

## POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEOS ÚNICOS NOS GENES XPD E XPF E SUA ASSOCIAÇÃO COM A QUEILITE ACTÍNICA: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Single Nucleotide Polymorphisms in XPD and XPF Genes and Their Association with Actinic Cheilitis: A Narrative Literature Review

Access this article online	
<b>Quick Response Code:</b>	<b>Website:</b> <a href="https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/69303">https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/69303</a>
	

**Autores:****Eloíse Vieira da Silva**

Graduando em Odontologia pela Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Arcoverde, Arcoverde-PE, 56503-146, Brasil.

**Paula Eduarda Medeiros Espinhara**

Graduando em Odontologia pela Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Arcoverde, Arcoverde-PE, 56503-146, Brasil.

**Bianca Teles da Silva Fonseca**

Mestra em saúde e desenvolvimento socioambiental pela Universidade de Pernambuco.

**Vladimir da Mota Silveira Filho**

Professor Associado do curso de Medicina e Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, Universidade de Pernambuco, Faculdade de Medicina de Garanhuns, Garanhuns-PE, 53294-902, Brasil.

**Stefânia Jeronimo Ferreira**

Professora Associada do curso de Odontologia e Docente Permanente do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Socioambiental, Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Arcoverde, Arcoverde-PE, 56503-146, Brasil.

**Instituição onde o trabalho foi realizado:** Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Arcoverde, Arcoverde-PE, 56503-146, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Rua Cícero Monteiro de Melo, 290A, São Cristóvão, Arcoverde, PE, CEP: 56.503-146; (87) 99817-6523

**E-mail para correspondência:** [eloise.vsilva@upe.br](mailto:eloise.vsilva@upe.br)



## RESUMO

**Introdução:** A queilite actínica (QA) é uma lesão potencialmente maligna que afeta principalmente o lábio inferior, causada pela exposição crônica à radiação ultravioleta B (UVB), que provoca danos ao DNA, como a formação de dímeros de pirimidina, reparados pela via de excisão de nucleotídeos (NER), envolvendo proteínas codificadas pelos genes XPD e XPF. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) nos genes XPD e XPF e a predisposição ao desenvolvimento da QA. **Metodologia:** Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura por meio de busca sistemática nas bases PubMed, Science Direct e Scielo, com aplicação de critérios de inclusão e exclusão, selecionando 20 artigos para análise. **Resultados:** A revisão indicou que SNPs no gene XPD, como rs13181 (Lys751Gln) e rs1799793 (Asp312Asn), estão associados a maior risco de câncer bucal, embora os resultados sejam contraditórios; polimorfismos no gene XPF também foram observados, mas seu impacto funcional permanece incerto. **Conclusão:** A presença desses SNPs pode comprometer a eficiência do reparo do DNA e contribuir para a progressão da QA, contudo a escassez de estudos específicos limita a compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos, sendo necessários estudos mais robustos para identificar biomarcadores genéticos que auxiliem no diagnóstico, prognóstico e tratamento da QA.

**Palavras-chaves:** Doenças Bucais; Queilite Actínica; Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos; XPD; XPF; Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant lesion that primarily affects the lower lip, caused by chronic exposure to ultraviolet B (UVB) radiation, which induces DNA damage such as pyrimidine dimer formation. These lesions are repaired by the nucleotide excision repair (NER) pathway, involving proteins encoded by the XPD and XPF genes. **Objective:** This study aimed to investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the XPD and XPF genes and the predisposition to the development of AC. **Methodology:** A narrative literature review was conducted through a systematic search in the PubMed, ScienceDirect, and SciELO databases, applying inclusion and exclusion criteria, and selecting 20 articles for analysis. **Results:** The review indicated that SNPs in the XPD gene, such as rs13181 (Lys751Gln) and rs1799793 (Asp312Asn), are associated with an increased risk of oral cancer, although results remain contradictory; polymorphisms in the XPF gene were also observed, but their functional impact is still unclear. **Conclusion:** The presence



of these SNPs may impair DNA repair efficiency and contribute to AC progression. However, the scarcity of specific studies limits the understanding of the genetic mechanisms involved, highlighting the need for more robust investigations to identify genetic biomarkers that may support the diagnosis, prognosis, and treatment of AC.

**Keywords:** Oral Diseases; Actinic Cheilitis; Single Nucleotide Polymorphisms; XPD; XPF; Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

A queilite actínica (QA) é uma desordem potencialmente maligna que afeta principalmente o lábio inferior devido à sua anatomia e a exposição prolongada e crônica aos raios ultravioletas (UV), especialmente os raios do tipo B (UVB) (DE SOUZA LUCENA et al., 2012). Sua apresentação clínica é geralmente assintomática, caracterizada pela perda de delimitação do vermelhão do lábio, descamação, presença de áreas de leucoplasia, eritroplasia ou leucoeritroplasia, com ou sem ulcerações (BRITO et al., 2019). Os fatores de risco incluem exposição crônica aos raios UV, aumento da idade, sexo masculino, pele branca e tabagismo (GOMES DE MELO et al., 2021).

A radiação UV pode causar danos ao DNA, incluindo os dímeros de pirimidina ciclobutano. Essas lesões são corrigidas por meio das vias de reparo do DNA, como a via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER) (ADACHI et al., 2009). Esse complexo mecanismo de correção desenvolvido pelas nossas células é composto por diversas proteínas — como a XPD e XPF — que agem de maneira a evitar o acúmulo de mutações genéticas que podem alterar a homeostase celular e promover o desenvolvimento de uma lesão maligna (TOPRANI, 2021). A NER dispõe de dois subcaminhos de ação, o reparo global do genoma (global genome repair – GGR) e o reparo acoplado à transcrição (transcription-coupled repair – TCR), que detectam o DNA lesionado por todo o genoma e apenas em áreas de transcrição ativas, respectivamente (WANG et al., 2007).

Uma vez que a lesão é identificada por qualquer um dos subcaminhos, as helicases XPD e XPB atuam desenrolando a hélice do DNA ao redor da área danificada. Essas Helicases fazem parte do fator de transcrição multi subunidade TFIIH, e as duas fitas são separadas para formar uma estrutura de pré-incisão. A endonuclease XPF, em complexo com a proteína ERCC1, realiza a incisão na extremidade 5' e, por fim, a DNA polimerase e a ligase completam o reparo preenchendo as lacunas (WANG et al., 2007).



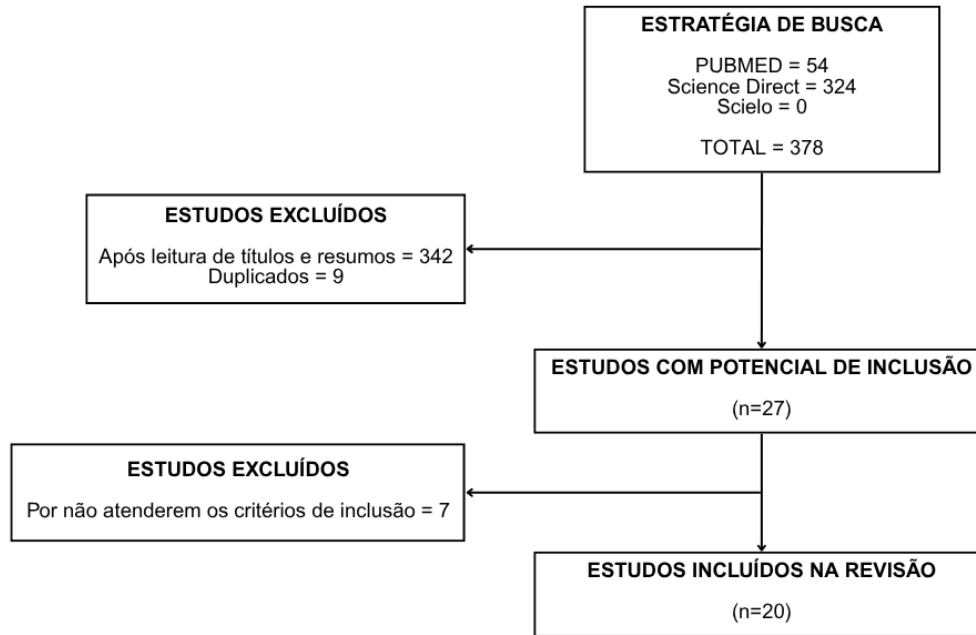
Mutações funcionais nos genes responsáveis pelo mecanismo de ação da via NER podem aumentar a predisposição e desenvolvimento da queilite actínica. As diferenças na forma que organismos respondem aos fatores de risco da doença podem ser parcialmente explicadas por distribuições de variantes genéticas, como polimorfismos de nucleotídeos únicos (SHRIDHAR et al., 2016). Diante disso, o objetivo desta revisão narrativa de literatura é sintetizar e discutir estudos publicados sobre a associação polimorfismos de nucleotídeos únicos nos genes XPD e XPF e queilite actínica.

## **METODOLOGIA**

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cujo objetivo é reunir, resumir e discutir, de forma descritiva e crítica, a literatura sobre um determinado tema. Para isso, foi realizada uma busca bibliográfica utilizando os descritores (“XPD” OR “XPF”) AND “Polymorphism” AND “Oral” AND “Actinic Cheilits” AND “UV” nas bases de dados Pubmed, Science Direct e Scielo. Os artigos encontrados foram organizados na plataforma Rayyan, onde foi selecionado conforme os critérios definidos e, posteriormente, excluídas as duplicatas.

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em inglês ou português, dos anos 2005 a 2025, artigos publicados e indexados nas referidas plataformas de pesquisa. Os critérios de exclusão incluíram: artigos repetidos ou duplicados nas diferentes bases de dados, anais publicados em congressos, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, monografias, e trabalhos que não se adequaram à temática da revisão.

Inicialmente, foram selecionados 378 documentos no total: 54 provenientes do PubMed, 324 do ScienceDirect e nenhum da base de dados Scielo. Após leitura do título e resumo, foram excluídos 342 artigos, restando 36 trabalhos. Com auxílio da plataforma Rayyan, foram identificadas e removidas as 9 duplicatas. Por fim, após uma análise mais criteriosa dos 27 documentos restantes, 7 foram eliminados, totalizando 20 estudos selecionados para constituírem essa revisão.

**Figura 1** – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.

Fonte: Autores.

## REVISÃO DE LITERATURA

### *Queilite actínica*

A queilite actínica (QA) é um processo inflamatório crônico que afeta principalmente o lábio inferior, devido à sua localização anatômica (DE SOUZA LUCENA et al., 2012). É uma das lesões potencialmente malignas mais comuns da boca e a principal lesão pré-neoplásica do lábio, tendo aproximadamente 12% de chances de evolução para malignidade. Também é estimado que 95% dos casos de carcinoma espinocelular do lábio sejam precedidos por QA (SILVA et al., 2020). A exposição solar crônica é o agente etiológico da QA, onde os efeitos carcinogênicos da radiação UV atuam como um fator propulsor ao desenvolvimento e progressão da doença. Outros fatores de risco da condição incluem o envelhecimento, sexo masculino, fototipos claros, cicatrizes crônicas, terapia imunossupressora e uso de tabaco (VASILOVICI et al., 2022).

Clinicamente, a QA pode se apresentar de forma aguda (estágio inicial) e crônica (casos mais avançados). As manifestações incluem a perda da delimitação do lábio, ressecamento, fissuras, atrofia da borda do vermelhão e escurecimento do lábio na junção entre o lábio e a pele da face (LUCENA et al., 2012; VASILOVICI et al., 2022). Conforme a lesão progride, desenvolvem-se áreas ásperas e escamosas, que se tornam espessas. Ulceração focal crônica pode ocorrer em

um ou mais locais, assim como lesões leucoplásicas, eritroplásicas e eritroleucoplásicas (DANCYGER et al., 2018).

Por ser geralmente assintomática, a lesão é frequentemente negligenciada pelo paciente e interpretada como um sinal de envelhecimento. Embora as características clínicas auxiliem na identificação da doença, elas não são suficientes para estabelecer um diagnóstico definitivo. Dessa forma, é fundamental a realização da biópsia incisional, permitindo a subsequente análise histopatológica.

**Figura 2** – O quadro clínico da queilite actínica (QA): (A) QA Grau 0 (lábio saudável); (B) QA Grau I (ressecamento); (C) QA Grau II (áreas esbranquiçadas); (D) QA Grau III (placas leucoplásicas); (E) QA Grau IV (úlceras); (F) CEC.



Fonte: Autoral

### **Polimorfismos de nucleotídeos únicos**

Single Nucleotide Polymorphism (SNP), ou polimorfismo de nucleotídeo único, é uma variação que ocorre na sequência de DNA, acarretada quando um único nucleotídeo – A, T, C ou G – difere entre indivíduos de uma espécie em pelo menos 1% de uma população, trazendo implicações funcionais. SNPs em genes que estão associados ao metabolismo de carcinógenos, reparo do DNA, controle do ciclo celular, alteração da matriz extracelular e metabolismo do folato podem estar relacionados a uma maior predisposição ao desenvolvimento de câncer oral (SHRIDHAR et al., 2016).

### **Reparo do DNA**

A proteção da informação genética, codificada na estrutura química do DNA, constitui um processo biológico fundamental para a manutenção da homeostase genômica. Contudo, essa estrutura está sujeita constantemente a modificações decorrentes do metabolismo celular. Diante disso, para garantir a integridade do genoma, existe um sistema de reparo de danos ao DNA com a ação coordenada de diversas enzimas, responsáveis por identificar mutações no DNA e iniciar uma cadeia de resposta para remover as bases alteradas por meio de cortes precisos no filamento do DNA. Diversos estudos relacionam fatores de risco que afetam os mecanismos de dano e o reparo do DNA, como o tabagismo, a radiação ultravioleta (UV), o consumo de álcool, infecções virais, a condição imunológica do indivíduo e o envelhecimento (TOPRANI, 2021). Esses recursos são essenciais para prevenir o acúmulo de mutações genéticas que podem predispor o desenvolvimento de lesões como a queilite actínica.

Dessa forma, indivíduos com capacidade de reparo do DNA debilitadas tendem a apresentar mais anomalias genéticas quando comparados àqueles com capacidade normal de reparo, sendo expostos a condições semelhantes de agentes carcinogênicos, visto que os danos ao DNA se acumulam mais rapidamente nesses indivíduos (PSYRRI et al., 2021). A falha no reparo, e não apenas o dano, está relacionada ao desenvolvimento de lesões e à progressão tumoral (ADACHI, MARTINS, 2009).

### **Reparo por excisão de nucleotídeos**

Lesões induzidas por radiação ultravioleta (UV), como dímeros de pirimidina do tipo ciclobutano e fotoprodutos pirimidina-(6,4)-pirimidona, são reparadas em sua grande maioria pela via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER). Polimorfismos em genes de reparo do DNA são amplamente estudados devido

à sua associação a doenças. Muitos genes envolvidos na via NER são polimórficos, e diversos estudos revelaram associações entre determinados polimorfismos e o aumento do risco de cânceres, também em razão da propensão à mutagênese induzida por UV (WANG et al., 2007).

Cada etapa do reparo por excisão de nucleotídeos (NER) necessita da ação de proteínas funcionais indispensáveis. O primeiro passo em uma via de reparo é a detecção do dano. No caso da NER, a anomalia do DNA pode ser detectada através de dois subcaminhos distintos, o reparo global do genoma (global genome repair – GGR) e o reparo acoplado à transcrição (transcription-coupled repair – TCR), que identificam o DNA lesionado por todo o genoma e somente em regiões ativamente em transcrição, respectivamente (WANG et al., 2007). As proteínas XPA e XPC – esta última é estabilizada e auxiliada por sua associação com a RAD23B e a centrina 2 – participam da etapa inicial de reconhecimento do dano na subvia GGR. Já no TCR, a detecção ocorre indiretamente, através da percepção do bloqueio na elongação da transcrição, realizado pelas proteínas RNA Polimerase II e as proteínas CSA e CSB (WANG et al., 2007).

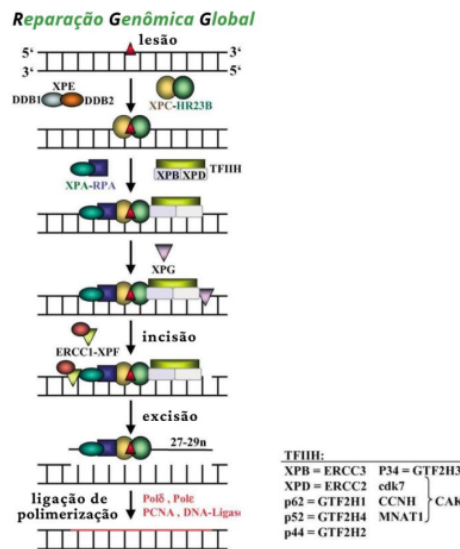
Seguindo com o processo, ele se dará pelo mesmo sentido em ambas as subvias. Uma vez reconhecido o dano, o XPD, junto com RPA2 e GTF2H1, desempenham um papel fundamental na demarcação e desenrolamento do DNA danificado. Nesse mecanismo a hélice do DNA ao redor da lesão é desenrolada pelas helicases XPB e XPD, componentes do fator de transcrição multissubunidade TFIIH, e as duas fitas são desagregadas para formar uma estrutura de pré-incisão. Em seguida, as incisões nas extremidades 3' e 5' são realizadas pelas endonucleases ERCC5/XPG e ERCC1/XPF, respectivamente, e, por fim, a DNA polimerase e a ligase completam o reparo preenchendo as lacunas (WANG et al., 2007).

Diversos tipos de polimorfismos são relatados na literatura. Estudos demonstraram uma possível associação entre o SNP XPD Lys751Gln com um maior risco para desenvolvimento de câncer oral (KUMAR et al., 2012; NIGAM et al., 2019; GALÍNDEZ et al., 2021). Variantes de aminoácidos em diferentes domínios da proteína XPD podem ter efeitos divergentes em diversas vias de reparo do DNA e sobre vários tipos de danos ao DNA (RAMACHANDRAN et al., 2006; FARNEBO et al., 2015; MAJUMDER et al., 2007; RAJABI-MOGHADDAM et al., 2022). Com relação ao polimorfismo rs1799793 (Asp312Asn), localizado no éxon 6 do gene XPD, foi observado que o genótipo variante esteve associado a um aumento do risco de CEC, especialmente entre não fumantes e mulheres (KIETTHUBTHEW et al., 2006; IMANI et al., 2025).

Em contrapartida, a meta-análise de Zeng et al. (2024) apresentou resultados contraditórios, sugerindo que o polimorfismo XPD rs13181 (Lys751Gln) e rs1799793 (Asp312Asn) não estão associados ao aumento do risco de câncer oral. Porém, há uma possível associação do rs13181 com leucoplasia oral. Os resultados são divergentes, diante disso, são necessários mais estudos para confirmar esses achados.

A expressão de XPF foi maior em tumores da cavidade oral do que em tumores de outras localizações (VAEZI et al., 2011). Estudos mostram que os polimorfismos XPF rs3136155, rs1799799, rs3136202 e rs31336166 estão associados com o desenvolvimento de câncer oral e falhas no tratamento. Contudo, esses polimorfismos estão localizados em íntrons – regiões do gene que não codificam proteínas diretamente, e não afetam o splicing. Portanto, é preciso aprofundamento no tema para atestar as descobertas (VAEZI et al., 2011).

**Figura 3** – Esquema do mecanismo de reparo global de excisão de nucleotídeos do genoma.



Fonte: Adaptado de Christmann et al., 2003.

## DISCUSSÃO

A queilite actínica (QA) é uma desordem oral potencialmente maligna que acomete predominantemente o lábio inferior, resultante da exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV), especialmente do tipo B (UVB) (BRITO et al., 2019). A radiação UV afeta diretamente o DNA, promovendo a formação de dímeros de

pirimidina do tipo ciclobutano e provocando estresse oxidativo e inflamação. Além disso, a radiação UV também altera a função imunológica, causando imunossupressão (DANCYGER et al., 2018). À medida que essas mutações se acumulam, o risco de progressão da lesão para o câncer aumenta.

Diante desse contexto, diversos genes envolvidos em processos como o reparo do DNA têm sido associados ao desenvolvimento e progressão da QA (ADACHI et al., 2009). Os sistemas de reparo do DNA desempenham papéis fundamentais na proteção contra mutações, sendo essenciais para a manutenção da integridade genômica. Entre essas vias, destaca-se a via de reparo por excisão de nucleotídeos (NER), responsável principalmente pela remoção de adutos volumosos no DNA, como as lesões causadas por radiação UV (ADACHI et al., 2009). Esse complexo mecanismo de correção desenvolvido pelas nossas células é composto por diversas proteínas, como a XPD e XPF, envolvidas no processo de desenrolar a fita de DNA lesionada e realizar a incisão na extremidade 5', respectivamente (WANG et al., 2007).

A maioria dos genes envolvidos na via NER apresenta polimorfismo, e muitos estudos relataram associações entre algumas dessas variantes genéticas e o risco da progressão de desordens potencialmente malignas da cavidade oral (WANG et al., 2007). Contudo, observa-se uma carência de estudos que investiguem diretamente uma associação entre esses polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) e o desenvolvimento da QA, o que limita o entendimento de como essas variantes podem influenciar exatamente na progressão da lesão.

Considerando essa lacuna na literatura, a presente revisão buscou explorar os principais polimorfismos em genes da via NER que já foram relacionados à progressão de outras desordens potencialmente malignas da cavidade oral e ao desenvolvimento de câncer bucal. Entre os SNPs relacionados ao gene XPD, o mais relatado na literatura foi rs13181 (Lys751Gln), podendo aumentar significativamente o risco de desenvolvimento de um carcinoma espinocelular (KUMAR et al., 2012). Dessa forma, sugere-se que a variante também pode ter potencial de influenciar na progressão da QA, visto que ambas as condições podem compartilhar etiologia UV-induzida, se considerado carcinoma espinocelular de lábio. Assim como o polimorfismo rs1799793, localizado no éxon 6 do gene XPD, que esteve associado a um aumento do risco de câncer de boca, principalmente em indivíduos não fumantes e do sexo feminino (KIETTHUBTHEW et al., 2006; IMANI et al., 2025).

Entretanto, os resultados das pesquisas são contraditórios. Um estudo envolvendo 1093 casos e 2637 controles não encontrou associação entre o



polimorfismo XPD rs13181 e o risco de câncer oral, e em outra meta-análise, incluindo 1202 casos e 1145 controles, também não indicou associações significativas entre os polimorfismos XPD rs1799793 e rs13181 e o risco global de câncer oral (ZENG et al., 2024). Contudo, há uma possível associação do rs13181 com leucoplasia oral, uma lesão potencialmente maligna, sendo assim, pode estar relacionado com os mecanismos iniciais da carcinogênese e influenciar também na suscetibilidade ou a evolução da queilite actínica.

Estudos também relataram que os XPF SNPs rs3136155, rs1799799, rs3136202 e rs31336166 estão associados com o desenvolvimento de câncer oral e falhas no tratamento. Porém, esses polimorfismos estão localizados em íntrons (VAEZI et al., 2011). Isso reforça a necessidade de mais estudos que exponham uma relação clara entre esses fatores.

Um estudo de Pesz et al. (2014) avaliou a associação de polimorfismos em genes da via NER e o carcinoma basocelular (CBC), condição patológica cuja etiopatogenia é semelhante àquela da queilite actínica e CEC de lábio. A análise dos polimorfismos nos genes XPD e XPF evidenciaram uma associação significativa apenas para o gene XPD. Observou-se que indivíduos portadores do genótipo homocigoto para o alelo menor apresentaram um risco aumentado de desenvolver carcinoma basocelular quando comparados ao genótipo de referência. Além disso, a análise alélica demonstrou que o alelo polimórfico esteve significativamente associado ao CBC, sugerindo um possível papel desse polimorfismo na susceptibilidade à doença. Por outro lado, a investigação do polimorfismo XPF não demonstrou associação significativa com o risco de CBC.

O presente estudo apresenta, como implicações clínicas futuras, a possibilidade de identificar nos SNPs das vias de reparo do DNA, biomarcadores para a queilite actínica, contribuindo para seu prognóstico, diagnóstico, prevenção e tratamento. Diante desse panorama, observa-se que essa desordem potencialmente maligna ainda é pouco estudada em nível genético, o que torna evidente a necessidade de investigações futuras com delineamentos metodológicos mais robustos, incluindo amostras representativas e análises funcionais dos polimorfismos estudados.

## CONCLUSÃO

Portanto, diante do exposto, pode-se concluir que a QA, apesar de ser uma desordem potencialmente maligna, detectada com bastante frequência, ainda precisa de estudos mais aprofundados que relacionem diretamente seus mecanismos moleculares, principalmente, relacionados aos polimorfismos dos



genes de reparo do DNA discutidos, como os XPD e XPF. Embora já existam indicadores da participação desses genes no desenvolvimento do câncer de boca, induzido pela radiação ultravioleta, os dados ainda não conseguiram fazer associações específicas com a queilite actínica. A diversidade metodológica entre os estudos, as amostras reduzidas e a falta de padronização das análises dificultam a consolidação de um consenso científico sobre o papel dos SNPs na evolução da lesão.

Desse modo, destaca-se a importância de futuras pesquisas com planejamento mais solidificado e amostras mais representativas que considerem fatores clínicos, ambientais e genéticos de forma integrada. No futuro, o reconhecimento das variantes genéticas associadas ao risco de QA poderão auxiliar na sua estratificação, no diagnóstico precoce e na adoção de condutas clínicas personalizadas. Além de que, os SNPs presentes nos genes XPD e XPF podem se caracterizar como potenciais biomarcadores para a identificação da susceptibilidade de cada indivíduo à Queilite, contribuindo para o avanço da prevenção e da oncogenética na odontologia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza Lucena EE, Costa DC, da Silveira EJ *et al.* Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. *Oral Diseases*, v. 18, n. 6, p. 575–579, 15 fev. 2012.
2. Gomes de Melo IG, Vaz FFS, Sobrinho ARS, *et al.* Prevalência da queilite actínica em agricultores de uma região do sertão brasileiro. *Rev. cuba. estomatol*, p. e3354-e3354, 2021
3. Brito LNS, Bonfim ACE da A, Gomes DQ de C, *et al.* Clinical and histopathological study of actinic cheilitis. *Revista de Odontologia da UNESP*, v. 48, p. e20190005, 3 out. 2019.
4. Vasilovici A, Ungureanu L, Grigore L *et al.* Actinic Cheilitis — From Risk Factors to Therapy. *Frontiers in Medicine*, v. 9, 15 fev. 2022.
5. Adachi P, Martins MT. P3.79. Immunoexpression of cyclobutane pyrimidine dimers and XPC and XPF proteins in actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip. *Oral Oncology Supplement*, v. 3, n. 1, p. 227, jul. 2009.



6. Toprani, SM, Mane, VK. A short review on DNA damage and repair effects in lip cancer. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, fev. 2021.
7. Wang Y, Spitz MR, Lee JJ *et al.* Nucleotide Excision Repair Pathway Genes and Oral Premalignant Lesions. *Clinical Cancer Research*, v. 13, n. 12, p. 3753–3758, 15 jun. 2007.
8. Shridhar, K, Aggarwal, A, Walia, GK, *et al.* Single nucleotide polymorphisms as markers of genetic susceptibility for oral potentially malignant disorders risk: Review of evidence to date. v. 61, p. 146–151, 1 out. 2016.
9. Silva LVO, de Arruda JAA, Abreu LG, *et al.* Demographic and Clinicopathologic Features of Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma: a Brazilian Multicentre Study. *Head and Neck Pathology*, v. 14, n. 4, p. 899–908, 19 fev. 2020.
10. Dancyger A, Heard V, Huang B, *et al.* Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, v. 9, n. 4, p. e12343, 4 jun. 2018.
11. Psyrris A, Gkatzamanidou M, Papaxoinis G, *et al.* The DNA damage response network in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO Open*, v. 6, n. 2, p. 100075, abr. 2021.
12. Kumar A, Pant MC, Singh HS, *et al.* Associated risk of XRCC1 and XPD cross talk and life style factors in progression of head and neck cancer in north Indian population. *Mutation Research: Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis*, v. 729, n. 1-2, p. 24–34, 1 jan. 2012.
13. Nigam K, Yadav SK, Samadi FM, *et al.* Risk Modulation of Oral Pre Cancer and Cancer with Polymorphisms in XPD and XPG Genes in North Indian Population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, v. 20, n. 8, p. 2397–2403, 1 ago. 2019.
14. Galíndez MF, Carrica A, Zarate AM, *et al.* DNA repair, NFK $\beta$ , and TP53 polymorphisms associated with potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma in Argentine patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 131, n. 3, p. 339–346, mar. 2021.



15. Ramachandran S, Ramadas K, Hariharan R, *et al.* Single nucleotide polymorphisms of DNA repair genes XRCC1 and XPD and its molecular mapping in Indian oral cancer. *Oral Oncology*, v. 42, n. 4, p. 350–362, abr. 2006.
16. Farnebo L, Stjernström A, Fredrikson M, *et al.* DNA repair genes XPC, XPD, XRCC1, and XRCC3 are associated with risk and survival of squamous cell carcinoma of the head and neck. *DNA Repair*, v. 31, p. 64–72, jul. 2015.
17. Majumder M, Sikdar N, Ghosh S, *et al.* Polymorphisms at XPD and XRCC1 DNA repair loci and increased risk of oral leukoplakia and cancer among NAT2 slow acetylators. *International Journal of Cancer*, v. 120, n. 10, p. 2148–2156, 23 mar. 2007.
18. Rajabi-Moghaddam M, Abbaszadeh H. Gene polymorphisms and risk of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, v. 27, n. 6, p. 1058–1076, 29 dez. 2022.
19. Kietthubthew S, Sriplung H, Au WW, *et al.* Polymorphism in DNA repair genes and oral squamous cell carcinoma in Thailand. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, v. 209, n. 1, p. 21–29, jan. 2006.
20. Imani MM, Ashabi A, Rezaei F, *et al.* Association of ERCC2/XPD polymorphisms and the risk of head and neck carcinoma: a systematic review, meta-analysis, trial sequential analysis, network analysis, and functional effects. *BMC Oral Health*, v. 25, n. 1, 8 fev. 2025.
21. Zeng W, Xu W, Long W. The association between XPD rs13181 and rs1799793 polymorphism and oral cancer risk: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer*, v. 24, n. 1, 15 jun. 2024.
22. Vaezi A, Wang X, Buch S, *et al.* XPF Expression Correlates with Clinical Outcome in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*, v. 17, n. 16, p. 5513–5522, 14 ago. 2011.
23. Pesz KA, Bieniek A, Gil J, *et al.* Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and basal cell carcinoma of the skin. *International Journal of Dermatology*, v. 53, n. 12, p. 1474-1477, 2014.