



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CAMPUS SOBRAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANNE DIOLLINA ARAÚJO MORAIS

**EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE
LESÕES DA MUCOSA ORAL – REVISÃO SISTEMÁTICA**

SOBRAL-CE

2023

ANNE DIOLLINA ARAÚJO MORAIS

**EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE
LESÕES DA MUCOSA ORAL – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-Campus Sobral como requisito necessário para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Linha de pesquisa: Doenças Crônicas e Câncer

Área temática: Neoplasias benignas e malignas da cavidade oral

Orientador: Profa. Dra. Denise Hélien Imaculada Pereira de Oliveira

SOBRAL-CE

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M825e Morais, Anne Diollina Araújo.

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE LESÕES DA MUCOSA ORAL – REVISÃO SISTEMÁTICA / Anne Diollina Araújo Morais. – 2023.
65 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Campus de Sobral, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Sobral, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveria.

1. Imiquimode. 2. Efeitos Colaterais. 3. Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos. I. Título.
CDD 610

*“Seja forte e corajoso. Não se apavore
nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus,
estará com você por onde você andar”*

Josué 1:9

AGRADECIMENTOS

A Deus, ao pai criador, que sempre me fez forte e me mostrou que Ele tem as melhores escolhas pra mim.

Aos meus pais, por todo amor e apoio, e por me proporcionarem uma educação de qualidade e me permitirem morar em uma cidade distante por muitos anos em busca de um futuro melhor.

Às minhas irmãs, Montielle e Dellen, por toda cumplicidade, apoio e companhia, nesses anos, principalmente, quando morando longe dos nossos pais.

À minha orientadora, professora Denise Hélen, minha mãe científica, por todos os ensinamentos desde à graduação e por lutar junto comigo em busca das minhas conquistas. Minha eterna gratidão por todas as oportunidades e por todos esses anos de ensino e amizade.

À minha amiga, Camila Melo, pela disponibilidade, ensinamentos, e ajuda na elaboração dessa pesquisa.

Ao grupo de estudo GEEPOS, grata por toda acolhida, troca de conhecimento e companheirismo desde a graduação.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, por me proporcionar viver mais uma etapa na vida profissional, me permitindo crescer como pessoa e profissional.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica e seleção dos estudos.....	32
Figura 2- Risco de viés dos estudos.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Resumo das características descritivas dos estudos incluídos.....	34
Tabela suplementar 1- Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados.....	43

RESUMO

RESUMO

O Imiquimod (IMI) é um quimioterápico tópico com propriedades antivirais e antitumorais indiretas utilizado com sucesso no tratamento de verrugas genitais, ceratoses actínicas e carcinoma basocelular superficial. Apesar de sua restrição de uso em cavidade oral, esse quimioterápico vem sendo utilizado em algumas condições que afetam a mucosa oral, como queilite actínica, líquen plano, lesões por papilomavírus humano, displasias e neoplasias. Entretanto, esse uso tem acarretado algumas ocorrências, como efeitos adversos graves. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo geral verificar os efeitos adversos quanto ao uso do IMI em mucosa oral. Essa revisão sistemática foi registrada na base de dados PROSPERO e a estratégia de busca foi realizada em sete bases de dados, incluindo a literatura cinzenta. Após a aplicação de todos os critérios de elegibilidade 13 estudos foram selecionados. Os casos foram avaliados quanto às características clínicas do paciente (sexo e idade), da lesão a ser tratada com o IMI (localização e tipo de lesão) e o protocolo do uso do IMI (posologia e forma farmacêutica, forma de aplicação, efeitos adversos e conclusão do tratamento). Apesar do IMI ser um quimioterápico eficaz e com uso comprovado, a sua aplicação em mucosa oral ainda não é comum e nem padronizada. Além disso, efeitos adversos com um grau de maior comorbidade são observados quando utilizado em localização oral, principalmente, em região de vermelhão labial e no tratamento de lesões de queilite actínica.

Palavras-chave: Imiquimode; Efeitos Colaterias e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

ABSTRACT

ABSTRACT

Imiquimod (IMI) is a topical chemotherapy with indirect antiviral and antitumor properties used successfully in the treatment of genital warts, actinic keratoses and superficial basal cell carcinoma. Despite its restricted use in the oral cavity, this chemotherapy drug has been used in some conditions that affect the oral mucosa, such as actinic cheilitis, lichen planus, human papillomavirus lesions, dysplasias and neoplasms. However, this use has led to some occurrences, such as serious adverse effects. Therefore, the present work has the general objective of verifying the adverse effects regarding the use of IMI on the oral mucosa. This systematic review was registered in the PROSPERO database and the search strategy was carried out in seven databases, including gray literature. After applying all eligibility criteria, 13 studies were selected. The cases were evaluated regarding the clinical characteristics of the patient (sex and age), the lesion to be treated with IMI (location and type of lesion) and the IMI use protocol (dosage and pharmaceutical form, method of application, adverse effects and completion of treatment). Although IMI is an effective chemotherapy drug with proven use, its application to the oral mucosa is not yet common or standardized. Furthermore, adverse effects with a greater degree of comorbidity are observed when used in the oral location, mainly in the lip vermilion region and in the treatment of actinic cheilitis lesions.

Keywords: Imiquimod; Side Effects and Adverse Reactions Related to Medications.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	17
3 CAPÍTULO Efeitos adversos do uso de imiquimod no tratamento de lesões da mucosa oral – revisão sistemática	19
4 CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	47
ANEXO	51

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em 1995, surgiu no mercado uma nova classe de agentes imunomoduladores representados pela molécula imiquimod: Imiquimod (Aldara; 3M Pharmaceuticals Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos). O imiquimod (IMI) é uma amida heterocíclica de imidazoquinolina com potencial de modificador da resposta imune que demonstra atividade antiviral e antitumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo* em estudos em animais e humanos (MILLER; GERSTER; OWNES, 1999; SAUDER, 2000). Seu uso foi aprovado pela primeira vez pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA) para o tratamento de verrugas genitais externas e perianais em 1997 e depois aprovado consecutivamente para ceratoses actínicas e carcinoma basocelular superficial (CBC) (EDYY, 2002; HANNA; ABADI; ABBAS, 2016).

Apesar do IMI poder ser administrado por via oral ou parenteral, alcançando concentrações farmacologicamente ativas em modelos animais e humanos (em doses de 3 mg/kg de peso corporal), o seu modo de administração permanece tópico. O mecanismo exato de ação do IMI é em grande parte desconhecido. Estudos em animais e humanos sugerem que o IMI é um agente eficaz que aumenta as principais divisões do sistema imunológico: inato e adquirido (HANNA; ABADI; ABBAS, 2016).

Em estudos iniciais, foi observado que a aplicação tópica de creme IMI a 1% ou 5% na pele de camundongos sem pelos aumenta o mRNA do interferon-alfa (IFN- α) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) no local de aplicação (IMBERTSON, BEURLINE, COUTURE ET AL., 1998; TOMANI, IMBERTSO, STANCZAK ET AL. 2000). Em outro estudo, também com camundongos sem pelos, foi observado que o IMI também aumenta a ativação e migração das células de Langerhans na pele, aumentando assim a apresentação de antígenos pelas células de Langerhans às células T (SUZUKI, WANG, SHIVJI ET AL, 2000). Da mesma forma, o IMI induz o aumento da produção de mRNA de IFN- α , IL-6, IL-8 e TNF- α em linhagens celulares de queratinócitos. Assim, o IMI é um quimioterápico que induz uma vasta gama de citocinas nas células imunológicas circulantes, células de Langerhans e queratinócitos, com isso, tendo a capacidade de aumentar a resposta imune inata e adquirida e atuar em vários tipos de células (EDYY, 2002; HANNA; ABADI; ABBAS, 2016).

Por conta dos seus efeitos imunomoduladores, o IMI (5%) também tem sido utilizado com sucesso no tratamento de algumas outras patologias, como doença de Bowen, melanoma e carcinoma vulvar (SPIETH; KOYACS; WOLTER ET AL., 2006; SPENNY; WALFORD;

WERCHNIAK ET AL., 2007). O seu uso é contraindicado para pacientes imunocomprometidos, com hipersensibilidade ao IMI ou a qualquer outro componente da fórmula. Além disso, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) não recomenda o seu uso em queimaduras solares e em pele que não esteja completamente recuperada e/ou íntegra. O contato com boca, olhos e nariz também deve ser evitado. Além disso, devido sua potente capacidade de imunomodulação, efeitos adversos são esperados com o seu uso, em que a aplicação do IMI pode estar associada à ocorrência de efeitos colaterais cutâneos transitórios, que muitas vezes são caracterizados por uma piora temporária da área tratada. Essas reações locais podem incluir eritema, edema, erosões, crostas, dor e desconforto. Além dos efeitos locais, reações sistêmicas também podem ocorrer de forma mais rara, como dor de cabeça, febre e mal-estar (ZANONI; BOMFIM; CASSINO et al., 2023; TEDMAN, MALLA, VASANTHAKUMAR ET AL., 2020, LEITNER, 2016; MCDONALD; LAVERICK; FLEMING ET AL., 2010).

A intensidade e a duração dos efeitos colaterais podem variar de pessoa para pessoa e também dependem da dose e da frequência de aplicação do medicamento. Os efeitos adversos locais são atribuídos principalmente ao efeito imunomodulador direto do IMI na pele com ativação de receptores toll-like (TLR), levando a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Já os efeitos sistêmicos, foram hipotetizados como sendo causados por uma série de citocinas produzidas localmente, como IFN- α , espalhando-se pela circulação sistêmica e induzindo tanto imunidade inata como a adaptativa (HEIKKINEN & SUSITAIVAL, 2011; EEDY, 2002). Também foi relatado casos que desenvolveram reações adversas à distância do local de aplicação, em que se acredita que isso deva à uma maior absorção sistêmica da medicação quando aplicada em determinadas áreas (HAMMERL; PARLAR; NAYARINI ET AL., 2021; TEDMAN, MALLA, VASANTHAKUMAR ET AL., 2020).

Apesar de não ser uma indicação do fabricante, o IMI tem sido utilizado no tratamento de algumas condições patológicas em mucosa oral, como queilite actínica, leucoplasia, líquen plano, lesões induzidas por papilomavírus humano (HPV) e neoplasias. (ALLAM; ERDSACH; WENGHOEFER ET AL., 2008; GENCOGLAN, 2011; ESQUIVEL-PEDRAZA, 2015; WESTER, ANNIE; EYLER ET AL., 2017; MORAIS; SOUSA.; AGUIAR ET AL., 2021). Porém, apesar do IMI ser um quimioterápico tópico que já tem sua eficácia comprovada, em mucosa oral o seu uso ainda não é comum e nem padronizado. Diante disso, quanto aplicado em mucosa oral, algumas incompreensões, como o surgimento de efeitos adversos graves que levam a interrupção do tratamento, vem sendo observadas.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Geral

Verificar os efeitos adversos quanto ao uso do IMI em mucosa oral.

Específicos

- Verificar se os efeitos adversos estão relacionados à localização e à frequência de aplicação do IMI em mucosa oral;
- Avaliar se os efeitos adversos são mais graves em alguma condição patológica da cavidade oral específica.

3 CAPÍTULO

A presente dissertação de Mestrado está baseada no Artigo 43 do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará – *Campus Sobral* que regulamenta o formato alternativo para dissertação de Mestrado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou coautoria do candidato (ANEXO). Assim sendo, esta dissertação é composta de um capítulo contendo um artigo científico que será submetido ao periódico “*Journal of Oral Pathology & Medicine*”

3.1 Capítulo 1: EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE LESÕES DA MUCOSA ORAL – REVISÃO SISTEMÁTICA

AUTORES:

Anne Diollina Araújo Morais

Grau acadêmico: Bacharel em Odontologia

Posição: Estudante do Mestrado em Ciências da Saúde

Afiliação institucional: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-*Campus* Sobral

Denise Hélen Imaculada Pereira de Oliveira

Grau acadêmico: Bacharel em Odontologia, Mestre e Doutora em Patologia Oral

Posição: Professora Adjunto II da Universidade Federal do Ceará-*Campus* Sobral

Afiliação institucional: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará-*Campus* Sobral

Autor de correspondência: Anne Diollina Araújo Morais

Endereço: Rua Conselheiro José Júlio, S/N, Centro, Sobral, Ceará – CEP: 62.010- 820.

Telefone/Fax: (55) (88) 3695-4622.

e-mail: annemorais85@gmail.com

EFEITOS ADVERSOS DO USO DE IMIQUIMOD NO TRATAMENTO DE LESÕES DA MUCOSA ORAL – REVISÃO SISTEMÁTICA

O Imiquimod é um quimioterápico tópico com propriedades antivirais e antitumorais indiretas utilizado com sucesso no tratamento de verrugas genitais, ceratoses actínicas e carcinomas basocelulares superficiais. Apesar de sua restrição de uso em cavidade oral, esse quimioterápico vem sendo utilizado em algumas condições que afetam a mucosa oral. De modo geral, devido sua potente ação imunomoduladora, efeitos adversos de maior comorbidade podem ser observados quanto ao seu uso, independente se utilizado em cavidade oral ou não. Sendo assim, o presente estudo buscou identificar, através de uma revisão sistemática, os possíveis efeitos adversos do Imiquimod ao ser utilizado em mucosa oral. Dessa forma, realizamos uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scielo, Scopus, Web of Science, Livivo e Google Scholar. Como critérios de inclusão foram considerados artigos publicados até o ano de 2023, casos ou séries de casos de pacientes que realizaram uso do Imiquimod em mucosa oral que contenham as informações necessárias para a realização do estudo sem restrições quanto ao idioma de publicação. Foram excluídas revisões de literatura, revisões sistemáticas, estudos duplicados, estudos em animal, casos com dados insuficientes, quanto a lesão a ser tratada, forma/posologia do IMI e modo de aplicação, e com uso de mais de uma droga. Sendo assim, 13 estudos obedeceram aos critérios de elegibilidade, totalizando 25 pacientes avaliados. Os casos foram avaliados quanto às características clínicas do paciente (sexo e idade), da lesão a ser tratada com o Imiquimod (localização e tipo de lesão) e o protocolo do uso do Imiquimod (posologia e forma farmacêutica, forma de aplicação, efeitos adversos e conclusão do tratamento). De forma geral, o Imiquimod acarreta efeitos adversos graves quando aplicados em mucosa oral, principalmente em região de vermelhão labial. Apesar do Imiquimod ser considerado um quimioterápico de sucesso, o seu uso oral deve ser cauteloso.

Palavras-chave: *Imiquimod, adverse effects, oral mucosa.*

ABSTRACT

Imiquimod is a topical chemotherapy drug with indirect antiviral and antitumor properties used successfully in the treatment of genital warts, actinic keratoses and superficial basal cell carcinomas. Despite its restricted use in the oral cavity, this chemotherapy drug has been used in some conditions that affect the oral mucosa. In general, due to its powerful immunomodulatory action, adverse effects of greater comorbidity can be observed regarding its use, regardless of whether it is used in the oral cavity or not. Therefore, the present study sought to identify, through a systematic review, the possible adverse effects of Imiquimod when used on the oral mucosa. Therefore, we carried out a bibliographical search in the following databases: PubMed, Embase, Scielo, Scopus and Web of Science, Livivo and Google Scholar. As inclusion criteria, articles published up to the year 2023 were considered, cases or case series of patients who used Imiquimod on the oral mucosa that contain the necessary information to carry out the study and there were no restrictions regarding the language of publication. Literature reviews, systematic reviews, duplicate studies, animal studies, cases with insufficient data regarding the lesion to be treated, IMI form/dosage and method of application, and the use of more than one drug were excluded. Therefore, 13 studies met the eligibility criteria, totaling 25 patients evaluated. The cases were evaluated regarding the clinical characteristics of the patient (sex and age), the lesion to be treated with Imiquimod (location and type of lesion) and the protocol for using Imiquimod (dosage and pharmaceutical form, method of application, adverse effects and completion of treatment). In general, Imiquimod causes serious adverse effects when applied to the oral mucosa, especially in the lip vermilion region. Although Imiquimod is considered a successful chemotherapy drug, its oral use must be cautious.

Keywords: Imiquimod, Adverse effects, Oral mucosa.

INTRODUÇÃO

O Imiquimod (IMI) é um quimioterápico tópico com ação imunomoduladora com propriedades antitumorais e antivirais indiretas. Seu funcionamento está associado a ativação do receptor-7 Toll-like e liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que, reforçando o sistema imune adquirido através da ativação dos linfócitos T e outras respostas imunológicas, ajudam a controlar vírus, tumores e parasitas intracelulares.^{1,2}

O uso do IMI é aprovado pelo Food and Drug Administration para o tratamento de verrugas genitais, carcinomas basocelulares superficiais e pequenos (<2 cm) e ceratose actínica em uma área contígua de 25 cm. Também é relatado sua eficácia em tratamento de lentigo maligno cutâneo, doença de Bowen e carcinoma vulvar.^{3,4}

Apesar de não ser uma indicação determinada pelo fabricante, além das lesões genitais e de pele, por exemplo, o IMI tem sido utilizado para tratar entidades em mucosa oral, como queilite actínica, líquen plano, lesões induzidas por papilomavírus humano (HPV), displasias epiteliais e neoplasias.^{5,6,7,8}

O IMI é conhecido por suas possíveis comorbidades e, quando atrelado à cavidade oral, efeitos adversos mais severos podem ser observados, podendo levar a interrupção do tratamento. De forma geral, o uso do IMI pode ocasionar desde irritação local, eritema, ulcerações à possivelmente desencadear secundariamente a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).^{10,11,12}

Dessa forma, a presente revisão sistemática buscou investigar os possíveis efeitos adversos que podem ser observados com uso do IMI em mucosa oral.

METODOLOGIA

Para a realização da presente pesquisa utilizou-se como base o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Além disso, o estudo foi cadastrado na *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com o número CRD42023458534.

Critérios de Elegibilidade

A pergunta norteadora para a elaboração dessa revisão foi: “Quais os possíveis efeitos adversos ocasionadas pelo uso do IMI quando utilizado em mucosa oral?”. Desta forma, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: casos ou séries de casos de pacientes que realizaram uso do IMI em mucosa oral que contenham as informações necessárias para a realização do

estudo, como forma de aplicação, região, posologia, tempo de tratamento, orientação ao paciente em caso de reação adversa e a lesão em que o IMI estava sendo utilizado como medida terapêutica. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos contendo duas ou mais modalidades de tratamento combinadas ao uso de IMI e dados clínicos incompletos, quanto a lesão a ser tratada, forma/posologia do IMI e modo de aplicação. Estudos com efeitos adversos à distância em mucosa oral, mas que a aplicação foi em outra localização, também foram excluídos. Estudos em animais, estudos in vitro, revisões sistemáticas e de literatura também foram excluídos deste estudo. Não houve restrição quanto à língua do estudo.

Fontes de Informação

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scielo, Web of Science, Livivo, Scopus e Google Scholar (para identificação da literatura cinzenta). Para o gerenciamento das referências e exclusão de estudos duplicados a ferramenta Rayyan foi utilizada. As buscas foram realizadas em 01 de setembro de 2023.

Estratégias de Busca

Para a elaboração das estratégias de busca foram utilizados os seguintes descritores: “*Imiquimod*”, “*Adverse effects*”, “*Oral mucosa*”. Utilizou-se também termos semelhantes e os operadores booleanos “AND” e “OR”. Mais detalhes sobre a estratégia utilizada em cada base de dados podem ser consultados na tabela suplementar 1.

Seleção dos Estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases. A primeira fase consistiu na leitura de títulos e resumos. A segunda fase compreendeu a leitura de texto completo dos estudos. Todas as fases do processo de seleção foram realizadas por dois revisores (ADAM, DHIPO). É importante ressaltar que um terceiro revisor (CMM) contribuiu para solucionar os casos de discordância entre os autores. Vale destacar, que utilizamos o software Rayyan para o gerenciamento das duas fases do processo de seleção.

Processo de Coleta de Dados

O processo de coleta de dados foi realizado por dois autores de forma independente (ADAM, DHIPO). Nos casos de discordância, o consenso foi decidido através do auxílio de

um terceiro revisor (CMM). Para a coleta de dados foi elaborada uma planilha no *Google Sheets*. Os dados coletados foram: autor, ano, país, sexo, idade, lesão que foi tratada com IMI, localização da aplicação, posologia e forma farmacêutica do IMI, forma de aplicação, efeitos adversos observados, conduta frente aos efeitos adversos e desfecho do caso.

Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés nos estudos incluídos foi realizada com o checklist de avaliação crítica para relato de caso do Instituto Joanna Briggs. Este formulário é constituído pelas seguintes questões: Q1) As características demográficas do paciente foram claramente descritas? Q2) A história do paciente foi claramente descrita e apresentada como uma linha do tempo? Q3) A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita? Q4) Os testes de diagnóstico ou métodos de avaliação e os resultados foram claramente descritos? Q5) A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritas? Q6) O quadro clínico pós-intervenção foi claramente descrito? Q7) Os eventos adversos (danos) ou imprevistos foram identificados e descritos? Q8) O relato de caso fornece lições para levar? Todas as questões são constituídas pelas seguintes opções de resposta: R1) Sim; R2) Não; R3) Não está claro; R4) Não aplicável. Vale apontar que a avaliação foi realizada por dois revisores (ADAM, DHIPO), sendo que o consenso foi empreendido por um terceiro revisor (CMM). Para classificar o risco geral de viés de cada estudo, utilizamos o percentual de “sim” recebidos no checklist. Dessa forma, adotou-se a seguinte classificação: o estudo foi considerado como apresentando alto risco de viés em caso de percentual menor que 50%; estudo com risco moderado de viés no caso de percentual de 50 a menor que 70%; e baixo risco de viés para percentual igual ou maior que 70%. É importante destacar, que esses pontos de cortes foram adotados com base em estudos de revisões sistemáticas que também utilizaram checklists do Instituto Joanna Briggs.^{13,14} Ressalta-se que a figura de risco de viés foi gerada com o software R na versão 4.0.5.

RESULTADOS

Seleção dos Estudos

Durante a busca de dados foram identificados 103 estudos na literatura. Desses, 19 eram duplicados. Em seguida, 84 estudos foram avaliados na fase 1 da seleção, sendo excluídos nessa primeira etapa 54 artigos. Também foram excluídos um total de 02 artigos devido à falta de acesso aos artigos completos, antes de prosseguir para fase 2. Assim, seguindo um total de 28

estudos para leitura dos artigos na íntegra na fase 2. Desses, 13 estudos obedeceram aos critérios de elegibilidade. No total, 15 artigos foram excluídos na fase 2 fase devido aos seguintes motivos: efeitos colaterais distantes do local de aplicação (07 estudos); tipo de estudo (06 estudos); uso em outra localização (01 estudo); droga errada (01 estudo). Todos esses dados estão dispostos na Figura 1.

Características dos Estudos

Treze estudos foram incluídos nesta revisão, todos publicados na língua inglesa entre os anos 2003 e 2021 e foram conduzidos em oito países diferentes, sendo sua maioria na Turquia (03 estudos) e Alemanha (03 estudos), seguido por Estados Unidos (02 estudos), México (01 estudo), Portugal (01 estudo), Irã (01 estudo), Escócia (01 estudo) e Brasil (01 estudo) (Tabela 1). Todos os estudos eram do tipo série de casos (06 estudos) ou relato de caso (07 estudos), totalizando um total de 25 casos. Os casos envolveram mais homens (n=11) em relação às mulheres (n=09) tendo uma extensa faixa etária vinculada, desde à primeira década (n=03) à nona década de vida (n=02), com maior número de casos na sétima década de vida (n=06). Um total de 05 casos não possuía informações quanto ao sexo e à idade. Todos os casos foram tratados com creme IMI a 5%.

Em relação as lesões tratadas com IMI nesse estudo, a queilite actínica foi a entidade que apresentou mais casos (n=08), seguida de lesões por HPV (n=06), leucoplasia (n=04), líquen plano (n=04), melanoma (n=01), papilomatose florida oral (n=01) e carcinoma espinocelular (n=01). Quanto aos efeitos adversos, dos casos das séries de casos, alguns não apresentaram efeitos adversos (n=05) e outros estavam sem informações sobre (n=04), assim, totalizando 16 casos com presença de reação adversa frente ao uso do IMI em mucosa oral nesse estudo.

Quanto à localização em mucosa oral de uso do IMI que apresentou efeitos adversos, o lábio foi a região com maior prevalência (n=12), também tendo casos com aplicação em mais de uma localização envolvendo o lábio (n=02), destes 01 não tinha informação e 01 apresentou reações. Em mucosa labial, (n=02), não teve reações quando aplicado somente nesta região, porém tendo 01 caso de reação em mucosa labial quando aplicado em conjunto em outras localizações (n=02). Foi encontrado um caso com aplicação em assoalho (n=01) e um em processo alveolar (n=01), em que ambos apresentaram reações leves. Na língua (n=03) dos 03 casos encontrados, 01 não tinha informações e 02 não tiveram reações.

A forma de uso do IMI variou entre quatro/três/duas vezes na semana à uma/duas/três vez por dia, sendo a forma de uso mais utilizada, a de três vezes na semana (n=08). Independente da frequência do uso, em todas o lábio apresentou efeitos adversos graves, com exceção dos casos aplicados em mucosa labial (n=02).

Em relação à conduta realizada frente aos efeitos adversos ocasionados pelo IMI, dos 16 casos encontrados, 11 tiveram como conduta realizar a interrupção da medicação e a prescrição de anti-inflamatórios/corticoides e analgésicos. Em apenas 01 caso foi decidido diminuir a frequência do uso da medicação e 04 casos não trouxeram informações sobre a conduta.

Dos 25 casos que fizeram uso do IMI nesse estudo, apesar da presença de efeitos adversos ou não, 17 casos apresentaram melhora significativa no quadro, 05 casos tiveram persistência da condição, 01 caso observou se piora e 02 estavam sem informações. Todos os resultados individuais de cada estudo estão dispostos na Tabela 1.

Risco de Viés nos Estudos Incluídos

De um modo geral, a maioria dos estudos apresentou um baixo risco de viés. Em relação às questões individuais do formulário Joanna Briggs, somente um estudo de Esquivel-Pedraza⁷ apresentou risco de viés moderado por apresentar resposta indefinidas com relação aos questionamentos 5, 7 e 8 (Figura 2).

DISCUSSÃO

O IMI é uma amina heterocíclica de imidazoquinolina com baixo peso molecular que atua como um imunomodulador, sendo considerado um quimioterápico tópico e um agonista do receptor 7 Toll-like. O seu mecanismo de ação age estimulando o sistema imune inato por indução, síntese e liberação de citocinas derivadas de monócitos, macrófagos e células dendríticas, tais como INF- α , TNF- α e interleucinas (IL- 1, IL-6, IL-8, IL-12).¹⁵ Essas citocinas, por sua vez, ativam as células Th1 que mediam a resposta imune adquirida e reduzem a secreção de IL-4 e -5 diminuindo o número de Th2, além de também atuar na ativação de células de Langerhans e queratinócitos. Logo, devido seu poder de modulação imune, o IMI consegue agir em uma vasta gama de condições, incluindo infecções, neoplasias, doenças imunomediadas e doenças de pele, sendo assim, sua ação antiviral e antitumoral indireta provocada e relacionada com sua capacidade de atuar como um potente agente modificador da resposta imune.^{16,17}

Por conta dos seus efeitos imunomoduladores, o IMI (5%) tem sido utilizado com sucesso no tratamento de algumas patologias, como carcinoma basocelular superficial, doença de Bowen, melanomas superficiais, ceratoses actínicas e verrugas genitais.^{3, 4, 17} O seu uso é contraindicado para pacientes imunocomprometidos, com hipersensibilidade ao IMI ou a qualquer outro componente da fórmula. Além disso, a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) não recomenda o uso do mesmo em queimaduras solares e em pele que não esteja completamente recuperada e/ou íntegra. O contato com boca, olhos e nariz também deve ser evitado. Devido sua potente capacidade de imunomodulação, efeitos adversos são esperados com o seu uso.¹⁸

Por se tratar de uma medicação de uso tópico, efeitos colaterais sistêmicos são mais raros e reações locais ocorrem com maior frequência, incluindo edema, prurido, sensação de queimação, sangramento, vesícula, escoriações, crostas, endurecimento, sensibilidade, dor, eczematização, erosão, ulceração e indução de algumas outras dermatoses.^{2,11,12,19}

Apesar do IMI ser um quimioterápico tópico que já tem sua eficácia comprovada, em mucosa oral o seu uso ainda não é considerado comum e nem padronizado. Diante disso, o seu uso em mucosa oral tem trazido algumas incompreensões, como o surgimento de efeitos adversos graves que levem a interrupção do tratamento. Nesta revisão, 16 casos relatando efeitos adversos decorrentes do uso do IMI para tratar lesões orais foram encontrados. Dos efeitos adversos relatados, alguns apresentavam grau de comorbidade maior do que outros, variando de sensibilidade às ulcerações e dor no local da aplicação.^{2,11,12,19} De acordo com alguns autores, os eventos adversos graves são secundários à absorção sistêmica e relacionados ao mecanismo de ação da droga com ativação de citocinas patológicas. Acredita-se que isso se deve a possibilidade de uma maior absorção sistêmica de droga através da mucosa, assim, maior risco de efeitos colaterais mais graves e sistêmicos.^{11,20,21} Dessa forma, em geral, o uso oral do IMI é contraindicado (ANVISA).¹⁸

O uso do IMI em cavidade oral não é bem delimitado quanto quais condições poderiam ser utilizado e como poderia ser aplicado. Quanto à sua frequência e forma de aplicação, ainda não se tem uma padronização, sendo a forma mais frequentemente encontrada de três vezes na semana (segunda, quarta e sexta), como nos casos de Chakrabarty et al.²²; Spieth et al.³; Morais et al.⁹ Porém, foram encontrados outros estudos com aplicação uma vez por dia, duas vezes por dia e duas vezes na semana.^{6,7,20} Apesar de poucos estudos, foi possível observar, que independente da frequência de aplicação do IMI, quando aplicado em região de vermelhão do lábio, efeitos adversos graves foram observados, como ulceração, irritação grave e dor.^{12,22} Na série de casos de McDonald et al.¹² em que foi realizado o uso do IMI uma vez ao dia de segunda

a sexta para o tratamento de queilite actínica em lábio inferior, todos os 05 casos apresentaram ulcerações e dor, com necessidade de interrupção do tratamento e prescrição medicamentosa. O mesmo foi observado na série de casos de queilite actínica em lábio inferior de Chakrabarty et al.²², em que a aplicação do IMI foi de três aplicações por semana (segunda, quarta e sexta) em dois pacientes e de duas aplicações por semana em um paciente. Todos os 03 pacientes apresentaram inchaço labial e úlceras aftosas, também sendo necessário a interrupção do tratamento e prescrição medicamentosa para reversão do quadro clínico. Com esta mesma forma de aplicação, de três vezes na semana, Wenzel et al.²⁴ relataram um caso de tratamento de papilomatose oral florida em lábio inferior e superior, resultando em irritação grave, erosões e dor. Este caso em específico, não realizou interrupção do tratamento, reduzindo apenas a dose, assim, necessitando de uma intervenção cirúrgica posteriormente para correção de danos causados pelo uso do IMI em lábio.

Em relação as condições que acometeram a cavidade oral em que o IMI foi utilizado nesta revisão, foi possível observar que nos casos de queilite actínica, os efeitos adversos foram mais intensos do que quando utilizado nas demais lesões. Tal acontecimento, possivelmente está atrelado ao fato do uso do IMI ser contraindicado em áreas danificadas e/ou queimadas pelo sol, sendo o vermelhão do lábio um receptor diário e crônico de luzes ultravioletas e a queilite actínica ser ocasionado por essa exposição crônica ao sol. Prurido localizado, sensibilidade e queimação foram os efeitos colaterais mais frequentemente documentados do IMI quando aplicado em pele doente ou danificada pelo sol.^{9,12,22}

Por sua vez, foi observado, que quando aplicado em mucosa labial, que não está exposta à radiação ultravioleta, há uma diferença de reação quanto à frequência de aplicação, como nos casos de Dasbasi et al.²³ e Mozafari et al.²⁰, em que ambos utilizaram o IMI para tratamento de hiperplasia epitelial multifocal. No caso de Dasbasi et al.²³, foi realizado aplicação do IMI três vezes na semana no período noturno apresentando efeitos adversos leves. Em contrapartida, no caso de Mozafari et al.²⁰ foi realizada aplicação todos os dias por oito horas, apresentando reações graves, como eritema, ulceração e erosões, sendo necessário a interrupção do uso do IMI para reversão do quadro e reajuste da frequência para a cada dois dias posteriormente.

Diante da presença de efeitos adversos, a sua reversão, geralmente, ocorre após a interrupção do tratamento, como descrito na maioria dos casos.^{6,9} Além disso, apesar dos efeitos adversos encontrados, a maioria dos casos tiveram uma melhora significativa nas lesões tratadas com IMI, tendo persistência em apenas 05 casos e piora de 01 caso^{5,622,23}

CONCLUSÃO

O IMI geralmente apresenta efeitos adversos locais graves que levam a interrupção do tratamento quando aplicados em mucosa oral, principalmente, em região de lábio inferior. A partir deste estudo, o uso do IMI em mucosa oral não é recomendado, principalmente para o tratamento de queilite actínica em lábio. E apesar do IMI também apresentar efeitos adversos quando utilizado em outras localizações, o mesmo se mostra como quimioterápico de sucesso e, principalmente, quando não relacionado à cavidade oral.

REFERÊNCIAS

- 1 -Gupta AK, Cherman AM, Tyring SK. Usos virais e não virais do imiquimod: uma revisão. *J Cutan Med Surg.* 2004;8(5):338-52.
- 2- Hammerl V, Parlar B, Navarine A, Gantenhein L, Vath H, Mueller SM. Mucosa side effects in patients treated with topical imiquimod – A scoping review of the literature. *Dermatologic,* 2021;34(1):14355.
- 3- Spieth K, Kovacs A, Wolter M, Bug R, Kaufmann R, Gille J. Topical imiquimod: effectiveness in intraepithelial melanoma of oral mucosa. *Lancet Oncol* 2006;7:1036–7.
- 4- Spenny ML, Walford J, Werchniak AE, Beltrani V, Brennick JB, Storm CA, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. *Cutis* 2007;79:149–52.
- 5- Allam JP, Erdsach T, Wenghoefer M, Bieber T, Appel TR, Novak N. Successful treatment of extensive human papillomavirus-associated oral leucoplakia with imiquimod. *British Journal of Dermatology,*2008;158(3):644-646.
- 6- Gencoglan G, Inanir I, Sahin O, Gunduz K. Imiquimod 5% cream for isolated lichen planus of the lip. *Journal of dermatological treatment,* 2011;22(1), 2011.
- 7- Esquivel-pedraza L, Fernandez-chaves L, Sabeb-lima M, Guerrero-Ramos BA, Hernández-Salazar A, Méndez-Flores S. Recalcitrant oral squamous cell papilloma lesions in two HIV-infected patients successfully treated with topical imiquimod. *Journal of dermatological case reports* 2015;9(1):19.
- 8- Wester A, Eyer, JT, Swan JW. Topical imiquimod for the palliative treatment of recurrent oral squamous cell carcinoma. *JAAD Case Reports,* 2017;3(4):329:331.
- 9- Morais ADA, Sousa GO, Aguiar VNP, Chaves FN, da Silva Sampieri MB, Oliveira DHIP. Chemical injury induced by the use of topical imiquimod: case report. *Arch Health Invest,* 2021;10(9):1525-1529.
- 10- Tedman, Alexander; Malla, Utsav; Vasanthakumar, Luke; Buzacott, Katie; Banney, Leith. Stevens-Johnson syndrome due to topical imiquimod 5%. *Australian Journal of General Practice,* 2020; 49(10):662-664.

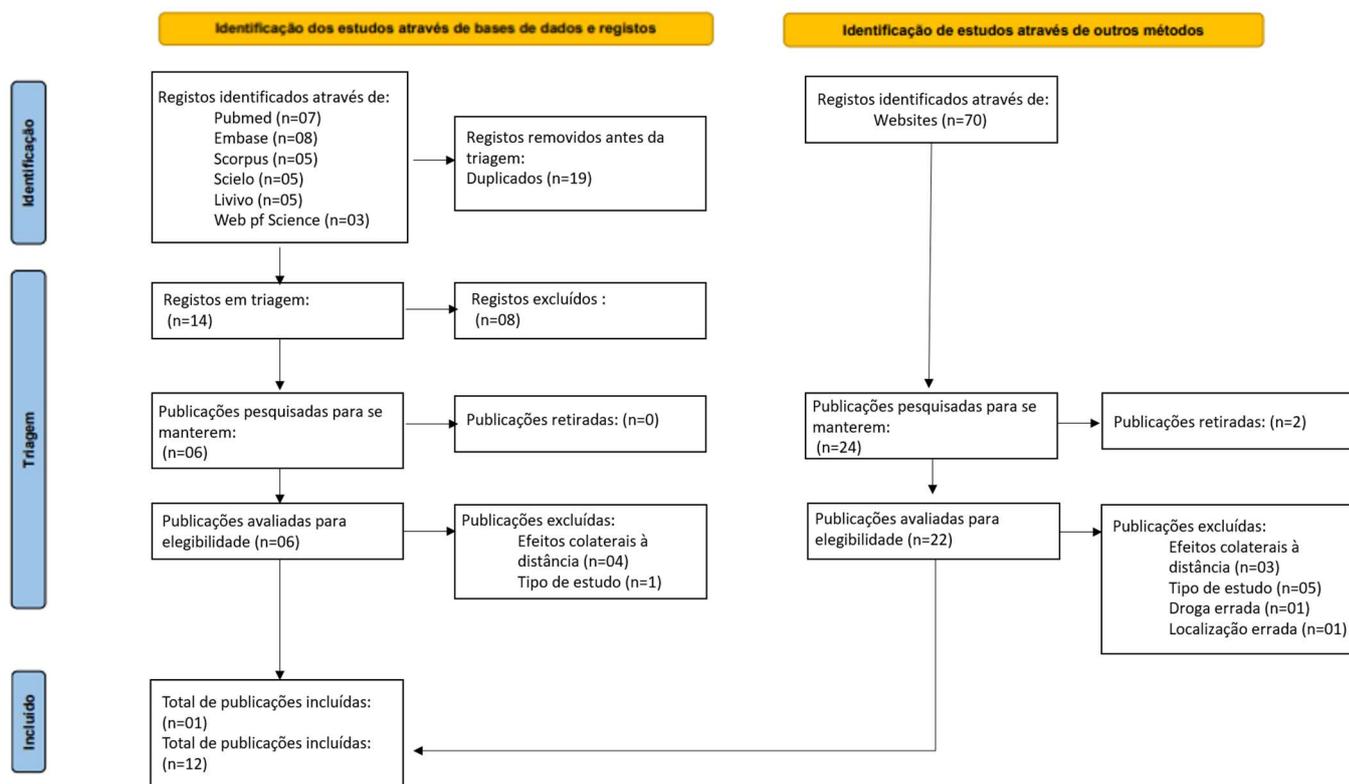
- 11- Leitner C. Topical imiquimod—be aware of the unexpected. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):AB223.
- 12- McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2010;48:473–476.
- 13- Cortazar P et al. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Ann. Surg. Oncol*, 2015;22:1441-1446.
- 14- Chen L et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res.*, 2017;9:849-867.
- 15- Smith WA, Siegel D, Lyon VB, Holland KE. Psoriasiform eruption and oral ulcerations as adverse effects of topical 5% imiquimod treatment in children: a report of four cases. *Pediatric Dermatology*, 2013;30(6):157–160.
- 16- Eedy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology? *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 1–6.
- 17- Hanna E, Abadi R, Abbas O. Imiquimod in dermatology: an overview. *International Journal of Dermatology* 2016;55:831–844.
- 18- MIMS. Informações completas do produto Aldara. North Sydney, NSW. <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/aldara/>. Acessado em Novembro, 2023.
- 19- Tedman, Alexander; Malla, Utsav; Vasanthakumar, Luke; Buzacott, Katie; Banney, Leith. Stevens-Johnson syndrome due to topical imiquimod 5%. *Australian Journal of General Practice*, 2020; 49(10):662-664.
- 20- Mozafari N. Treatment of multifocal epithelial hyperplasia with imiquimod. *Indian Journal of Dermatology, Venereology*, 2014;80(2).
- 21- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):177-184.
- 22- Chakrabarty AK, Mraz S, Geisse JK, Andersosn NJ. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005;52(2):S35-S37, 2005.
- 23- Dasbasi E, Yasar S, Gunes P. Treatment of focal epithelial hyperplasia with topical imiquimod. *Mucosa*, 2018;1(2):57-58.
- 24- Wenzel K, Saka B, Zimmermann R, Gundlach KKH, Barten M, Gross G. Malignant conversion of florid oral and labial papillomatosis during topical immunotherapy with imiquimod. *Medical microbiology and immunology*, 2003;192(3):161-164, 2003.

25- Özbağcıvan Ö, İlknur T, Akarsu S; Lebe B; Fetil, E. Oral leukoplakia: Failure of topical imiquimod 5%. Turk Arch Dermatol Venereol 2020;54:32-3

-

26- Ponte P, Serrão V, Fiadeiro T. Focal epithelial hyperplasia (Heck's Disease) in two siblings: response to treatment with imiquimod 5% cream. EJD, 2010;20.

Figura 1: Diagrama de fluxo da pesquisa bibliográfica e seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2023).

Figura 2: Risco de viés dos estudos.

	1	2	3	4	5	6	7	8	Geral
Allan et al. 2008	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Chakrabarty et al. 2005	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dabasi et al. 2018	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Esquivel-Pedraza et al. 2015	+	+	+	+	-	+	-	-	?
Gencoglan et al. 2011	+	+	+	+	+	+	-	+	+
McDonald et al. 2019	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Morais et al. 2021	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mozafari et al. 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Özbagçivan et al. 2020	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Ponte et al. 2010	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spieth et al. 2006	+	+	+	+	-	+	+	+	+
Wenzel et al. 2003	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Wester et al. 2007	+	+	+	+	-	+	+	+	+

Fonte: Autores (2023).

Tabela 01: Resumo das características descritivas dos estudos incluídos.

Autor/ Ano	País	Sexo	Idade	Lesão	Localização	Forma/ Posologia	Forma de aplicação	Efeitos/ Ação após efeitos	Desfecho
Morais et al. ⁹	Brasil	M	34	Lesão em forma de placa de coloração branca	Lábio inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 3X por semana	Erosões e ulcerações após 15 dias do início da aplicação tópica de IMI/ Interrompime nto do uso do IMI + prescrição de prednisona VO 01 comprimido de 20 mg de 12/12 hs por 07 dias+ aplicação tópica de propionato de clobetasol 3x ao dia por 07 dias	Regressão das lesões e resolução dos efeitos colaterais locais
Özbağcıv an et al. ²⁵	Turquia	F	65	Leucoplasia	Borda lateral esquerda da língua	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação na lesão com tempo de ação de 20 minutos todos os dias. A duração foi aumentada	Sem efeitos colaterais	Não foi observada melhora mesmo a medicação sendo aplicada por 16 semanas

							totalizando 02 horas		
Dasbasi et al. ²³	Turquia	M	05	Hiperplasia epitelial focal	Palato duro, mucosa jugal bilateral e superfícies internas dos lábios superior e inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 3x por semana durante o período noturno por 16 semanas	Sem efeitos colaterais graves/ Sem informações	Resolução das lesões sem recorrência durante um período relativamente logo de acompanhamento
Wester et al. ⁸	EUA	F	81	Carcinoma espinocelular	Região de assoalho bucal	Creme IMI 5%	Aplicação de uma fina camada de 80mg 1x ao dia durante 02 semanas	Ligeira sensibilidade e erosões/ Sem informações	Resolução da lesão sem recorrência
Esquivel-Pedraza et al. ⁷	México	M	44	Papiloma/ Verruga	Comissura labial direita, palato e borda lateral direita de língua	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 1X a noite e 2X ao dia por quatro semanas	Leve erosão em mucosa labial/Sem informações	Resolução completa das lesões sem recorrências durante o acompanhamento de 20 meses
	México	M	40	Papiloma/ Hiperplasia epitelial focal	Palato, gengiva superior e inferior, mucosa jugal e lábio superior e inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação no período noturno por 03 semanas	Sem informações	Resolução completa das lesões sem recorrências durante o acompanhamento de 22 meses

Mozafar i. ²⁰	Irã	F	19	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa bucal bilateral e mucosa de lábio inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação na lesão com tempo de ação de 08 horas todos os dias	Reações locais como eritema, ulcerações e erosões/Interr ompeu o uso do IMI durante 01 semana seguida pela a aplicação a cada 02 dias.	Resolução das lesões com recorrência após 06 meses de acompanhame nto
Gencogl an et al. ⁶	Turquia	M	56	Líquen Plano	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 2x ao dia durante 05 dias por semana	Surgimento de erosões com crostas hemorrágicas após 02 semanas de uso/Interrom per o uso e aplicação de curativo úmido	Resolução das lesões sem recorrência durante 18 meses
	Turquia	M	61	Líquen Plano	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 2x ao dia durante 05 dias por semana	Sem informações	Melhora histopatológic a após 02 semanas de uso. Porém, ocorreu a ativação clínica após 06 meses

	Turquia	M	65	Líquen Plano	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 2x ao dia durante 05 dias por semana	Leve eritema após 02 semanas/ Sem informações	Resolução da lesão sem recorrência durante o acompanhame nto de 10 meses
	Turquia	M	22	Líquen Plano	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 2x ao dia durante 05 dias por semana	Sem informação	Cicatrização total sem recidivas por 05 semanas
Ponte et al. ²⁶	Portugal	M	09	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial superior e inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 3x por semana durante 01 mês. Logo após foi aumentada para 5x por semana	Sem efeitos colaterais	Resolução das lesões sem recorrência durante um período de 06 meses
	Portugal	M	06	Hiperplasia epitelial focal	Mucosa labial superior e inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 3x por semana durante 02 meses	Sem efeitos colaterais	Resolução das lesões sem recorrência durante um período de 06 meses

Mc Donald et al. ¹²	Escócia	Sem dados	Sem dados	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 1x ao dia de segunda a sexta	Dor e ulcerações/ Interrupção da aplicação e uso de analgésicos	Melhora pronunciada da aparência do lábio
	Escócia	Sem dados	Sem dados	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 1x ao dia de segunda a sexta	Dor e ulcerações/ Interrupção da aplicação e uso de analgésicos	Melhora pronunciada da aparência do lábio
	Escócia	Sem dados	Sem dados	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 1x ao dia de segunda a sexta	Dor e ulcerações/ Interrupção da aplicação e uso de analgésicos	Melhora pronunciada da aparência do lábio

	Escócia	Sem dados	Sem dados	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 1x ao dia de segunda a sexta	Dor e ulcerações/ Interrupção da aplicação e uso de analgésicos	Melhora pronunciada da aparência do lábio
	Escócia	Sem dados	Sem dados	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5%	Aplicação 1x ao dia de segunda a sexta	Dor e ulcerações/ Interrupção da aplicação e uso de analgésicos	Melhora pronunciada da aparência do lábio
Allam et al. ⁵	Alemanha	F	65	Leucoplasia	Ventre de língua	Creme IMI 5%	Aplicação com tempo de ação de 20 minutos em dias alternados, aumentando semanalment e até completar 02 horas do tempo de ação	Sem informações	Após 16 semanas de uso de IMI, houve persistência de duas lesões necessitando da intervenção cirúrgica
	Alemanha	F	57	Leucoplasia	Ventre de língua	Creme IMI 5%	Aplicação com tempo de ação de 45 minutos em dias alternados, aumentando semanalment e até	Sem efeitos adversos	Uma pequena lesão persistiu após 02 semanas, mas foi resolvida e sem sinais de recidiva

							completar 02 horas do tempo de ação		durante 03 meses
Chakrabarti, et al. ²²	EUA	M	83	Ceratose actínica+ Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 3x por semana (segunda, quarta e sexta)	Após 01 mês do tratamento com IMI houve inchaço labial e aparecimento de cinco úlceras aftosas em lábio inferior/Interrupção do uso do IMI + Aplicação de propionato de clobetasol 2x ao dia	Sem informações
	EUA	F	45	Queilite actínica	Lábio inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 3x por semana (segunda, quarta e sexta)	Antes de completar 03 semanas de uso de IMI, a paciente desenvolveu úlceras aftosas do lado direito de lábio superior e inferior/Interrupção do uso do IMI + Aplicação de	Sem informações

								propionato de clobetasol 2x ao dia	
	EUA	F	45	Queilite actínica	Lábio superior e inferior	Creme IMI 5% (Aldara)	Aplicação 2x semana	Após cinco aplicações a paciente desenvolveu úlceras nos lábios superior e inferior/Interrupção do uso do IMI + Aplicação de Triancinolona Orobace	Apesar da melhora, houve persistência da queilite actínica
Spieth et al. ³	Alemanha	F	67	Melanoma	Sulco labial no processo alveolar maxilar direito	Creme IMI 5%	Aplicação 3x na semana em dias alternados (durante 03 meses) Aplicação 2x na semana após 03 meses(Durante 02 meses)	Eritema difuso associado a leve desconforto e queimação/Sem informações	Resolução do quadro sem recorrência durante 13 semanas de acompanhamento
Wenzel et al. ²⁴	Alemanha	F	61	Papilomatose oral florida	Lábio superior e inferior/ Comissura labial	Creme IMI 5%	Aplicação segunda, quarta e sexta, com tempo de permanência de 08 horas	Irritação grave, erosões e aumento da dor nos locais de aplicação/Redução da	Houve piora drástica da lesão de comissura labial após 04 meses e necessitando

freqüência de aplicação	de intervenção cirúrgica
----------------------------	-----------------------------

Fonte: Autores (2023).

Tabela complementar 01: Estratégias de busca utilizadas nas diferentes bases de dados.

PubMed
#1 ("imiquimod"[Supplementary Concept] OR "imiquimod"[All Fields] OR "imiquimod"[MeSH Terms])
#2 ("adverse effects"[MeSH Subheading] OR ("adverse"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "adverse effects"[All Fields])
#3 ("mouth mucosa"[MeSH Terms] OR ("mouth"[All Fields] AND "mucosa"[All Fields]) OR "mouth mucosa"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "mucosa"[All Fields]) OR "oral mucosa"[All Fields])
#1 AND #2 AND #3
Embase
#1: 'imiquimod'/exp OR 'imiquimod'
#2: 'adverse event'/exp OR 'adverse event'
#3: 'mouth mucosa'/exp OR 'mouth mucosa'
#1 AND #2 AND #3
Scielo
((imiquimod) AND (adverse effects)) AND (mouth mucosa) OR (oral mucosa)
Web of Science
((ALL=(imiquimod)) AND ALL=(adverse effects)) AND ALL=(oral mucosa)
Livivo
(imiquimod AND adverse effects) AND oral mucosa
Scopus
(TITLE-ABS-KEY (imiquimod) AND TITLE-ABS-KEY (adverse AND effects) AND TITLE-ABS-KEY (oral AND mucosa))
Google Scholar
Imiquimod AND adverse effects AND oral mucosa

Fonte: Autores (2023)

CONCLUSÃO

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nesta revisão sistemática quanto aos efeitos adversos do IMI quando aplicado em mucosa oral, pode-se concluir que:

1- O uso do IMI em mucosa oral acarreta efeitos adversos graves acarretando na interrupção do tratamento.

2- Os efeitos adversos do IMI são mais severos quando aplicado em região de vermelhão labial.

3- A queilite actínica é a condição que mais apresenta efeitos adversos graves.

4 - A severidades dos efeitos adversos, com exceção de quando aplicado em lábio, pode estar associado com a frequência de aplicação devido existência de absorção sistêmica do medicamento.

5- O uso do IMI deve ser evitado em áreas danificadas/queimadas pelo sol.

6- Em casos de presença de efeitos adversos, a interrupção do tratamento em mucosa oral é o mais indicado.

REFERÊNCIAS

- ALLAM, J.P.; ERDSACH, T.; WENGHOEFER, M.; BIEBER, T.; APPEL, T.R.; NOVAK, N. Successful treatment of extensive human papillomavirus-associated oral leucoplakia with imiquimod. **British Journal of Dermatology**, v.158, n.3, p.644-646.
- CHAKRABARTY, A.K; MRAZ, S.; GEISSE, J.K.; ANDERSOSN, N.J. Aphthous ulcers associated with imiquimod and the treatment of actinic cheilitis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 2, p. S35-S37, 2005.
- CHEN, L. et al. Systemic immune-inflammation index as a useful prognostic indicator predicts survival in patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. **Cancer Manag Res.** v. 9, p. 849-867, 2017.
- CORTAZAR, P. et al. Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. **Ann. Surg. Oncol.** v. 22, p. 1441-1446, 2015.
- DASBASİ, E.; YASAR, S.; GUNES, P. Treatment of focal epithelial hyperplasia with topical imiquimod. **Mucosa**, v.1, n.2, p.57-58, 2018.
- EEDY, D.J. Imiquimod: a potential role in dermatology? **British Journal of Dermatology**, v.147:1–6, 2002.
- ESQUIVEL-PEDRAZA, L.; FERNANDEZ-CHAVES, L.; SABEB-LIMA, M.; GUERRERO-RAMOS, B.A.; HERNÁNDEZ-SALAZAR, A.; MÉNDEZ-FLORES, S. Recalcitrant oral squamous cell papilloma lesions in two HIV-infected patients successfully treated with topical imiquimod. **Journal of dermatological case reports**, v. 9, n. 1, p. 19, 2015.
- GENCOGLAN, G.; INANIR, I.; SAHIN, O.; GUNDUZ, K. Imiquimod 5% cream for isolated lichen planus of the lip. **Journal of dermatological treatment**, v. 22, n. 1, p. 55-59, 2011.
- GUPTA, A.K.; CHERMAN, A.M.; TYRING, S.K. Usos virais e não virais do imiquimod: uma revisão. **J Cutan Med Surg**, v.8, n.5, p.338-52, 2004.
- HAMMERL, V; PARLAR, B.; NAVARINE, A.; GANTENHEIN, L.; VATH, H.; MUELLER, S.M. Mucosa side effects in patientes treated wiht topical imiquimod – A scoping review of the literatura. **Dermatologic**, v. 34, n.1, p.14355, 2021.
- HANNA, E; ABADI, R; ABBAS, O. Imiquimod in dermatology: an overview. **International Journal of Dermatology**, v.55, p.831–844, 2016.
- HEIKKINEN, A.K.; SUSITAIVAL, P. Severe systemic reaction to topical imiquimod. **Acta Derm Venereol**, v. 91, p.594–595, 2011.

IMBERTSON, L.M.; BEURLINE, J.M.; COUTURE, A.M. ET AL. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. **J Invest Dermatol**, v.110, p.734-9, 1998.

LEITNER C. Topical imiquimod—be aware of the unexpected. **J Am Acad Dermatol**, v.75. n.5, p.223, 2016.

LERCH, M.; MAINETTI, C.; TERZIROLI BERETTA-PICCOLI, B.; HARR, T. Current perspectives on erythema multiforme. **Clin Rev Allergy Immunol**, v.54, n.1, p.177-185, 2018.

MAXFIELD, L.; GASTON, D.; PECK, A.; HANSEN, K. Topical Imiquimod and Subsequent Erythema Multiforme. **The Journal of the American Osteopathic Association**, 2019.

MCDONALD, C.; LAVERICK, S.; FLEMING, C.J.; WHITE, S.J. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.48, p.473–476, 2010.

MILLER, R.L.; GERSTER, J.F.; OWENS, M.L. et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. **Int J Immunopharmacol**, v. 21, p.1-14, 1999.

MIMS. Informações completas do produto Aldara. North Sydney, NSW. <https://www.mims.com/malaysia/drug/info/aldara/>. Acessado em Novembro, 2023.

MONTEIRO, JSC et al. Effects of imiquimod and low-intensity laser ($\lambda 660\text{nm}$) in chemically induced oral carcinomas in hamster buccal pouch mucosa. **Lasers in medical science**, v. 28, n. 3, p. 1017-1024, 2013.

MORAIS, A.D.A.; SOUSA, G.O.; AGUIAR, V.N.P; CHAVES, F.N.; DA SILVA SAMPIERI, M.B.; OLIVEIRA, D.H.I.P. Chemical injury induced by the use of topical imiquimod: case report. **Arch Health Invest**, v.10, n.9, p.1525-1529, 2021.

MOZAFARI N. Treatment of multifocal epithelial hyperplasia with imiquimod. **Indian Journal of Dermatology, Venereology**, v.80, n.2, 2014.

ÖZBAĞÇIVAN, Ö.; İLKNUR, T.; AKARSU, S.; LEBE, B.; FETİL, E. Oral leukoplakia: Failure of topical imiquimod 5%. **Turk Arch Dermatol Venereol**, v.54, p.32-33, 2020.

PONTE, P.; SERRÃO, V.; FIADEIRO T. Focal epithelial hyperplasia (Heck's Disease) in two siblings: response to treatment with imiquimod 5% cream. **EJD**, v.20, 2010.

SAUDER, D.N. Immunomodulatory and pharmacological Properties of imiquimod. **J Am Acad Dermatol**, v. 43, p.S6-11, 2000.

SMITH, W.A; SIEGEL, D.; LYON, V.B.; HOLLAND, K.E. Psoriasiform eruption and oral ulcerations as adverse effects of topical 5% imiquimod treatment in children: a report of four cases. **Pediatric Dermatology**, v. 30, n. 6, p.157–e160, 2013.

SPENNY ML, WALFORD J, WERCHNIAK AE, BELTRANI V, BRENNICK JB, STORM CA, et al. Lentigo maligna (melanoma in situ) treated with imiquimod cream 5%: 12 case reports. **Cutis**, v.79, p.149–52, 2007.

SPIETH, K.; KOVACS, A.; WOLTER, M.; BUG, R.; KAUFMANN, R.; GILLE, J. Topical imiquimod: effectiveness in intraepithelial melanoma of oral mucosa. **Lancet Oncol**, v.7, p.1036-7, 2006.

STANLEY, M.A. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. **Clin Exp Dermatol**, v.27, p.571-77, 2002.

SUZUKI, H.; WANG, B.; SHIVJI, G.M. ET AL. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. **J Invest Dermatol**, v.114, p.135–41, 2000.

TEDMAN, A.; MALLA, U.; VASANTHAKUMAR, L.; BUZACOTT, K; BANNEY, L. Stevens-Johnson syndrome due to topical imiquimod 5%. **Australian Journal of General Practice**, v.49, n.10, p.662-664, 2020.

TOMANI, M.A.; IMBERTSON, L.M.; STANCZAK, T.L. ET AL. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. **Cell Immunol**, v.203, p.55-65, 2000.

WENZEL K.; SAKA. B.; ZIMMERMANN, R.; GUNDLACH, K.K.H.; BARTEN, M.; GROSS, G. Malignant conversion of florid oral and labial papillomatosis during topical immunotherapy with imiquimod. **Medical microbiology and immunology**, v. 192, n. 3, p. 161-164, 2003.

WESTER, A.; EYLER, J.T.; SWAN, J.W. Topical imiquimod for the palliative treatment of recurrent oral squamous cell carcinoma. **JAAD Case Reports**, v.3, n.4, p.329:331, 2017.

YASAR, S.; TULIN, A.M.; SERDAR, Z.A.; GOKTAY, F.; ASLAN, C. Treatment of Focal Epithelial Hyperplasia with Topical Imiquimod: Report of Three Cases. **Pediatric Dermatology**, v.26, n.4, p.465–468, 2009.

ANEXOS

ANEXO: REGIME INTERNO

CAPÍTULO V

DA DEFESA E DO PRODUTO FINAL

Art. 43 Para o processo de defesa do produto final, o discente deverá entregar formulário assinado por seu orientador ao colegiado do PPGCS, contendo a data, o local, o título do trabalho, resumo do trabalho e o nome componentes da banca examinadora. Ademais, deve entregar o comprovante de submissão do artigo científico em revista científica com Qualis CAPES mínimo B1 na área da Medicina II e ata de aprovação no exame de qualificação. Para a defesa de dissertação, os pós-graduandos devem ter concluído todos os créditos. O estudante deverá entregar diretamente aos membros da banca as cópias impressas dos trabalhos, respeitando o prazo entre 30 e 15 dias antes da defesa de dissertação.

NORMAS DE SUBMISSÃO DE ARTIGOS CIENTÍFICOS À *JOURNAL OF ORAL PATHOLOGY & MEDICINE*

1. SUBMISSION

New submissions should be made via the Research Exchange submission portal <https://wiley.atyponrex.com/journal/JOP>. Should your manuscript proceed to the revision stage, you will be directed to make your revisions via the same submission portal. You may check the status of your submission at anytime by logging on to [submission.wiley.com](https://www.wiley.com) and clicking the “My Submissions” button. For technical help with the submission system, please review our FAQs or contact submissionhelp@wiley.com.

Free format submission

Journal of Oral Pathology & Medicine now offers Free Format submission for a simplified and streamlined submission process.

Before you submit, you will need:

- Your manuscript: this should be an editable file including text, figures, and tables, or separate files—whichever you prefer. All required sections should be contained in your manuscript, including abstract, introduction, methods, results, and conclusions. Figures and tables should have legends. Figures should be uploaded in the highest resolution possible. References may be submitted in any style or format, as long as it is consistent throughout the manuscript. Supporting information should be submitted in separate files. If the manuscript, figures or tables are difficult for you to read, they will also be difficult for the editors and reviewers, and the editorial office will send it back to you for revision. Your manuscript may also be sent back to you for revision if the quality of English language is poor. · An ORCID ID, freely available at <https://orcid.org>. (Why is this important? Your article, if accepted and published, will be attached to your ORCID profile. Institutions and funders are increasingly requiring authors to have ORCID IDs.
- The title page of the manuscript, including:
 - Your co-author details, including affiliation and email address. (Why is this important? We need to keep all co-authors informed of the outcome of the peer review process.)
 - Statements relating to our ethics and integrity policies, which may include any of the following (Why are these important? We need to uphold rigorous ethical standards for the research we consider for publication):
 - data availability statement
 - funding statement
 - conflict of interest disclosure
 - ethics approval statement
 - patient consent statement
 - permission to reproduce material from other sources
 - clinical trial registration

Data protection

By submitting a manuscript to or reviewing for this publication, your name, email address, and affiliation, and other contact details the publication might require, will be used for the regular operations of the publication, including, when necessary, sharing with the publisher (Wiley) and partners for production and publication. The publication and the publisher recognize the importance of protecting the personal information collected from users in the operation of these services, and have practices in place to ensure that steps are taken to maintain the security, integrity, and privacy of the personal data collected and processed. You can learn more at <https://authorservices.wiley.com/statements/data-protection-policy.html>.

Preprint policy

[Please find the Wiley preprint policy here.](#)

This journal accepts articles previously published on preprint servers.

Journal of Oral Pathology & Medicine will consider for review articles previously available as preprints. Authors may also post the submitted version of a manuscript to a preprint server at any time. Authors are requested to update any pre-publication versions with a link to the final published article.

For help with submissions, please contact: JOPM.office@wiley.com

2. AIMS AND SCOPE

Journal of Oral Pathology & Medicine publishes manuscripts of high scientific quality representing original clinical, diagnostic or experimental work in oral pathology and oral medicine. The journal does not usually consider papers on periodontal or related diseases. Papers advancing the science or practice of these disciplines will be welcomed, especially those which bring new knowledge and observations from the application of techniques within the spheres of light and electron microscopy, tissue and organ culture, immunology, histochemistry, immunocytochemistry and molecular biology.

Review papers on topical and relevant subjects will receive a high priority and articles requiring rapid publication because of their significance and timeliness will be included as brief reports not exceeding three printed pages.

All submitted manuscripts falling within the overall scope of the Journal will be assessed by suitably qualified reviewers, but manuscripts in an incorrect format will be returned to the author without review.

3. MANUSCRIPT CATEGORIES AND REQUIREMENTS

i. Original Research Articles

Journal of Oral Pathology & Medicine welcomes Original Research Articles of high scientific quality representing original clinical, diagnostic or experimental work in oral pathology and oral medicine. Papers advancing the science or practice of these disciplines will be welcomed, especially those which bring new knowledge and observations from the application of techniques within the spheres of light and electron microscopy, tissue and organ culture, immunology, histochemistry, immunocytochemistry and molecular biology.

Word limit: 3,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum; must be structured, under the sub-headings: Background, Methods, Results, Conclusion. Should not contain abbreviations.

References: Maximum of 30 references.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and/or tables.

Main Text Structure: should be divided into introduction, material and methods, results and discussion:

- **Introduction:** should clearly state the purpose of the article. Give only strictly pertinent references. Exhaustive literature reviews are inappropriate.
- **Materials and Methods:** must contain sufficient detail such that, in combination with the references cited, all clinical trials and experiments reported can be fully reproduced. As a condition of publication, authors are required to make materials and methods used freely available to academic researchers for their own use. This may for example include antibodies etc. Other supporting data sets must be made available on the publication date from the authors directly. Please see the [Editorial Policies and Ethical Considerations](#) section for requirements related to Clinical Trials, Experimental Subjects and Suppliers.
- **Results:** Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Do not repeat in the text all the data in the tables, illustrations, or both: emphasize or summarize only important observations.
- **Discussion:** Emphasize the new and important aspects of the study and conclusions that follow from them. Do not repeat in detail data given in the Results section. Include in the Discussion the implications of the findings and their limitations and relate the observations to other relevant studies.

ii. Review Articles

Journal of Oral Pathology & Medicine commissions review articles and also welcomes uninvited reviews. Reviews are subject to peer-review.

Word limit: 3,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum. Should not contain abbreviations. Please choose headings appropriate for the article.

References: Maximum of 50 references.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and/or tables.

Main Text must comprise an introduction and a running text structured in a suitable way according to the subject treated. A final section with conclusions may be added.

Data Availability Statement will not be necessary.

iii. Systematic Reviews

A systematic review is a comprehensive high-level summary of primary research on a specific research question that attempts to identify, select, synthesise and appraise all (high-quality) evidence relevant to that question. A meta-analysis uses statistical methods to quantitatively evaluate pooled data from single studies. Many pathological reviews are likely not to have sufficient data on clinical outcomes to warrant a meta-analysis.

While the content of a systematic review will be partly determined by the topic and evidence, as a minimum the review should:

- Clearly state the purpose of the review
- Determine inclusion and exclusion criteria to generate a PRISMA flowchart that includes identification of studies, screening, eligibility and inclusion data (See Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al, The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700)
- Determine the primary end point of the review ie. acceptance or rejection of the null hypothesis
- Clearly describe the search methodology [databases (preferably more than one), search terms]

- Describe the process of data extraction
- Undertake statistical assimilation if appropriate
- Evaluate the quality and/or risk of bias of the studies included preferably using a standard assessment tool (See Guyatt, GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-926
- Provide recommendations for future researches

Word limit: 3,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum. Should not contain abbreviations. Please choose headings appropriate for the article.

References: Maximum of 50 references.

Figures/Tables: Total of no more than 6 figures and/or tables.

Main Text must comprise an introduction and a running text structured in a suitable way according to the subject treated. A final section with conclusions may be added.

Systematic reviews must be registered in the [PROSPERO](#) (International Prospective Register of Systematic Reviews) database and the registration number provided in the text.

Data Availability Statement will not be necessary.

iv. Brief Reports

Original research material requiring rapid publication because of their significance and timeliness will be included as Brief Reports.

Word limit: 1,000 words maximum, excluding abstract and references.

Abstract: 250 words maximum. Should not contain abbreviations. Please choose headings appropriate for the article.

References: Maximum of 10 references.

Figures/Tables: Total of no more than 3 figures and tables.

v. Letters to the Editor

Letters, if of broad interest, are encouraged. Letters should not be confused with Brief Reports. Letters may deal with material in papers published in *Journal of Oral Pathology & Medicine* or they may raise new issues, but should have important implications.

Word limit: 750 words maximum, excluding abstract and references.

References: Maximum of 5 references.

Figures/Tables: Total of no more than one figure and table.

Case Reports: Please note that *Journal of Oral Pathology & Medicine* no longer accepts submissions of case reports. The journal also does not accept case reports with an extensive literature review.

4. PREPARING THE SUBMISSION

Cover Letters

Cover letters are not mandatory; however, they may be supplied at the author's discretion.

Parts of the Manuscript

The manuscript should be submitted in separate files: main text file; figures.

Main Text File

Manuscripts can be uploaded either as a single document (containing the main text, tables and figures), or with figures and tables provided as separate files. Should your manuscript reach revision stage, figures and tables must be provided as separate files. The main manuscript file can be submitted in Microsoft Word (.doc or .docx) format.

The text file should be presented in the following order:

Your main document file should include:

1. A short informative title containing the major key words. The title should not contain abbreviations
2. The full names of the authors with institutional affiliations where the work was conducted, with a footnote for the author's present address if different from where the work was conducted;
3. Acknowledgments;
4. Abstract structured (intro/methods/results/conclusion) or unstructured
5. Up to seven keywords;
6. Main body: formatted as introduction, materials & methods, results, discussion, conclusion
7. References;
8. Tables (each table complete with title and footnotes);
9. Figures: Figure legends must be added beneath each individual image during upload AND as a complete list in the text.

Authorship

Please refer to the journal's authorship policy the [Editorial Policies and Ethical Considerations section](#) for details on eligibility for author listing.

Acknowledgments

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section. Financial and material support should also be mentioned. Thanks to anonymous reviewers are not appropriate.

Conflict of Interest Statement

Authors will be asked to provide a conflict of interest statement during the submission process. For details on what to include in this section, see the section 'Conflict of Interest' in the [Editorial Policies and Ethical Considerations section](#) below. Submitting authors should ensure they liaise with all co-authors to confirm agreement with the final statement.

Abstract

Abstracts and keywords are required for some manuscript types. For details on manuscript types that require abstracts, please refer to the 'Manuscript Types and Criteria' section.

Keywords

Please provide 2-5 keywords. Authors are encouraged to choose keywords from those recommended by the US National Library of Medicine's Medical Subject Headings (MeSH) browser list at www.nlm.nih.gov/mesh.

References

All references should be numbered consecutively in order of appearance and should be as complete as possible. In text citations should cite references in consecutive order using Arabic superscript numerals. For more information about AMA reference style please consult the [AMA Manual of Style](#)

Sample references follow:

Journal *article*

1. King VM, Armstrong DM, Apps R, Trott JR. Numerical aspects of pontine, lateral reticular, and inferior olivary projections to two paravermal cortical zones of the cat cerebellum. *J Comp Neurol* 1998;390:537-551.

Book

2. Voet D, Voet JG. *Biochemistry*. New York: John Wiley & Sons; 1990. 1223 p.

Internet

document

3. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2003*. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2003PWSecured.pdf> Accessed March 3, 2003

Tables

Tables should be self-contained and complement, not duplicate, information contained in the text. They should be supplied as editable files, not pasted as images. Legends should be concise but comprehensive – the table, legend, and footnotes must be understandable without reference to the text. All abbreviations must be defined in footnotes. Footnote symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM should be identified in the headings.

Figure Legends

Legends should be concise but comprehensive – the figure and its legend must be understandable without reference to the text. Include definitions of any symbols used and define/explain all abbreviations and units of measurement.

Figures

Although authors are encouraged to send the highest-quality figures possible, for peer-review purposes, a wide variety of formats, sizes, and resolutions are accepted.

[Click here](#) for the basic figure requirements for figures submitted with manuscripts for initial peer review, as well as the more detailed post-acceptance figure requirements.

Color Figures. Figures submitted in color may be reproduced in colour online free of charge. Please note, however, that it is preferable that line figures (e.g. graphs and charts) are supplied in black and white so that they are legible if printed by a reader in black and white.

Reproduction of Copyright Material

If excerpts from copyrighted works owned by third parties are included, credit must be shown in the contribution. It is the author's responsibility to also obtain written permission for reproduction from the copyright owners. For more information visit Wiley's [Copyright Terms & Conditions FAQ](#) at http://exchanges.wiley.com/authors/faqs---copyright-terms--conditions_301.html

Data Citation

Please review [Wiley's data citation policy here](#).

Additional Files

Appendices

Appendices will be published after the references. For submission they should be supplied as separate files but referred to in the text.

Supporting Information

Supporting information is information that is not essential to the article, but provides greater depth and background. It is hosted online and appears without editing or typesetting. It may include tables, figures, videos, datasets, etc.

[Click here](#) for Wiley's FAQs on supporting information.

Note: if data, scripts, or other artefacts used to generate the analyses presented in the paper are available via a publicly available data repository, authors should include a reference to the location of the material within their paper.

General Style Points

The following points provide general advice on formatting and style.

- **Abbreviations:** In general, terms should not be abbreviated unless they are used repeatedly and the abbreviation is helpful to the reader. Initially, use the word in full, followed by the abbreviation in parentheses. Thereafter use the abbreviation only. Use only standard abbreviations. Useful is *Baren DN, ed. Units, symbols, and abbreviations. A guide for biological and medical editors and authors. 4. ed. London: Royal Society of Medicine.*
- **Units of measurement:** Measurements should be given in SI or SI-derived units. Visit the [Bureau International des Poids et Mesures \(BIPM\) website](#) for more information about SI units.
- Use no roman numerals in the text.
- In decimals, a decimal point, and not a comma, will be used.

Wiley Author Resources

Manuscript Preparation Tips: Wiley has a range of resources for authors preparing manuscripts for submission available [here](#). In particular, authors may benefit from referring to Wiley's best practice tips on [Writing for Search Engine Optimization](#).

Article Preparation Support: [Wiley Editing Services](#) offers expert help with English Language Editing, as well as translation, manuscript formatting, figure illustration, figure formatting, and graphical abstract design – so you can submit your manuscript with confidence.

Also, check out our resources for [Preparing Your Article](#) for general guidance about writing and preparing your manuscript.

Guidelines for Cover Submissions: If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please follow these [general guidelines](#).

5. EDITORIAL POLICIES AND ETHICAL CONSIDERATIONS

Peer Review and Acceptance

The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to journal readership. Manuscripts are single-anonymised or transparent peer reviewed, depending on the choice of the authors. Papers will only be sent to review if the Editor-in-Chief determines that the paper meets the appropriate quality and relevance requirements.

Wiley's policy on the confidentiality of the review process is [available here](#).

Transparent Peer Review

This journal supports [Peer Review Transparency](#). You have the choice to opt-out during the submission process. By submitting to this journal, you agree that the reviewer reports, their responses, and the editor's decision letter will be linked from the published article to where they appear on [Web of Science](#) in the case that the article is accepted. Reviewers can choose to remain anonymous unless they would like to sign their report.

Appeal and Complaints

Authors may appeal an editorial decision if they feel that the decision to reject was based on either a significant misunderstanding of a core aspect of the manuscript, a failure to understand how the manuscript advances the literature or concerns regarding the manuscript-handling process. Differences in opinion regarding the novelty or significance of the reported findings are not considered as grounds for appeal. To raise an appeal, please contact the journal by email, quoting your manuscript ID number and explaining your rationale for the appeal. The editor's decision following an appeal consideration is final.

To raise a complaint regarding editorial staff, policy or process please contact the journal in the first instance. If you believe further support outside the journal's management is necessary, please refer to [Wiley's Best Practice Guidelines on Research Integrity and Publishing Ethics](#).

Human Studies and Subjects

For manuscripts reporting medical studies that involve human participants, a statement identifying the ethics committee that approved the study and confirmation that the study conforms to recognized standards is required, for example: [Declaration of Helsinki](#); [US Federal Policy for the Protection of Human Subjects](#); or [European Medicines Agency Guidelines for Good Clinical Practice](#). It should also state clearly in the text that all persons gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

Patient anonymity should be preserved. When detailed descriptions, photographs, or videos of faces or identifiable body parts are used that may allow identification, authors should obtain the individual's free prior informed consent. Authors do not need to provide a copy of the consent form to the publisher; however, in signing the author license to publish, authors are required to confirm that consent has been obtained. Wiley has a [standard patient consent form](#) available for use. Where photographs are used they need to be cropped sufficiently to prevent human subjects being recognized; black eye bars should not be used as they do not sufficiently protect an individual's identity).

Animal Studies

A statement indicating that the protocol and procedures employed were ethically reviewed and approved, as well as the name of the body giving approval, must be included in the Methods section of the manuscript. Authors are encouraged to adhere to animal research reporting standards, for example the [ARRIVE guidelines](#) for reporting study design and statistical analysis; experimental procedures; experimental animals and housing and husbandry. Authors should also state whether experiments were performed in accordance with relevant institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals:

- US authors should cite compliance with the [US National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#), the [US Public Health Service's Policy on Humane Care and Use of Laboratory Animals](#), and [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#).
- UK authors should conform to UK legislation under the [Animals \(Scientific Procedures\) Act 1986 Amendment Regulations \(SI 2012/3039\)](#).
- European authors outside the UK should conform to [Directive 2010/63/EU](#).

Suppliers

Suppliers of materials should be named and their location (town, state/county, country) included.

Clinical Trial Registration

The journal requires that clinical trials are prospectively registered in a publicly accessible database and clinical trial registration numbers should be included in all papers that report their results. Authors are asked to include the name of the trial register and the clinical trial registration number at the end of the abstract. If the trial is not registered, or was registered retrospectively, the reasons for this should be explained.

Research Reporting Guidelines

Accurate and complete reporting enables readers to fully appraise research, replicate it, and use it. Authors are encouraged to adhere to recognised research reporting standards. The EQUATOR Network collects more than 370 reporting guidelines for many study types, including for:

- [Randomised trials](#) : [CONSORT](#)
Clinical trials should be reported using the CONSORT guidelines available at www.consort-statement.org. A [CONSORT checklist](#) should also be included in the submission material.
- [Observational studies](#) : [STROBE](#)
- [Systematic reviews](#) : [PRISMA](#) or [PROSPERO](#)
Systematic reviews must be registered in the PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) database and the registration number provided in the text.
- [Case reports](#) : [CARE](#)
- [Qualitative research](#) : [SRQR](#)
- [Diagnostic / prognostic studies](#) : [STARD](#)
- [Quality improvement studies](#) : [SQUIRE](#)
- [Economic evaluations](#) : [CHEERS](#)
- [Animal pre-clinical studies](#) : [ARRIVE](#)
- [Study protocols](#) : [SPIRIT](#)
- [Clinical practice guidelines](#) : [AGREE](#)

We also encourage authors to refer to and follow guidelines from:

- [Future of Research Communications and e-Scholarship \(FORCE11\)](#)
- [National Research Council's Institute for Laboratory Animal Research guidelines](#)
- [The Gold Standard Publication Checklist from Hooijmans and colleagues](#)
- [Minimum Information Guidelines from Diverse Bioscience Communities \(MIBBI\) website](#)
- [FAIRsharing website](#)

Conflict of Interest

The journal requires that all authors disclose any potential sources of conflict of interest. Any interest or relationship, financial or otherwise that might be perceived as influencing an author's objectivity is considered a potential source of conflict of interest. These must be disclosed when directly relevant or directly related to the work that the authors describe in their manuscript. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership of a company board of directors, membership of an advisory board or committee for a company, and consultancy for or receipt of speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not preclude publication. If the authors have no conflict of interest to declare, they must also state this at submission. It is the responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively to disclose with the submission ALL pertinent commercial and other relationships.

The above policies are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>). It is the responsibility of the corresponding author to have all authors of a manuscript fill out a conflict of interest disclosure form, and to upload all forms together with the manuscript on submission. The disclosure statement should be included under Acknowledgements. Please find the form below:

[Conflict of Interest Disclosure Form](#)

The form above does not display correctly in the browsers. If you see an error message starting with "Please wait...", we recommend that you download the file to your computer. Saving a local copy on your computer should allow the form to work properly.

Funding

Authors should list all funding sources in the Acknowledgments section. Authors are responsible for the accuracy of their funder designation. If in doubt, please check the Open Funder Registry for the correct nomenclature: <https://www.crossref.org/services/funder-registry/>

Authorship

The list of authors should accurately illustrate who contributed to the work and how. All those listed as authors should qualify for authorship according to the following criteria:

1. Have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; and
2. Been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; and
3. Given final approval of the version to be published. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content; and

4. Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Contributions from anyone who does not meet the criteria for authorship should be listed, with permission from the contributor, in an Acknowledgments section (for example, to recognize contributions from people who provided technical help, collation of data, writing assistance, acquisition of funding, or a department chairperson who provided general support). Prior to submitting the article all authors should agree on the order in which their names will be listed in the manuscript.

Additional Authorship Options. Joint first or senior authorship: In the case of joint first authorship, a footnote should be added to the author listing, e.g. ‘X and Y should be considered joint first author’ or ‘X and Y should be considered joint senior author.’

Data Sharing and Data Accessibility

Journal of Oral Pathology & Medicine expects that data supporting the results in the paper will be archived in an appropriate public repository. Authors are required to provide a data availability statement to describe the availability or the absence of shared data. When data have been shared, authors are required to include in their data availability statement a link to the repository they have used, and to cite the data they have shared. Whenever possible the scripts and other artefacts used to generate the analyses presented in the paper should also be publicly archived. If sharing data compromises ethical standards or legal requirements then authors are not expected to share it.

See the [Standard Templates for Author Use](#) to select an appropriate data availability statement for your dataset.

Publication Ethics

This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#). Note this journal uses iThenticate’s CrossCheck software to detect instances of overlapping and similar text in submitted manuscripts. Read Wiley’s Top 10 Publishing Ethics Tips for Authors [here](#). Wiley’s Publication Ethics Guidelines can be found [here](#).

ORCID

As part of the journal’s commitment to supporting authors at every step of the publishing process, the journal requires the submitting author (only) to provide an ORCID iD when submitting a manuscript. This takes around 2 minutes to complete. [Find more information here](#).

6. AUTHOR LICENSING

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author will receive an email prompting them to log in to Author Services, where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be required to complete a copyright license agreement on behalf of all authors of the paper.

Authors may choose to publish under the terms of the journal’s standard copyright agreement, or [Open Access](#) under the terms of a Creative Commons License.

General information regarding licensing and copyright is available [here](#). To review the Creative Commons License options offered under Open Access, please [click here](#). (Note

that certain funders mandate that a particular type of CC license has to be used; to check this please click [here](#).)

Self-Archiving definitions and policies. Note that the journal's standard copyright agreement allows for self-archiving of different versions of the article under specific conditions. Please [click here](#) for more detailed information about self-archiving definitions and policies.

Open Access fees: If you choose to publish using Open Access you will be charged a fee. A list of Article Publication Charges for Wiley journals is available [here](#).

Funder Open Access: Please click [here](#) for more information on Wiley's compliance with specific Funder Open Access Policies.

7. PUBLICATION PROCESS AFTER ACCEPTANCE

Accepted article received in production

When an accepted article is received by Wiley's production team, the corresponding author will receive an email asking them to login or register with [Wiley Author Services](#). The author will be asked to sign a publication license at this point.

Proofs

Once the paper is typeset, the author will receive an email notification with full instructions on how to provide proof corrections.

Please note that the author is responsible for all statements made in their work, including changes made during the editorial process – authors should check proofs carefully. Note that proofs should be returned within 48 hours from receipt of first proof.

Publication Charges

Page Charges. Articles exceeding 8 published pages are subject to a charge of USD 163 per additional page. One published page amounts approximately to 5,500 characters. In case an article exceeds 8 pages including references the author will be invoiced after publication.

Early View

The journal offers rapid speed to publication via Wiley's Early View service. [Early View](#) (Online Version of Record) articles are published on Wiley Online Library before inclusion in an issue. Note there may be a delay after corrections are received before the article appears online, as Editors also need to review proofs. Once the article is published on Early View, no further changes to the article are possible. The Early View article is fully citable and carries an online publication date and DOI for citations.

8. POST PUBLICATION

Access and sharing

When the article is published online:

- The author receives an email alert (if requested).
- The link to the published article can be shared through social media.