEIN *et al.*, 1998), Itália (DI STASIO *et al.*, 2020), Alemanha (KÜBLER *et al.*, 1998), Escócia (MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016) e Polônia (STARZYŃSKA *et al.*, 2013).

Do total de estudos incluídos, quatro são relatos de caso (MIYASAKA *et al.*, 1995; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2019), seis são séries de casos (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020), um é ECR (NAGAO *et al.*, 2015) e o último, um estudo piloto de ECR (MANE *et al.*, 2021).

Ao todo, 229 participantes foram submetidos as intervenções propostas. Dois estudos não relataram o gênero dos participantes (LI *et al.*, 2009; MANE *et al.*, 2021). Dos que relataram, a maioria, 135 participantes, pertencia ao sexo masculino e 41 pertencia ao sexo feminino. Os estudos envolveram participantes com idade entre 25 (EPSTEIN *et al.*, 1998) e 89 anos (LIN *et al.*, 2010), sendo que duas séries de casos (KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009) não informaram esse dado.

Os fatores de risco mais reportados foram tabaco e álcool (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; MANE *et al.*, 2021; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016). Somente tabaco foi reportado em três estudos (SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019), enquanto somente álcool foi reportado no estudo de Nagao *et al.*, onde os autores usaram como critério de exclusão fumantes ou ex-fumantes a menos de três meses. Diabetes *Mellitus* tipo 2 foi reportado uma vez como fator de risco (STARZYŃSKA *et al.*, 2013). Nenhum fator de risco foi identificado em um estudo (MIYASAKA *et al.*, 1995). Duas séries de casos não reportaram esse dado (LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010).

Segundo o aspecto clínico, as lesões foram classificadas em homogêneas (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; MANE *et al.*, 2021; NAGAO *et al.*, 2015; SELVAM *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2019) e não homogêneas (MANE *et al.*, 2021; MIYASAKA *et al.*, 1995; NAGAO *et al.*, 2015; STARZYŃSKA *et al.*, 2013); lesões não homogêneas foram subclassificadas em eritroleucoplásicas (EPSTEIN *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; SELVAM *et al.*, 2015), verrucosas (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015), “espessas” (EPSTEIN *et al.*, 1998) e nodular (KÜBLER *et al.*, 1998).

Os sítios anatômicos acometidos pelas lesões de LO foram: língua (EPSTEIN *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MANE *et al.*, 2021; MIYASAKA, *et al.*, 1995; NAGAO *et al.*, 2015; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; SELVAM *et al.*, 2015), gengiva (EPSTEIN *et al.*, 1998; MANE *et al.*, 2021; NAGAO *et al.*, 2015; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020), palato (EPSTEIN *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; NAGAO *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019), mucosa jugal (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MANE *et al.*, 2021; NAGAO *et al.*, 2015; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020), lábio (EPSTEIN *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010), assoalho bucal (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010), mucosa alveolar (LIN *et al.*, 2010) e mucosa vestibular (KÜBLER *et al.*, 1998).

O critério para diagnóstico histopatológico mais usado foi a classificação da OMS, onde as lesões foram classificadas em DEP leve, moderada e severa (EPSTEIN *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2019) com os aditivos “sem displasia” ou “ausência de displasia” (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; NAGAO *et al.*, 2015; SELVAM *et al.*, 2015). Mane *et al.* relataram como “presença ou ausência de displasia” (MANE *et al.*, 2021). Mullins, Ansell e Laverick usaram o termo “carcinoma *in situ*” (MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016) e dois estudos (DI STASIO *et al.*, 2020; MIYASAKA *et al.*, 1995) descreveram as características do epitélio.

O tempo de acompanhamento pós-tratamento variou de seis meses a dez anos. Desistência dos participantes, com relação direta com a intervenção ocorreu apenas no estudo de Nagao *et al.* (NAGAO *et al.*, 2015).

A maioria das intervenções foram tópicas (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MANE *et al.*, 2021; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; MIYASAKA *et al.*, 1995), sendo a mais reportada a PDT (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019). Complementar a PDT, Wang e

colaboradores realizaram acupuntura com flor de ameixa (WANG *et al.*, 2019); os fotossensibilizadores usados foram azul de toluidina (DI STASIO *et al.*, 2020) e ALA (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2019).

Além da PDT, outras intervenções tópicas foram relatadas. O tratamento com Imiquimod creme foi relatado em dois estudos (MANE *et al.*, 2021; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016), assim como o com Bleomicina (EPSTEIN *et al.*, 1998; MIYASAKA *et al.*, 1995), sendo que em um estudo, a Bleomicina foi usada em conjunto com iontoforese (MIYASAKA *et al.*, 1995).

As demais intervenções foram relatadas em um estudo cada e incluíram: injeção intraepitelial de rAD-p53 (LI *et al.*, 2009), betacaroteno com vitamina C (NAGAO *et al.*, 2015) e tretinoína (STARZYŃSKA *et al.*, 2013). Os detalhes de cada intervenção encontram-se detalhadas no quadro 4.

De maneira complementar às intervenções principais, orientações foram passadas aos participantes e alguns procedimentos realizados. Somente quatro estudos relataram orientar seus pacientes a cessar ou evitar o uso de tabaco e/ou álcool (EPSTEIN *et al.*, 1998; NAGAO *et al.*, 2015; MANE *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2019), porém, o relato de que os participantes pararam de fumar ocorreu somente em um estudo (EPSTEIN *et al.*, 1998). Orientação de higiene oral ocorreu em um relato de caso (WANG *et al.*, 2019). Fatores irritantes locais, como bordas afiadas de dentes e próteses dentárias inadequadas, foram removidos em três estudos (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; SELVAM *et al.*, 2015) e restaurações de amálgama foram substituídas por restaurações com outro material em dois estudos (KÜBLER *et al.*, 1998; SELVAM *et al.*, 2015). Descontinuar o uso de micronutrientes também foi relatado (NAGAO *et al.*, 2015).

Os desfechos foram relatados para 233 casos, com exceção dos efeitos adversos que foram relatados em relação ao número de participantes (n= 229). Esses números diferem pois os resultados de Di Stasio *et al.* foram relatados em relação ao número de lesões e não em relação ao número de participantes (DI STASIO *et al.*, 2020).

Em relação ao nosso desfecho primário, 11 dos 233 casos sofreram transformação maligna, em três estudos, sendo duas séries de casos e um ECR (EPSTEIN *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; NAGAO *et al.*, 2015). Com destaque para o tempo de acompanhamento dos participantes, no diagnóstico da transformação, todos os casos foram diagnosticados depois de 12 meses.

Já em relação aos desfechos secundários, a remissão clínica total ocorreu em 96 das 233 lesões (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010;

NAGAO *et al.*, 2015; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019; MIYASAKA *et al.*, 1995) e a remissão parcial em 68 casos (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010; MANE *et al.*, 2021; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; NAGAO *et al.*, 2015; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020).

As alterações histológicas foram relatadas de maneira independente aos resultados clínicos em dois estudos. Mullins, Ansell e Laverick observaram um caso o qual classificaram como carcinoma *in situ* que, ao final do tempo de acompanhamento, não apresentava mais nenhum grau de DEP (MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016). Li e colaboradores relataram 14 casos com redução ou eliminação de células atípicas e 16 casos com diminuição da infiltração de células inflamatórias (LI *et al.*, 2009).

Os demais estudos agruparam seus resultados histológicos com os resultados clínicos. O critério RECIST - *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, que é um critério de resposta em tumores sólidos, para avaliar a resposta de tratamentos oncológicos foi o parâmetro usado em séries de casos, onde, uma resposta completa corresponde a redução de 100% da lesão, uma resposta parcial a uma redução de pelo menos 20% e uma avaliação sem resposta corresponde a uma redução inferior a 20% (DI STASIO *et al.*, 2020; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015). Di Stasio e colaboradores analisaram essa resposta medindo a área das lesões usando o *software Image J* (DI STASIO *et al.*, 2020). Já os estudos de Lin e colaboradores e Selvam e colaboradores, que usaram o mesmo critério, não citam como a medida foi realizada (LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015).

A medição desses desfechos, remissão clínica total ou parcial e alterações histológicas, foi bastante heterogênea. Além de não haver um instrumento padrão de medição clínica para as lesões, estudos consideraram diferentes parâmetros para uma resposta parcial. A resposta parcial foi definida como uma redução do tamanho da lesão, seja ela qualquer redução (EPSTEIN *et al.*, 1998; KUBLER *et al.*, 1998), ou redução de pelo menos 50% (NAGAO *et al.*, 2015) ou ainda uma redução entre 20% e 70% (LI *et al.*, 2009). Uma melhora do aspecto clínico, como por exemplo, uma lesão não homogênea tornar-se homogênea também foi considerada resposta parcial para alguns estudos (EPSTEIN *et al.*, 1998; KUBLER *et al.*, 1998). Ainda, Mane e colaboradores classificaram as respostas ao tratamento através de “unidades de melhora”, que considerou as alterações do tamanho da lesão em conjunto com a presença de DEP (MANE *et al.*, 2021).

Outro desfecho secundário considerado nessa RS foi a segurança da intervenção, através do relato de possíveis efeitos adversos. Nenhum efeito adverso grave foi relatado e as

(continua)

Primeiro autor; Ano de publicação; País; Tipo de estudo	Número de participantes (p); Número de lesões (l); Idade/Média de idade (mi); Gênero (masc. ou fem.)	Fatores de risco	Localização da lesão	Aspecto clínico	Diagnóstico histopatológico inicial	Intervenção; Via de administração; Dose; Frequência; Duração do tratamento	Tempo de acompanhamento/ pós-tratamento/ desistência dos participantes	Desfecho; Como foi medido	Efeitos adversos	Conclusão dos autores	Conflito de interesse/ Financiamento
Starzyńska, Anna; 2013; Polônia; Relato de caso	p. n= 1 l. n= 1 62 anos masc.	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2	Borda lateral da língua**	Não homogêneo	s.i.	Tretinoína 0,05% creme; Tópica; 2x ao dia; 8 semanas	6 meses / Não houve desistência	Remissão clínica completa Avaliação clínica visual, registro fotográfico	Não ocorreram	Acreditamos que a LO em pacientes com diabetes merece ser adequadamente reconhecida e investigada.	“Nenhum declarado” / Não relatado
Epstein, Joel B.; 1998; Canadá; Série de casos	p. n= 19 l. n= 10** mi = 54,9 anos (25-79) fem. n= 9 masc. n= 10	Tabaco e álcool Fumante n= 14 Ingestão de álcool maior que o habitual n= 4	Palato n= 1 Mucosa jugal n= 4 Língua n= 8 Gengiva n= 1 Lábio n= 1 Assoalho bucal n= 4	Homogêneo n= 11 Não homogêneo (eritroleucoplasia) n= 5 Não homogêneo (espessa) n= 3	Displasia epitelial leve n= 9 Displasia epitelial moderada n= 4 Displasia epitelial severa n= 6	Bleomicina 1%; Tópica; 5 min.; 1x ao dia; 14 dias; Fatores irritantes locais eliminados Cessação do tabagismo n= 7	6 meses-10 anos (média 3,9 anos) / Falha no acompanhamento n= 1	Remissão clínica completa n= 2 Remissão clínica parcial n= 12 Sem alteração n= 2 Transformação maligna n= 3 Avaliação clínica e histopatológica*****	Sensibilidade oral n= s.i.	A bleomicina tópica pode prevenir a progressão potencial de DEP para carcinoma em casos de LO. É necessário o acompanhamento de perto de todos os pacientes com DEP.	Não relatados
Miyasaka, Takahiro; 1995; Japão; Relato de caso	n.p = 1 n.l = 1 37 anos masc.	Nenhum	Dorso posterior da língua	Não homogêneo	Espessamento da camada espinhosa e superficial do epitélio	Bleomicina 5mg com Iontoforese 3mA; Tópica; Até 3 aplicações por sessão, por 5 min.; 1x a cada 2 semanas, totalizando 9 sessões em 5 meses	3 anos / Não houve desistência	Remissão clínica completa Avaliação clínica visual, registros fotográficos	Erosão com dor local Cicatriz no local da indução	A administração local de bleomicina por iontoforese provou ser uma terapia eficaz para LO. A evolução clínica foi favorável e sem recorrência.	Não relatados

Quadro 4 – Coleta de dados dos estudos incluídos

(continuação)

Mullins, R; 2016; Escócia; Relato de caso	p. n= 1 l. n= 1 60 anos masc.	Tabaco e álcool	Palato mole	Não homogêneo (eritroleucoplasia)	Carcinoma <i>in situ</i>	Imiquimod 5% creme; Tópica; Até 20min.; 1x ao dia; 6 semanas	18 meses / Não houve desistência	Melhora clínica, ausência de displasia Avaliação clínica visual, registro fotográfico, exame histopatológico	Sintomas gripais, dor de garganta	Imiquimod é eficaz no tratamento da DEP oral como alternativa a excisão cirúrgica. Mais trabalhos são necessários no desenvolvimento de uma preparação adequada especificamente para mucosa oral.	“Nenhum” / Não relatado
Mane, Swati 2021; Índia; Piloto de ECR		Tabaco e álcool				Orientação para cessar consumo de tabaco e álcool	6 meses / Não houve desistência	Uma unidade de melhoria (regressão da displasia, redução do tamanho)			“Não há conflitos de interesse” / Nenhum
GRUPO INTERVENÇÃO	p. n=15 l. n= s.i. mi= 43 anos Gênero n= s.i.		Mucosa jugal n= 9 Gengiva n= 2 Lábio n= 4	Homogêneo n= 6 Não homogêneo n= 9	Sem displasia n= 7 Presença de Displasia n= 8	Imiquimod 5% creme; Tópica; 3x por semana; 6 semanas (reaplicado por mais 3 semanas quando lesão não regrediu)		+2un. de melhoria n=1 +1un. de melhoria n=11 0 un. de melhoria n=3	Sensação de queimação no local da aplicação n= 6 Sintomas gripais n= 1	Imiquimod 5% tópico é uma promessa no manejo de DPM. E a melhor alternativa de tratamento conservador em casos de DEP moderada a grave.	
GRUPO CONTROLE	p. n=15 l. n= s.i. mi= 42 anos Gênero n= s.i.		Mucosa jugal n= 11 Gengiva n= 2 Lábio n= 2	Homogêneo n= 8 Não homogêneo n= 7	Sem displasia n= 8 Presença de displasia n= 7	Vitamina A 50.000UI; Tópica e oral; 2x ao dia; 6 semanas (reaplicado por mais 3 semanas quando lesão não regrediu)		+1un. de melhoria n=8 0 un. de melhoria n=6 -1un. n=1	Desconforto estomacal n= 5		
Li, Yi; 2009; China; Série de casos	p. n= 22 l. n= s.i. mi= s.i. Gênero n= s.i.	s.i.	s.i.	s.i.	Displasia epitelial leve n= 9 Displasia epitelial moderada n= 8 Displasia epitelial severa n= 5	Injeções intraepiteliais de rAD-p53; um ponto de injeção por cm ² de lesão e 0,5 mL de solução para cada ponto; 5 aplicações (dias 1,4,7,10 e 13)	24 meses / Não houve desistência	Remissão clínica completa n= 5 Remissão clínica parcial n= 11 Sem alteração n= 4 Transformação maligna n= 2 Avaliação clínica visual e histopatológica	Febre n= 7 Dor no local da injeção n= 5 Sintomas gripais n= 2 Aumento transitório de leucócitos n= 4 Necrose da mucosa lesional n= 18	As injeções intraepiteliais de rAD-p53 foram seguras, viáveis e biologicamente ativas para pacientes com LO displásica.	“Não foram divulgados possíveis conflitos de interesse.” / Fundação Nacional de Ciências Naturais da China. Número do financiamento: 30471903

Quadro 4 – Coleta de dados dos estudos incluídos

(continuação)

Nagao, Toru; 2015; Japão; ECR	1. n= s.i.				Descontinuar o uso de micronutrientes 4 semanas antes do tratamento Evitar tabaco	12-86 meses /	*** (2)	Não ocorreram	Não relatado / GB Sasakawa Foundation (Grant B13)
GRUPO INTERVENÇÃO	p. n= 23 mi = 64,8 ± 10 anos fem. n= 10 masc. n= 13	Ex- fumante n= 7 Alcool n= 10	Gengiva, fundo de sulco n= 13 Língua n= 7 Palato n= 2 Mucosa jugal n= 1	Homogêneo n= 17 Não homogêneo n= 6	Sem displasia n= 16 Displasia epitelial leve n= 5 Displasia epitelial moderada n= 2	Beta caroteno 10mg + Vitamina C 500mg; Oral; 1x ao dia; 1 ano	Medo de tomar suplemento por 1 ano n= 2 Risco de carotenodermia associada ao suplemento e/ou probabilidade de desenvolver câncer de pulmão n= 5	Remissão clínica completa n= 1 Remissão clínica parcial n= 2 Sem alteração n= 16 Progressão clínica n= 1 Transformação maligna n= 3	Betacaroteno e vitamina C não foram eficazes para remissão clínica nem para proteção contra o desenvolvimento de câncer. Os dados desse ECR não suportam a hipótese de que a quimioprevenção com esse tratamento seja eficaz para LO.
GRUPO PLACEBO	p. n= 23 mi = 65,9 ± 8,7 anos fem. n= 11 masc. n= 12	Ex- fumante n= 8 Alcool n= 8	Gengiva, fundo de sulco n= 11 Língua n= 10 Palato n= 1 Mucosa jugal n= 1	Homogêneo n= 19 Não homogêneo n= 4	Sem displasia n= 17 Displasia epitelial leve n= 4 Displasia epitelial moderada n= 2	Vitamina C 50mg; Oral; 1x ao dia; 1 ano	Medo de tomar suplemento por 1 ano n= 1 Risco de carotenodermia associada ao suplemento e/ou probabilidade de desenvolver câncer de pulmão n= 5	Remissão clínica parcial n= 1 Sem alteração n= 18 Progressão clínica n= 1 Transformação maligna n= 3 Avaliação clínica e exame histopatológico	
Di Stasio, Dario; 2020; Itália; Série de casos	p. n= 11 1. n= 15 mi = 68,2** anos (60-83) fem. n= 7 masc. n= 4	Tabaco Fumante n= 3 ou 5*** Ex- fumante n= 2	Gengiva inserida superior n= 7 Gengiva inserida inferior n= 4 Palato duro n= 2 Mucosa jugal n= 2	s.i.	Hiperkeratose benigna com acantose sem displasia ou atipia celular detectável n= 14 Displasia epitelial leve/de baixo grau n= 1	Azul de toluidina 2,5%; Tópica; 5 min.; + PDT 630nm; 4mn 30seg.; 1-12 sessões	12 meses / Não houve desistência	Sensação leve de calor na área n=3 Remissão clínica completa n= 7 Remissão clínica parcial n= 6 Sem alteração n= 1 Progressão clínica n= 1 Análise da área das lesões através do software Image J 1.52	“Os autores declararam que não há conflitos de interesse” / “Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de financiamento de agências dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos. Contribuição dos autores.”

Kubler, Alexander; 1998; Alemanha; Série de casos	p. n= 12 l. n= s.i. mi = s.i. fem. n= 1 masc. n= 11	Tabaco e álcool n= s.i.	Mucosa jugal n= 5 Mucosa vestibular n= 5 Assoalho bucal n= 2	Homogêneo n= 9 Não homogêneo (verrucosa) n= 2 Não homogêneo (nodular) n= 1	Ausência de displasia n= 6 Displasia epitelial leve n= 4 Displasia epitelial moderada n= 1 Displasia epitelial severa n= 1	ALA 20%; Tópica; 5-10g; 2h; + PDT 630nm; 1h Removidas bordas afiadas de dentes, próteses dentárias inadequadas e grandes restaurações de amálgama, 3 meses antes da aplicação de ALA+PDT	6-16 meses (média 9 meses) / Não houve desistência	Remissão clínica completa n= 6 (1 caso com reaplicação do protocolo) Remissão clínica parcial n= 3 Sem alteração n= 3 Avaliação clínica visual	Sensação leve de queimação durante a PDT n= 5 Reação inflamatória local, descamação superficial n= s.i. Erosão n= 1	PDT + ALA tópico parece ser um meio promissor de tratamento da LO, por ser uma terapia não invasiva que pode ser repetida. Porém, é necessário um acompanhamento a longo prazo para testar a validade do tratamento.	Não relatados
Lin, Hung-Pin; 2010; China; Série de casos (1)	p. n= 40 l. n= s.i. m.i. = 50 ± 6 anos (42-74) fem. n= 1 masc. n= 39	s.i.	Mucosa jugal n= 25 Língua n= 5 Mucosa labial n= 4 Palato n= 5 Assoalho bucal n= 1	Não homogêneo (verrucosa)	Ausência de displasia n= 25 Displasia epitelial leve n= 9 Displasia epitelial moderada n= 4 Displasia epitelial severa n= 2	ALA 20%; Tópica; 1,5-2h; + PDT 635nm; 1000s (intercalados, 3 min. irradiações, 3 min. descanso); 1x por semana; até 8 semanas	8-37 meses (média 20 meses) / Não houve desistência	Remissão clínica completa n= 40 Avaliação clínica	Dor forte latejante ou sensação de queimação durante PDT n= 32 Dor moderada a intensa pós-PDT n= 33	PDT + ALA tópico mediado por luz laser é muito eficaz para lesões hiperplásicas verrucosas orais e eritroleucoplasias. Sugerimos que PDT + ALA tópica usando LED ou luz a laser pode servir como tratamento de escolha de primeira linha para essas lesões.	“Nenhum” / Bolsa de pesquisa do NSC 96-2628-B-002-060-MY3 do National Science Council, Taipei, Taiwan.
Série de casos (2)	p. n= 40 l. n= s.i. mi= 58 ± 12 anos (34-89) fem. n= 2 masc. n= 38	s.i.	Mucosa jugal n= 36 Língua n= 1 Mucosa labial n= 1 Mucosa alveolar n= 1 Palato n= 1	Não homogêneo (eritroleucoplasia)	Displasia epitelial leve n= 12 Displasia epitelial moderada n= 18 Displasia epitelial severa n= 7 Carcinoma <i>in situ</i> n= 3	ALA 10%; Tópica; 5h; + PDT 630 ± 5 nm;	6-30 meses (média 18 meses) / Não houve desistência	Remissão clínica completa n= 30 Remissão clínica parcial n= 10 Avaliação clínica	Dor forte latejante ou sensação de queimação durante PDT n= 30 Dor moderada a intensa pós-PDT n= 31		
Selvam, Niranzena Panneer; 2015; Índia; Série de casos	p. n= 5 l. n= 5 mi = 42** anos (35-49) masc. n= 5	Tabaco n= 5	Mucosa jugal n= 2 Gengiva n= 2	Homogêneo n= 3 Não homogêneo (n= 1 verrucosa, n= 1 eritroleucoplasia)	Sem displasia n= 3 Displasia epitelial leve n= 1	ALA 10%; Tópica; 5h; + PDT 630 ± 5 nm;	12 meses / Não houve desistência	Remissão clínica completa n= 2 Remissão clínica parcial n= 2 Sem alteração n= 1	Sensação leve de queimação durante PDT n= 2	PDT mediada por ALA parece ser uma alternativa promissora para o tratamento da LO.	“Nenhum declarado” / Nenhum

Quadro 4 – Coleta de dados dos estudos incluídos

			Ventre da língua n= 1	Homogêneo	Displasia epitelial moderada n= 1	1000s (intercalados, 3min. de irradiações, 3 min. de descanso); 1x por semana; 6-8 semanas	12 meses / Não houve desistência	Remissão clínica completa	Dor leve durante acupuntura	PDT com agulha de flor de ameixa pode ser adequada para o tratamento de DPM em pacientes com hiperqueratose epitelial.	(conclusão)
Wang, Xing; 2019; China; Relato de caso	p. n= 1 l. n= 2 72 anos masc.	Tabaco	Palato duro	Homogêneo	Displasia epitelial leve	ALA 10%; Tópica; 2h + PDT 635nm; 1 sessão a cada 2 semanas; 2 sessões; + Acupuntura com agulha de flor de ameixa até a hemodiapedese seguido de ALA 10% e PDT; 5 sessões	ALA 10%; Tópica; 2h + PDT 635nm; 1 sessão a cada 2 semanas; 2 sessões; + Acupuntura com agulha de flor de ameixa até a hemodiapedese seguido de ALA 10% e PDT; 5 sessões	Remissão clínica completa Avaliação clínica visual	Dor leve durante acupuntura	PDT com agulha de flor de ameixa pode ser adequada para o tratamento de DPM em pacientes com hiperqueratose epitelial.	“Nenhum declarado” / Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (\$171071) e Fundo Específico de Pesquisa da Indústria Sem Fins Lucrativos da Comissão Nacional de Saúde e Planejamento Familiar da China (201502018)

Fonte: Elaborado pela autora desse trabalho.

*s.i. = sem informação; **estimado pela autora, conforme dados disponíveis no artigo; ***dados divergentes no artigo; enquanto na tabela 1 o número de fumantes é 3, na discussão é 5; ***(2) ocorreram desistências de participantes, assim, 16 completaram a terapia no grupo intervenção e 17 no grupo placebo, porém os resultados que o artigo traz são os de 23 em cada grupo; ****resultados da avaliação histopatológica são de 4 semanas pós-tratamento, por isso não estão relatados na tabela. PDT = terapia fotodinâmica; LO = leucoplasia oral; DEP = displasia epitelial; ALA = ácido aminolevulínico; rAD-p33 = adenovírus humano recombinante p-53; DPM = desordem potencialmente maligna.

intervenções, de modo geral, foram bem toleradas pelos participantes. Entre os estudos incluídos, o efeito adverso mais citado foi queimação local, em intervenções que testaram PDT + ALA e Imiquimod (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MANE *et al.*, 2021; SELVAM *et al.*, 2015). Seguido de sintomas gripais, nos casos tratados com injeção intraepitelial de rAD-p53 e Imiquimod (LI *et al.*, 2009; MANE *et al.*, 2021; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016), e dor, também no tratamento com injeções intraepiteliais e PDT + ALA (LI *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2019). Outros efeitos adversos observados foram sensação de calor local, com PDT + azul de toluidina (DI STASIO *et al.*, 2020); sensibilidade oral, com Bleomicina (EPSTEIN *et al.*, 1998); reação inflamatória local e descamação superficial (KÜBLER *et al.*, 1998), com PDT + ALA; erosão, com PDT + ALA e Bleomicina com iontoforese (KÜBLER *et al.*, 1998; MIYASAKA *et al.*, 1995); febre, aumento transitório de leucócitos e necrose da mucosa lesional, com injeções intraepiteliais de rAD-p53 (LI *et al.*, 2009); desconforto estomacal, com vitamina A, administrada em um grupo controle (MANE *et al.*, 2021); e cicatriz, no caso tratado com Bleomicina e iontoforese (MIYASAKA *et al.*, 1995). Em dois estudos não ocorreram efeitos adversos (NAGAO *et al.*, 2015; STARZYŃSKA *et al.*, 2013).

5.3 RISCO DE VIÉS E ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Em relação a análise do risco de viés, o ECR desenvolvido por Nagao *et al.* apresentou algumas preocupações no domínio 3 da ferramenta Rob 2, que se refere ao viés devido à falta de dados de resultado e, por isso, foi classificado nesse conceito. O estudo cita desistências de participantes, ao passo que refere a resposta clínica para todos; já para a resposta histológica, nem todos os participantes permitiram a realização de nova biópsia. Para os demais domínios, o estudo apresentou baixo risco de viés (NAGAO *et al.*, 2015) (ANEXO C e Figura 2).

Já o estudo piloto de ECR de Mane *et al.* foi classificado com alto risco de viés, devido à falta de informações para os domínios 2 (viés devido a desvios das intervenções pretendidas) e 4 (viés na medição do resultado). Não foi possível definir se os participantes e os aplicadores das intervenções estavam cientes da intervenção que estavam recebendo ou que estavam aplicando, respectivamente. Assim, pode ser que a avaliação dos resultados possa ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida, tanto pelos participantes quanto pelos avaliadores (MANE *et al.*, 2021) (ANEXO C e Figura 2).

Figura 2 – Resumo da análise do risco de viés com a ferramenta RoB 2

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Nagao, 2015	+	+	-	+	+	-
Mane, 2021	+	X	+	X	+	X

Fonte: Adaptado de McGuinness e Higgins, 2020.

O resultado das análises da qualidade metodológica de cada relato de caso encontra-se disponível no Anexo A e das séries de casos no Anexo B deste trabalho.

Nenhum estudo apresentou alta qualidade metodológica. Tanto para os relatos de caso, como para as séries de casos, isso se justifica pela falta de dados demográficos e de dados clínicos completos dos participantes (Quadro 5 e Quadro 6).

Em relação aos relatos de caso, todos descreveram de maneira satisfatória as características da intervenção, a condição clínica pós-intervenção e se houve ou não efeitos adversos (MIYASAKA *et al.*, 1995; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; STARZYNSKA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2019). Porém, o relato de Starzynska *et al.* apresentou baixa qualidade metodológica por não aprofundar a descrição da condição clínica investigada (STARZYNSKA *et al.*, 2013). Já os demais relatos foram classificados como pouco claros, por descreverem de maneira incompleta dados do participante, seja em relação aos dados demográficos ou em relação às informações sobre sua saúde e condição investigada (MIYASAKA *et al.*, 1995; MULLINS; ANSELL; LAVERICK, 2016; WANG *et al.*, 2019).

Todas as séries de casos apresentaram baixa qualidade metodológica, principalmente pela falta de inclusão consecutiva e/ou completa dos participantes; a exceção foi o estudo de Selvam *et al.*, que apresentou ambas inclusões, porém não realizou análise estatística (SELVAM *et al.*, 2015). A falta de análise estatística também contribuiu para a baixa qualidade metodológica de outros estudos (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009).

Quadro 5 – Resumo da análise da qualidade metodológica dos relatos de caso

Estudo	Dados demográficos	Histórico do paciente	Condição clínica atual	Exames diagnósticos e resultado	Características da intervenção	Condição clínica pós-intervenção	Descreve se houve ou não eventos adversos	Orienta prática clínica
Miyasaka, 1995	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Mullins, 2016	POUCO CLARO	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Starzyńska, 2013	POUCO CLARO	POUCO CLARO	NÃO	POUCO CLARO	SIM	SIM	SIM	POUCO CLARO
Wang, 2019	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

Quadro 6 – Resumo da análise da qualidade metodológica das séries de casos

Estudo	Critérios de inclusão	Condição medida de forma padrão	Método válido para identificar a condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Dados demográficos dos participantes	Informações clínicas dos participantes	Resultados	Dados demográficos da condição clínica	Análise estatística adequada
Di Stasio, 2020	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	POUCO CLARO
Epstein, 1998	SIM	POUCO CLARO	SIM	NÃO	NÃO	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	NÃO
Kubler, 1998	NÃO	POUCO CLARO	SIM	NÃO	NÃO	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	NÃO
Li, 2009	POUCO CLARO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	NÃO
Lin, 2010	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	SIM
Selvam, 2015	SIM	POUCO CLARO	SIM	SIM	SIM	POUCO CLARO	POUCO CLARO	SIM	POUCO CLARO	NÃO

Fonte: Elaborada pela autora deste trabalho.

5.4 CERTEZA DA EVIDÊNCIA

A análise GRADE apresentou uma qualidade de evidência muito baixa para todos os principais desfechos. Isso devido a falha na condução dos estudos dentro do que seria esperado para cada tipo de delineamento; à inconsistência, pelos diferentes métodos aplicados nas análises dos desfechos; à evidência indireta, pela ausência de grupos de comparação direta (em relatos e séries de casos) e à imprecisão (Quadro 7).

5.5 META-ANÁLISE

Uma meta-análise, inicialmente planejada, não foi conduzida devido à alta heterogeneidade metodológica entre os estudos, bem como ao alto risco de viés que apresentaram. Assim, considerou-se que não seria adequado agrupar os resultados de estudos independentes e combiná-los. Comparações mais aprofundadas poderão ser realizadas uma vez que novas pesquisas sejam delineadas e conduzidas com metodologia semelhantes.

Quadro 7 – Resultado da análise da certeza da evidência pelo sistema GRADE

Nº de estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Desfecho		Imprecisão	Qualidade da evidência
			Inconsistência	Evidência indireta		
Transformação maligna						
2	Estudos observacionais – séries de casos	Muito grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
Remissão clínica total						
2	Estudos observacionais – relatos de caso	Grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
6	Estudos observacionais – séries de casos	Muito grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
Remissão clínica parcial						
6	Estudos observacionais – séries de casos	Muito grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
2	ECR	Grave	Grave	Não grave	Grave	Muito baixa
Alteração Histológica						
2	ECR	Grave	Grave	Não grave	Grave	Muito baixa
Segurança da intervenção						
4	Estudos observacionais – relatos de caso	Grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
6	Estudos observacionais – séries de casos	Muito grave	Muito grave	Muito grave	Grave	Muito baixa
2	ECR	Grave	Grave	Não grave	Grave	Muito baixa

Fonte: Adaptado de <https://gdt.gradepro.org/app/>.

6 DISCUSSÃO

A maioria dos participantes pertencentes aos estudos incluídos nesta RS foram do sexo masculino; o sítio anatômico de maior acometimento foi a língua e os fatores de risco mais relatados foram tabaco e álcool, corroborando com outros achados da literatura (MELLO *et al.*, 2018; WARNAKULASURIYA, 2018). Os participantes representaram uma ampla faixa etária, o que poderia demonstrar uma tendência de mudança no perfil desses pacientes.

A importância clínica da LO advém quase que completamente do seu risco de transformação maligna (BEWLEY; FARWELL, 2017). A progressão pode levar vários anos, como também pode ocorrer em um curto espaço de tempo (IOCCA *et al.*, 2020), sendo a presença de DEP um dos determinantes mais importantes para um prognóstico desfavorável (WARNAKULASURIYA, 2018). O estudo de Jayasooriya *et al.*, demonstrou uma taxa de transformação maligna de LOs de 7,5% durante 30 meses (JAYASOORIYA *et al.*, 2020). Já Evren e colaboradores acompanharam 170 pacientes dentro de um período de 12 a 219 meses e concluíram que a taxa de transformação foi consistente, ficando em 4,9% ao ano. Dessa forma sugeriram o seguimento regular a longo prazo (EVREN *et al.*, 2020).

Considerando a questão “tempo” para a progressão maligna da LO, um tempo de acompanhamento curto dos pacientes (inferior a seis meses), foi o motivo que mais excluiu estudos, nesta RS, após a fase de leitura completa dos textos (Quadro 3). O acompanhamento a longo prazo, além de monitorar pacientes com DPM, se faz necessário em estudos de intervenção para LO para testar a validade do tratamento. Os relatos de transformação maligna, em 11 dos 229 participantes, ou 4,8% do total, ocorreram em estudos em que o tempo de acompanhamento variou de 12 a 86 meses (EPSTEIN *et al.*, 1998; LI *et al.*, 2009; NAGAO *et al.*, 2015); taxa que se aproximou do dado reportado no estudo retrospectivo realizado por Evren e colaboradores (EVREN *et al.*, 2020).

Mais de 70% das lesões avaliadas nessa RS (164/233) apresentaram melhora em seu aspecto clínico, com remissão total ou parcial das lesões, sendo o tratamento com PDT a intervenção mais reportada (KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2019).

Em relação a PDT foi observado em nosso estudo um espectro de efeitos adversos de mais leves a intensos, e como sugerido em outras RSs que investigaram PDT para DPM, ajustes no protocolo poderiam reduzir seu aparecimento ou intensidade e modular sua eficácia (GONDIVKAR *et al.*, 2022; BINNAL *et al.*, 2022).

O estudo de Di Stasio *et al.*, incluído nesta RS, sugeriu o uso do fotossensibilizador azul de toluidina, obtendo bons resultados em casos de ausência de DEP (DI STASIO *et al.*, 2020). Em contra partida para Lin *et al.* (também incluído nessa RS), o ALA foi mais eficaz em lesões displásicas (LIN *et al.*, 2010). A necessidade de ajustes no protocolo ao se usar PDT em lesões de LO poderia estar relacionada também a ausência ou presença e grau de DEP.

Tanto o Imiquimod, quanto a bleomicina e a injeção intraepitelial de rAD-p53 são terapias aprovadas em uso para o tratamento de diversas malignidades. Nessa RS, o relato de caso de Mullins, Ansell e Laverick e o estudo piloto de ECR de Mane *et al.*, relataram bons resultados com o creme de Imiquimod, inclusive com remissões do grau de DEP. Porém, utilizaram o creme atualmente disponível e ressaltaram a necessidade de uma formulação própria para a cavidade oral (HOSMANI *et al.*, 2021; MULLINS, ANSELL e LAVERICK, 2016; MANE *et al.*, 2021).

Em relação a terapia com rAD-p53, uma RS publicada em 2021 investigou seu uso no tratamento de LOs e CEB e encontrou apenas três estudos testando a terapia, sendo dois deles para tratamento de CEB e um para o tratamento de LO, que é a série de casos de Li *et al.*, incluído também em nossa RS. Apesar de aprovado desde 2003, são poucos os estudos testando rAD-p53, e os resultados para LO são limitados (HOSMANI *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2009).

Nessa RS, dois estudos da década de 90 testaram bleomicina para resolução de LO. No relato de caso de Miyasaka *et al.*, uma LO no dorso da língua, idiopática, obteve resolução completa quando associada a iontoforese (MIYASAKA *et al.*, 1995). Já seu uso de forma isolada foi relatado com êxito na série de casos de Epstein *et al.* e todos pacientes que cessaram com o tabagismo apresentaram melhora (EPSTEIN *et al.*, 1998). O que poderia levantar discussão quanto ao real efeito da terapia na resolução das lesões.

A quimioprevenção do câncer com a suplementação de vitaminas em casos de LO já foi mais investigada no passado que atualmente. Estudos demonstraram que a ingestão de vitamina A e betacaroteno foi capaz de reduzir as lesões em pacientes mastigadores de tabaco, porém, após a suspensão da suplementação, as lesões recidivaram (STICH *et al.*, 1988; SANKARANARAYANAN *et al.*, 1997). Por outro lado, o estudo de Nagao *et al.*, incluído nessa RS, investigou a suplementação de vitamina C e betacaroteno em pacientes com LO e não fumantes, não obtendo resultados significativos, sugerindo um possível efeito quimiopreventivo dessas substâncias em usuários de tabaco (NAGAO *et al.*, 2015).

O relato de caso de Starzynska e colaboradores, incluído nessa RS, trata uma paciente com tretinoína, obtendo resolução completa (STARZYNSKA *et al.*, 2013). Dois anos depois o mesmo grupo de pesquisadores publicou um estudo com amostra maior, comparando esse

tratamento com cirurgia e criocirurgia, e a sua eficácia foi menor em relação a esses dois procedimentos (STARZYŃSKA *et al.*, 2015). Estudos anteriores, também demonstraram resultados conflitantes em relação a eficácia da tretinoína no tratamento de LO (FEMIANO *et al.*, 2001; EPSTEIN E GORSKY, 1999). Porém, o estudo levanta uma discussão importante sobre a associação de pacientes com diabetes e LO, sugerindo que a *Diabetes Mellitus* é um possível fator de risco. Uma RS, recentemente publicada, concluiu que pacientes com *Diabetes Mellitus* têm maior prevalência e maior risco de desenvolver câncer bucal e DPMs (RAMOS-GARCIA *et al.*, 2021). Já um estudo retrospectivo do tipo caso controle demonstrou que juntamente com lesão não-homogênea, localizada na língua ou assoalho bucal e presença de DEP, a hiperglicemia teve efeito significativo na transformação maligna de LO e também na diminuição do tempo para essa transformação (LI *et al.*, 2020).

Assim, a inclusão de pacientes diabéticos com LO em estudos de intervenção deveria ser reavaliada. Estudos incluídos nessa RS por vezes excluíram participantes com doenças crônicas ou sistêmicas (LI *et al.*, 2009; MANE *et al.*, 2021; SELVAM *et al.*, 2015). Desse modo, talvez, o critério de excluir pacientes diabéticos deveria ser repensado, como também a investigação de *Diabetes Mellitus* em pacientes com LO.

Com exceção do tratamento proposto por Nagao *et al.*, quimioprevenção com betacaroteno e vitamina C, todos os demais estudos demonstraram ser eficazes, com a diminuição total ou parcial das lesões (NAGAO *et al.*, 2015). Ainda, nenhum efeito adverso grave foi relatado nos estudos e as intervenções, de modo geral, foram bem toleradas pelos participantes, demonstrando também serem alternativas de tratamentos seguras. Estudos futuros poderiam concentrar-se na eficácia dos tratamentos de acordo com o grau de DEP que a lesão apresenta e, ainda, acompanhar seus pacientes por um período mínimo de 12 meses após o tratamento, a fim de assegurar a validade da resposta. Um período inferior a esse, nessa RS, não foi suficiente para rastrear possíveis transformações malignas, o que poderia ter gerado a subnotificação desses casos.

Mesmo sendo a classificação histológica da OMS para DEP oral o método mais utilizado nos estudos desta RS, notou-se falta de padronização dessa análise; uma vez que o diagnóstico histopatológico é usado para guiar o tratamento (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007), sua padronização nos estudos poderia contribuir na investigação de possíveis intervenções.

A maioria dos estudos incluídos não realizaram análise histológica após o período de acompanhamento (EPSTEIN *et al.*, 1998; KÜBLER *et al.*, 1998; LIN *et al.*, 2010; MIYASAKA *et al.*, 1995; STARZYŃSKA *et al.*, 2013; SELVAM *et al.*, 2015; DI STASIO *et al.*, 2020;

WANG *et al.*, 2019), somente avaliação clínica. Nagao *et al.* citam que muitos participantes não quiseram se submeter novamente ao procedimento de biópsia (NAGAO *et al.*, 2015). O que, de fato, se tornaria contraditório na investigação de tratamentos não cirúrgicos para LO; assim, técnicas menos invasivas, como coloração por azul de toluidina, por exemplo, poderiam ser usadas para medir os resultados dessas intervenções, até mesmo no sítio onde houve remissão clínica completa, uma vez que podem existir alterações histológicas em áreas clinicamente saudáveis.

Os estudos incluídos por vezes citaram a medição clínica da lesão tanto no início do tratamento como na análise de seus resultados e a diminuição de seu tamanho foi considerado como resposta à intervenção; porém, somente um estudo citou o instrumento utilizado para medi-las (DI STASIO *et al.*, 2020). Mudanças de avaliador, estiramento da mucosa, lesão com margens mal definidas, são fatores que podem tornar o processo de avaliação ainda mais difícil e os resultados enviesados. Observou-se a falta de um instrumento acessível e com resultados reprodutíveis para essa análise clínica, não somente na condução de estudos, como também para uso na prática clínica. Ademais, a padronização de um instrumento de medição e de referências para as aferições permitiriam a reprodutibilidade do método e a comparação futura dos achados entre os diferentes estudos da literatura que utilizassem o método padronizado.

Em relação ao desenho de estudo, a maioria dos estudos incluídos nessa RS (10/12) foram séries e relatos de casos, o que pode ter contribuído para o alto risco de viés apresentado; o que também representou uma limitação do presente estudo, pela heterogeneidade na condução das intervenções, incluindo a medição dos desfechos.

7 CONCLUSÃO

As intervenções não cirúrgicas encontradas nessa revisão sistemática para tratamento da leucoplasia oral mostraram-se eficazes e seguras para sua remissão clínica, seja ela total ou parcial. Porém, nenhum dos artigos incluídos apresentou boa qualidade de evidência científica. Além disso, o número de estudos com tempo de acompanhamento superior a seis meses é pequeno, o que pode ter provocado uma subnotificação de casos de transformação maligna. Ainda, as abordagens terapêuticas utilizadas foram extremamente heterogêneas. Nesse sentido, pode-se afirmar que os resultados apresentados não permitem recomendar, com segurança, um tratamento não cirúrgico para a leucoplasia oral. Ensaaios clínicos randomizados com metodologias de medição padronizadas e maior tempo de acompanhamento se fazem necessários para que se tomem conclusões mais determinantes a respeito da conduta terapêutica.

REFERÊNCIAS

ABADIE, Wesley M. et al. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)**, v. 153, n. 4, p. 504–511, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0194599815586779>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Danos à saúde**. Brasília, ANVISA, [2020]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/tabaco/danos-a-saude>. Acesso em: 4 abr. 2022.

AGUIRRE-URIZAR, José M.; LAFUENTE-IBÁÑEZ DE MENDOZA, Irene; WARNAKULASURIYA, Saman. Malignant transformation of oral leukoplakia: Systematic review and meta-analysis of the last 5 years. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1881–1895, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13810>.

AI, Ruixue et al. Microenvironmental regulation of the progression of oral potentially malignant disorders towards malignancy. **Oncotarget**, v. 8, n. 46, p. 81617–81635, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20312>.

ALLAM, J. P. et al. Successful treatment of extensive human papillomavirus-associated oral leucoplakia with imiquimod. **British Journal of Dermatology**, v.158, n. 3, p. 644–646, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08374.x>.

AMARASINGHE, Hemantha K. et al. Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: A case-control study. **Oral Oncology**, v. 46, n. 4, p. 297–301, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.01.017>.

ARIYAWARDANA, A. et al. Prevalence of oral cancer and pre-cancer and associated risk factors among tea estate workers in the central Sri Lanka. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 10, p. 581–587, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00583.x>.

ARMSTRONG, William B. et al. Clinical modulation of oral leukoplakia and protease activity by Bowman-Birk inhibitor concentrate in a phase IIa chemoprevention trial. **Clinical Cancer Research**, v. 6, n. 12, p. 4684–4691, 2000.

ARMSTRONG, William B. et al. Bowman birk inhibitor concentrate and oral leukoplakia: A randomized phase IIb trial. **Cancer Prevention Research**, v. 6, n. 5, p. 410–418, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0004>.

BEWLEY, Arnaud F.; FARWELL, D. Gregory. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. **Clinics in Dermatology**, v. 35, n. 5, p. 461–467, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.008>.

BINNAL, Almas et al. Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 37, n. January, p. 102713, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102713>.

BOCHAROVA, O. A. et al. Leukoplakia of Oral Mucosa: Pathogenesis and Possible Correction with Phytoadaptogen. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 138, n.12, p.652-657, 2004.

BRENNAN, Michael et al. Management of oral epithelial dysplasia: a review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 103, n. 3, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.015>.

BUYTAERT, Esther; DEWAELE, Michael; AGOSTINIS, Patrizia. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. **Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer**, v. 1776, n. 1, p. 86–107, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.07.001>.

CALANDRO, Terezinha L. et al. Utilização do teste com o azul de toluidina como método auxiliar no diagnóstico de lesões orais. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 68, n. 2, p. 196–199, 2011.

CAPELLA, Diogo L. et al. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis,

management and current advances. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 83, n. 5, p. 585–593, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.12.005>.

CERQUEIRA, João M. et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: A multicentric retrospective study in brazilian population. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, v. 26, n. 3, p. e292–e299, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.24175>.

CHAU, Lucy et al. Topical agents for oral cancer chemoprevention: A systematic review of the literature. **Oral Oncology**, v. 67, p. 153–159, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.02.014>.

CHEN, Hsin M. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 37, n. 2, p. 114–122, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/lsm.20214>.

CHEN, Qianming et al. Management of oral leukoplakia: a position paper of the Society of Oral Medicine, Chinese Stomatological Association. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 132, n. 1, p. 32–43, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.03.009>.

CHIANG, Tien E. et al. Association between socioeconomic status and severity of oral epithelial dysplasia using a Taiwanese Nationwide Oral Mucosal Screening Program: a retrospective analysis. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, p. 1–9, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02084-7>.

CHUNG, Ching H. et al. Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 34, n. 8, p. 460–466, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00332.x>.

CONWAY, David I. et al. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 12, p. 2811–2819, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.23430>.

CREATH, Curtis J. et al. Oral leukoplakia and adolescent smokeless tobacco use. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 72, n. 1, p. 35–41, 1991. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90186-G](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90186-G).

DI STASIO, Dario et al. Photodynamic therapy using topical toluidine blue for the treatment of oral leukoplakia: A prospective case series. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 31, p. 6–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101888>.

EL-NAGGAR, Adel K. et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours.

EMBALÓ, Bubacar et al. Evaluation of two classification systems for oral epithelial dysplasia. **Oral Diseases**, p. 1–5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13867>.

EPSTEIN, Joel B. et al. Topical Bleomycin for the Treatment of Dysplastic Oral Leukoplakia. **Cancer**, v. 83, n. 4, p. 629–634, 1998.

EPSTEIN, Joel B.; GORSKY, Meir. Topical application of vitamin A to oral leukoplakia: A clinical case series. **Cancer**, v. 86, n. 6, p. 921–927, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990915\)86:6<921::AID-CNCR5>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990915)86:6<921::AID-CNCR5>3.0.CO;2-6).

EVREN, Ilkay et al. Annual malignant transformation rate of oral leukoplakia remains consistent: A long-term follow-up study. **Oral Oncology**, v. 110, p. 105014, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105014>.

FARAH, Camile S. FOX, Simon A. Dysplastic oral leukoplakia is molecularly distinct from leukoplakia without dysplasia. **Oral Diseases**, v. 25, p. 1715-1723, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13156>.

FAROOQUI, Sana et al. A Study on Metabolic, Nutritional and Biochemical Profile of Tobacco Users With and Without Oral Precancer Lesions. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 19, n. 2, p. 269–272, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12663-019-01200-5>.

FEMIANO, Felice et al. Oral leukoplakia: Open trial of topical therapy with calcipotriol

compared with tretinoin. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 30, n. 5, p. 402–406, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/ijom.2001.0107>.

FUKUDA, Haydée; CASAS, Adriana; BATLLE, Alcira. Aminolevulinic acid: From its unique biological function to its star role in photodynamic therapy. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 37, n. 2, p. 272–276, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.04.018>.

GAETA, G. M. et al. Acitretin and treatment of the oral leucoplakias. A model to have an active molecules release. **European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 14, p. 473–478, 2000.

GOH, Amanda M.; COFFILL, Cynthia R.; LANE, David P. The role of mutant p53 in human cancer. **Journal of Pathology**, v. 223, n. 2, p. 116–126, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/path.2784>.

GONDIVKAR, Shailesh M. et al. Photodynamic treatment outcomes of potentially-malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jicd.12270>.

GÖNEN, Zeynep B. et al. Oral leukoplakia associated with amalgam restorations. **Journal of Oral Science**, v. 58, n. 3, p. 445–448, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0071>.

GOODIN, Susan; SHIFF, Steven J. NSAIDs for the Chemoprevention of Oral Cancer: Promise or Pessimism? **Clinical Cancer Research**, v. 10, n. 5, p. 1561–1564, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-0003-4>.

GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION. **GRADEpro.GDT**. Aplicativo eletrônico. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/>. Acesso em: 29 ago. 2022.

GREGORCZYK-MAGA, I. et al. Exposure to air pollution and oxidative stress markers in

patients with potentially malignant oral disorders. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 70, n. 1, p. 115–120, 2019 a. Disponível em: <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.1.09>.

GREGORCZYK-MAGA, Iwona et al. Exhaled carbon monoxide levels correlate with incidence of oral mucosal lesions independent of smoking status. **International Journal of Environmental Health Research**, v. 29, n. 3, p. 290–300, 2019 b. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09603123.2018.1541442>.

GUPTA, Prakash C. et al. Dietary factors in oral leukoplakia and submucous fibrosis in a population-based case control study in Gujarat, India. **Oral Diseases**, v. 4, n. 3, p. 200–206, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1998.tb00279.x>.

GUPTA, Prakash C. et al. Influence of dietary factors on oral precancerous lesions in a population-based case-control study in Kerala, India. **Cancer**, v. 85, n. 9, p. 1885–1893, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990501\)85:9<1885::AIDCNCR2>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990501)85:9<1885::AIDCNCR2>3.0.CO;2-O).

GUPTA, Shalini R. et al. The association of Candida and antifungal therapy with pro-inflammatory cytokines in oral leukoplakia. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, p. 6287–6296, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03927-3>.

HIGGINS, Julian PT et al. RoB 2 Guidance: Parallel Trial. **The Cochrane Collaboration**, p. 1–24, 2019. Disponível em: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.

HOLMSTRUP, P.; DABELSTEEN, E. Oral leukoplakia—to treat or not to treat. **Oral Diseases**, v. 22, n. 6, p. 494–497, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.12443>.

HOSMANI, Jagadish et al. Recombinant human adenovirus-p53 therapy for the treatment of oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma: A systematic review. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 5, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina57050438>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Câncer de boca**. Rio de Janeiro: INCA, c2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-boca>. Acesso em: 26 fev. 2021.

IOCCA, Oreste et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head and Neck**, v. 42, n. 3, p. 539–555, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.26006>.

JABER, M. A. et al. Risk factors for oral epithelial dysplasia - The role of smoking and alcohol. **Oral Oncology**, v. 35, n. 2, p. 151–156, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00106-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00106-7).

JAYASOORIYA, Primali Rukmal et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 12, p. 4563–4569, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03322-4>.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical Appraisal Tools**. Adelaide: JBI. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso: em 7 out. 2022.

KAUGARS, George E. et al. A clinical trial of antioxidant supplements in the treatment of oral leukoplakia. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 78, n. 4, p. 462–468, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(94\)90039-6](https://doi.org/10.1016/0030-4220(94)90039-6).

KAWCZYK-KRUPKA, Aleksandra et al. Comparison of cryotherapy and photodynamic therapy in treatment of oral leukoplakia. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 9, n. 2, p. 148–155, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2011.12.007>.

KESHAVARZ-FATHI, Mahsa; REZAEI, Nima. Cancer Immunoprevention: Current Status and Future Directions. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 69, n. 1, p. 1–19, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00005-021-00604-x>.

KÜBLER, Alexander et al. Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 27, n. 6, p. 466–469, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(98\)80040-4](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(98)80040-4).

KUJAN, Omar et al. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncology**, v. 42, n. 10, p. 987–993, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.014>.

KUJAN, Omar et al. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: An attempt to understand the sources of variation. **Oral Oncology**, v. 43, n. 3, p. 224–231, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.03.009>.

KUMAR, Sunil. Panmasala chewing induces deterioration in oral health and its implications in carcinogenesis. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 18, n. 9, p. 665–677, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/15376510701738447>.

KURIBAYASHI, Yuri et al. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. **Oral Oncology**, p. 1–6, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.09.004>.

LI, Jin et al. Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China. **Oral Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1402–1413, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13372>.

LI, Yi et al. In vitro and clinical studies of gene therapy with recombinant human adenovirus-p53 injection for oral leukoplakia. **Clinical Cancer Research**, v. 15, n. 21, p. 6724–6731, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1296>.

LI, Yuting et al. Photodynamic therapy in the treatment of oral leukoplakia: A systematic review. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 25, p. 17–22, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.10.023>.

LIN, Hung Pin et al. Topical photodynamic therapy is very effective for oral verrucous hyperplasia and oral erythroleukoplakia. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 39, n. 8, p. 624–630, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00935.x>.

LODI, Giovanni et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer.

Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016. Disponível em:

<https://10.1002/14651858.CD001829.pub4>.

LODI, Giovanni et al. Systematic Review of Randomized Trials for the Treatment of Oral Leukoplakia. **Journal of Dental Education**, v. 66, n. 8, p. 896–902, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2002.66.8.tb03558.x>.

MANE, Swati et al. To Evaluate the Efficacy and Tolerability of Topical 5% Imiquimod in Cases of Oral Leukoplakia: A Pilot Study. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology**, v. 33, p. 27–31, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/jiaomr.jiaomr>.

MASEREJIAN, Nancy N. et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 15, n. 4, p. 774–781, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0842>.

MCGUINNESS, Luke A.; HIGGINS, Julian P.T. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. **Research Synthesis Methods**, v. 12, p. 55-61, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>.

MELLO, Fernanda W. et al. Intraoral Potentially Malignant Disorders in a Brazilian Oral Pathology Service: Epidemiological, Clinical, and Histopathological Findings. **Journal of Oncology**, v. 2018, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/2325808>.

MIN ANG, Xin et al. Quality of life in patients with oral leukoplakia. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 7, p. 574–580, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jop.12897>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos**. Brasília, 2021. Documento eletrônico. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_parecer_tecnico_1ed.pdf.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaios Clínicos Randomizados**. Brasília, 2020.

Documento eletrônico. Disponível em:

http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta_analise.pdf.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde**. Brasília, 2014. Documento eletrônico. Disponível em:

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf.

MEHANNA, Hisham M. et al. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. **Head & Neck**, v. 31, n. 12, 2009. Disponível em:

<https://doi.org/10.1002/hed.21131>.

MIYASAKA, Takahiro et al. Effective treatment for leukoplakia on the back of tongue; local administration of bleomycin by iontophoresis. **Oral Therapeutics and Pharmacology**, v. 14, n. 2, p. 106–109, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.11263/jsotp1982.14.106>.

MORTAZAVI, Hamed; BAHARVAND, Maryam; MEHDIPOUR, Masoumeh. Oral Potentially Malignant Disorders: An Overview of More than 20 Entities. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 8, n. 1, p. 6–14, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5681/joddd.2014.002>.

MULLER, Susan; TILAKARATNE, Wanninayake M. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head and Neck Pathology**, v. 16, n. 1, p. 54–62, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01402-9>.

MULLINS, R.; ANSELL, M.; LAVERICK, S. Treatment of oral dysplasia with 5% imiquimod cream: short communication. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, p. 5–6, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.01.030>.

MURPHY, Colin T. et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 2, p. 169–178, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5906>.

NAGAO, Toru et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: A randomized controlled trial. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 7, p. 1708–1717, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29156>.

NAPIER, Séamus S.; SPEIGHT, Paul M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 37, n. 1, p. 1–10, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x>.

NAYAK, Seema et al. Effect of tobacco, alcohol, and smoking habits in oral precancer with histological proven epithelial dysplasia. **Journal of Oral Biology and Craniofacial Research**, v. 2, n. 3, p. 159–162, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.10.008>.

NEDEL, Wagner L.; DA SILVEIRA, Fernando. Different research designs and their characteristics in intensive care. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 256–260, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160050>.

NEETHA, Mellekatte C. et al. Chemopreventive Synergism between Green Tea Extract and Curcumin in Patients with Potentially Malignant Oral Disorders: A Double-blind, Randomized Preliminary Study. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 21, n. 5, p. 521–531, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5005/JP-JOURNALS-10024-2823>.

NEVILLE, Brad W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Tradução da 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 912 p.

NORIEGA, Leandro F. et al. Treatment of viral warts with intralesional bleomycin. **Surgical & Cosmetic Dermatology**. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201810103>.

OHBA, Seigo et al. Assessment of safety and efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for peri-implant disease. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy** v. 31, p. 101936, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101936>.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Tabaco**. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/tabaco>. Acesso em: 4 abr. 2022.

PAGE, Matthew J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

PATIL, Shankargouda et al. Is toombak a risk factor for oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma ? A systematic review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 49, n. 2, p. 103–109, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jop.12954>.

PAUL, Corlson Titus; AMUDHAN; ASWATH, Nalini. Management of Oral-Leukoplakia with Topical Spirulina: A Case Report. **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 8, n. 2, p. 264, 2017.

PENTENERO, M. et al. Oral proliferative verrucous leucoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 5, p. 1039–1047, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjd.12853>.

PETTI, Stefano; SCULLY, Crispian. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: A matched case-control study. **European Journal of Cancer**, v. 42, n. 4, p. 521–527, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.038>.

PHOOKAN, J.; SAIKIA, K. P. A clinicopathological study of the pre-malignant conditions of oral cavity. **Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery**, v. 50, n. 3, p. 246–249, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/bf03007000>.

PIETRUSKA, Małgorzata et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 11, n. 1, p. 34–40, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.10.003>.

PINTO, Ana C. et al. Malignant transformation rate of oral leukoplakia—systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 129, n. 6, p. 600–611.e2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.02.017>.

RAMINENI, Sandeep K. et al. Development of Imiquimod-Loaded Mucoadhesive Films for

Oral Dysplasia. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 2, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jps.23386>.

RAMOS-GARCIA, Pablo et al. Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 27, n. 3, p. 404–421, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13289>.

ROZA, Ana C. et al. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 131, n. 1, p. 73–84, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.09.002>.

RUSHING, Erica C. et al. Iatrogenic oral hairy leukoplakia: Report of two cases. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 38, n. 3, p. 275–279, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2010.01649.x>.

SANKARANARAYANAN, R. et al. Chemoprevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: An assessment. **European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology**, v. 33, n. 4, p. 231–236, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0964-1955\(97\)00010-9](https://doi.org/10.1016/S0964-1955(97)00010-9).

SARODE, Gargi et al. Epidemiologic aspects of oral cancer. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 12, p. 100988, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>.

SELVAM, Niranzana et al. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: A pilot study. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 11, n. 2, p. 464–467, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.147703>.

SHAMSEER, Larissa et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. **The BMJ**, v. 349, p. 1–25, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>.

SINGH, Manisha; BAGEWADI, Anjana. Comparison of effectiveness of Calendula officinalis extract gel with lycopene gel for treatment of tobacco-induced homogeneous leukoplakia: A randomized clinical trial. **International Journal of Pharmaceutical**

Investigation, v. 7,2, p. 88–93, 2017. Disponível em: https://10.4103/jphi.JPHI_19_17.

SISCHO, L.; BRODER, H. L. Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. **Journal of dental research**, v. 90, n. 11, p. 1264–1270, 2011. Disponível em: <https://doi:10.1177/0022034511399918>.

SOOD, Sandeep et al. Selection of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs for oral cancer chemoprevention. **Oral Oncology**, v. 41, n. 6, p. 562–567, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.01.003>.

STARZYŃSKA, Anna et al. Oral leukoplakia in a diabetic patient treated with tretinoin. **Polskie archiwum medycyny wewnętrznej**, v. 123 p. 7-8, 2013.

STARZYŃSKA, Anna et al. Estimation of oral leukoplakia treatment records in the research of the department of maxillofacial and oral surgery, medical university of Gdansk. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, v. 32, n. 2, p. 114–122, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40791>.

STICH, H.F. et al. Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A. **Cancer letters**, v. 40, n. 1, p. 93-101, 1988. Disponível em: [https://10.1016/0304-3835\(88\)90266-2](https://10.1016/0304-3835(88)90266-2).

SUN, Zheng et al. Chemoprevention of oral cancer in animal models, and effect on leukoplakias in human patients with ZengShengPing, a mixture of medicinal herbs. **Oral Oncology**, v. 46, n. 2, p. 105–110, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.06.004>.

TADAKAMADLA, Jyothi et al. Qualitative analysis of the impact of Oral Potentially Malignant Disorders on daily life activities. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 47, p. 60-65, 2018. Disponível em: <https://doi:10.1111/jop.12620>.

THOMAS, Steven J. et al. Betel quid not containing tobacco and oral leukoplakia: A report on a cross-sectional study in Papua New Guinea and a meta-analysis of current evidence. **International Journal of Cancer**, v. 123, n. 8, p. 1871–1876, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.23739>.

THOMPSON, Lester D. R. et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. **Head and Neck Pathology**, v. 15, n. 2, p. 572–587, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12105-020-01262-9>.

THOMSON, P. J.; GOODSON, M. L.; SMITH, D. R. Treatment Resistance in Potentially Malignant Disorders - 'Nature' or 'Nurture'...? **Journal of oral pathology & medicine**, v. 46, n. 10, p. 902-910, 2017. Disponível em: <https://10.1111/jop.12641>.

TRADATI, N. et al. Oral leukoplakias: To treat or not? **Oral Oncology**, v. 33, n. 5, p. 317–321, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00016-X).

VAN DER WAAL, I.; AXÉLL, T. Oral leukoplakia: A proposal for uniform reporting. **Oral Oncology**, v. 38, n. 6, p. 521–526, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00125-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00125-7).

VAN DER WAAL, Isaïc. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, v. 24, n. 6, p. e799–e803, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.23372>.

VARONI, E. M. et al. Plant Polyphenols and Oral Health: Old Phytochemicals for New Fields. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 11, p. 1706–1720, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/092986712799945012>.

XIE, Tianhui; LIU, Jinzhong. Chemoprevention of oral cancer in leukoplakia patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 67, n. 9, p. 1415–1419, 2017.

WANG, Xing et al. Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 25, p. 296–299, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.011>.

WANG, Xing et al. The use of topical ALA-photodynamic therapy combined with induction chemotherapy for locally advanced oral squamous cell carcinoma. **American Journal of**

Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery, v. 42, n. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103112>.

WARNAKULASURIYA, K. A. A. S.; RALHAN, R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco - A review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 2, p. 63–77, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00496.x>.

WARNAKULASURIYA, Saman et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 40, n. 9, p. 677–683, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01054.x>.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, Newell W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 10, p. 575–580, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>.

WARNAKULASURIYA, Saman. Significant oral cancer risk associated with low socioeconomic status. **Evidence-Based Dentistry**, v. 10, n. 1, p. 4–5, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400623>.

WARNAKULASURIYA, Saman. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 125, n. 6, p. 582–590, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.011>.

WARNAKULASURIYA, Saman et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral Diseases**, v. 27, p. 1862–1880, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13704>.

WIENCH, Rafał et al. Efficacy of toluidine blue—mediated antimicrobial photodynamic therapy on candida spp. A systematic review. **Antibiotics**, v. 10, n. 4, p. 1–17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040349>.

WILS, Leon J. et al. Incorporation of differentiated dysplasia improves prediction of oral leukoplakia at increased risk of malignant progression. **Modern Pathology**, v. 33, n. 6, p. 1033–1040, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0444-0>.

ANEXO A – Listas de verificação JBI dos relatos de caso

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Author Miyasaka et al. Year 1995 Record Number doi:10.1002/1097-0142(19890715)64:2<361::aid-cncr2820640203>3.0.co;2-8

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	☒	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☒	☐	☐	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	☒	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☒	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	☒	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	☒	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	☒	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☒	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Author Mullins, Ansell e Laverick Year 2016 Record Number <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.01.030>
0266-4356/

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	X	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☐	☐	X	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	X	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	X	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	X	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	X	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	X	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	X	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Author Starzyńska et al. Year 2013 Record Number PMID: 23974292

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	X	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☐	☐	X	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	X	☐	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☐	☐	X	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	X	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	X	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	X	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☐	☐	X	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Author Wang et al. Year 2019 Record Number <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.011>

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	☐	☐	☒	☐
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	☒	☐	☐	☐
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	☐	☐	☒	☐
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	☒	☐	☐	☐
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	☒	☐	☐	☐
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	☒	☐	☐	☐
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	☒	☐	☐	☐
8. Does the case report provide takeaway lessons?	☒	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO B – Listas de verificação JBI das séries de casos

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Di Satsio Year 2020 Record Number <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101888>

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	X	☐	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	X	☐	☐	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	X	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	X	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	X	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	X	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	X	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	☐	X	☐

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Epstein, B. Year 1998 Record Number doi: 10.1002/hed.2880160607

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	X	☐	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	X	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	X	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	X	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	X	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	X	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	X	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	X	☐	☐

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Kubler, A. Year 1998 Record Number doi 10.1016/s0901-5027(98)80040-4

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☒	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	☒	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	☒	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	☒	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	☒	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	☒	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	☒	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	☒	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	☒	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	☒	☐	☐

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Li Year 2009 Record Number doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1296

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☐	X	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	X	☐	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	X	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	X	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	X	☐	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	X	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	X	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	X	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	X	☐	☐

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Lin Year 2010 Record Number doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.00935.x

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	☐	☒	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☒	☐	☐	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	☒	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	☒	☐	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	☐	☒	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	☒	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	☒	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	☒	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	☒	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☒	☐	☐	☐

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Author Selvam Year 2015 Record Number doi 10.4103/0973-1482.147703

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	X	☐	☐	☐
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	☐	☐	X	☐
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	X	☐	☐	☐
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	X	☐	☐	☐
• Did the case series have complete inclusion of participants?	X	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	☐	☐	X	☐
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	☐	☐	X	☐
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	X	☐	☐	☐
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	☐	☐	X	☐
• Was statistical analysis appropriate?	☐	X	☐	☐

ANEXO C – Análise do risco de viés dos ECRs com a ferramenta RoB 2

Risk of bias assessment

Mane, 2021.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y</u> / PY / PN / <u>N</u> / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y / PY / PN / <u>N</u> / <u>NI</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / <u>NI</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / <u>NI</u>
2.3. If <u>Y</u> /PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	NA / Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.4. If <u>Y</u> /PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.5. If <u>Y</u> /PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.7 If <u>N</u> /PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	Low / <u>High</u> / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / N / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA / Y / PY / PN / N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA / Y / PY / PN / N / NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null /

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
4.3 If <u>N</u> /PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA / Y / PY / PN / N / <u>NI</u>
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / <u>PY</u> / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / <u>PY</u> / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / <u>High</u> / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Low / <u>High</u> / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Risk of bias assessment
Nagao, 2015

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y / <u>PY</u> / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA / Y / PY / PN / <u>N</u> / NI
2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	<u>Low</u> / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Response options
3.1. Were data for this outcome available for all or nearly all participants randomized?	Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NA / Y / <u>PY</u> / PN / N
3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<u>NA</u> / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / <u>Some concerns</u>
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Y / PY / PN / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Y / PY / PN / N / NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / PY / PN / N / NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y / PY / PN / N / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...	
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y / PY / PN / N / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Y / PY / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement	Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?	NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable