UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA ODONTOLÓGICA/ ESTOMATOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

ESTRATÉGIAS AVANÇADAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO BUCAL: EVIDÊNCIAS ATUAIS E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE TACROLIMUS NANOENCAPSULADO

Erick Souza Pedraça

Porto Alegre
2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
DOUTORADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA / ESTOMATOLOGIA

ERICK SOUZA PEDRAÇA

ESTRATÉGIAS AVANÇADAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO BUCAL: EVIDÊNCIAS ATUAIS E ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE TACROLIMUS NANOENCAPSULADO

Linha de pesquisa: Diagnóstico de Afecções Buco-Faciais

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito à obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra**.** Fernanda Visioli
Co-Orientadora: Profa. Dra. Luiza Abrahão Frank

Porto Alegre
2026

EPÍGRAFE

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida, por Sua infinita bondade e pelas inúmeras bênçãos concedidas ao longo da minha caminhada. Sem Sua graça e providência, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Sandra e José, minha eterna gratidão pelo amor incondicional, pelos ensinamentos, pelos valores transmitidos e pelo apoio constante. Nunca terei como agradecer tudo o que fizeram por mim. Aos meus irmãos, Ewerton e Abel, e a toda minha família, agradeço pelo carinho, incentivo e por sempre acreditarem em mim.

À minha amada esposa, deixo um agradecimento especial. Este sonho sempre foi nosso. E só se tornou possível graças a tua dedicação e companheirismo. Juntos enfrentamos desafios, fizemos escolhas corajosas, construímos novos caminhos e cultivamos sonhos que continuam a nos inspirar. Obrigado por seu amor, companheirismo, dedicação e apoio incondicional. Você tornou esta caminhada mais leve e significativa. Te amo muito minha vida!

Ao nosso querido e amado Oli, uma das maiores bênçãos de nossas vidas, agradeço por trazer ainda mais sentido, alegria e propósito à nossa vida. Você é a tradução do que é o amor. Meu sorriso diário. Minha luz e sentido pra seguir. Te amo infinito OliBear!

Aos meus amigos de infância, da graduação, da pós-graduação e de todas as fases da vida, minha sincera gratidão. Fui privilegiado por encontrar pessoas extraordinárias ao longo do caminho. Seria impossível citar todos os nomes que marcaram minha história, mas saibam que cada amizade, cada gesto de apoio e cada momento compartilhado contribuíram para que eu chegasse até aqui.

Aos meus amigos, parceiros, irmãos e irmãs que tive a honra de encontrar, especialmente ao grupo "Visiólicos", meu muito obrigado. Vocês tornaram esta jornada muito mais leve, divertida e significativa. Foram momentos de aprendizado, dedicação, crescimento e amizade verdadeira. Conheci pessoas extremamente competentes, generosas e inspiradoras, que me acolheram de forma singular durante esse período tão especial da pós-graduação. Em especial, agradeço a Rita, Victor Palma, Nati, Luiza, Bru, Deise, Ana Toebe, Ana Carolina, Carol Scariot, Amanda, Igor, Ju, Douglas, Dudu, Gui, Léo, Arthur, Diego e Mari. Cada um de vocês deixou marcas na minha história. Aprendi muito, muito mesmo, com todos vocês. Obrigado pelas risadas, pelos conselhos, pelo companheirismo e pela amizade sincera. Vocês são

incríveis! Impossível não amar! This is the Future! E àqueles que não consigo citar nominalmente, mas que sabem da importância que tiveram e continuam tendo em minha vida, deixo também meu mais sincero agradecimento. My friends, vocês fazem parte desta conquista e da minha vida sempre.

Agradeço também aos companheiros e amigos do Elos, que me proporcionaram inúmeras oportunidades de aprendizado, crescimento e convivência. Sempre fui recebido com carinho, respeito e generosidade por todos vocês. Começo agradecendo à querida Amandinha Farias, grande amiga e parceira de tantas jornadas. Estendo minha gratidão a todos os nossos Laser Friends: Alana, Liliana, Lauren, Ju Breda, Alini, Djeny, Pedro, Laysla, Lê, Rê, Daiana e Ana Rita. Muito obrigado por cada momento compartilhado, pelas trocas de conhecimento, pelo apoio constante e pela amizade construída ao longo desses anos. A todos que fizeram e fazem parte deste capítulo tão especial chamado Elos, minha eterna gratidão.

Um agradecimento mais que especial à minha grande amiga, parceira, incentivadora, orientadora e, em muitos momentos, uma verdadeira mãe acadêmica: Fernanda Visioli. Não tenho, e talvez jamais tenha, palavras suficientes para agradecer tudo o que fez por mim. Obrigado por acreditar, incentivar, orientar e inspirar diariamente tantas pessoas, como eu. Sua generosidade, empatia, sensibilidade e capacidade de acolher fazem de você uma pessoa incrível. Seu coração nobre e sua dedicação aos alunos são verdadeiramente inspiradores. Tenho imenso orgulho de ter sido seu orientado e plena convicção de que não seria o profissional, pesquisador e ser humano que sou hoje sem sua parceria, confiança e dedicação ímpares. Saiba que sua dedicação transforma vidas diariamente. Minha eterna gratidão, admiração e carinho. Te amo muito Fer!

Um agradecimento especial à minha coorientadora Professora Luiza Frank por todo apoio e incentivo durante os trabalhos que tive a honra de colaborar. Sempre foi uma pessoa singular, de sorriso alegre, muito parceira e que estava sempre disposta a me ensinar. Foi um privilégio fazer parte nessa jornada. Agradeço também a todo o grupo NTNano, em especial a Duda e também a todos que sempre foram parceiros incríveis, receptivos e carinhosos conosco. Muito obrigado por tudo.

Agradeço também ao Professor Marco e à Professora Manoela, pessoas iluminadas e extraordinárias que tive e continuo tendo, o privilégio de conviver. Vocês são exemplos de humanidade, competência, generosidade e dedicação. São profissionais que fazem a diferença na vida de inúmeros alunos, pacientes e colegas.

Saibam que foram fundamentais em minha trajetória e que acolheram não apenas a mim, mas também minha família, sempre com carinho, respeito e afeto. Eu, minha esposa e, especialmente, nosso pequeno Oli, guardaremos para sempre essa gratidão em nossos corações. Muito obrigado por tudo. Tenho um carinho enorme por vocês.

A todos os professores da Patologia e da Estomatologia com quem tive a oportunidade de aprender e conviver, meu sincero agradecimento. Em especial, aos professores Pantelis Rados, Márcia Geiger, Laura Campos, Natália Daroit, Marcelo Lamers, Isadora Flores, Vinícius Carrard, Marco Martins, Manoela Martins e Fernanda Visioli. Muito obrigado pelos ensinamentos, pela paciência, pelo exemplo profissional e humano e por serem inspiração para tantas gerações de alunos, incluindo eu.

Agradeço também ao Serviço de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e ao CPC, que fizeram parte fundamental desta trajetória científica e acadêmica. Foram ambientes de aprendizado extraordinário, marcados por acolhimento, profissionalismo e generosidade. Minha gratidão a todos os técnicos de enfermagem, profissionais administrativos, residentes, cirurgiões-dentistas, professores e colaboradores com quem tive o privilégio de conviver. Cada troca de experiência contribuiu para meu crescimento pessoal e profissional. Em especial, agradeço aos professores Marco, Vinícius, Juliana Romanini, Regina, Camila, Guilherme, Felipe, Priscila e Mário.

Agradeço também aos residentes da Estomatologia do HCPA, que sempre me receberam com enorme carinho e generosidade: Gi, Thiago, Joana, Léo, Luan, Jéssica, Cláudia, Liliana, Ana Sofia, Ana Toebe, Júlia Leão, Ju Montalvão, Luiza Menti, Daniel, Julia Decker, Ju, Mari, Amanda Figueiredo, Izabel Poisl e tantos outros que contribuíram para minha formação e para a Estomatologia contemporânea.

Minha gratidão à Faculdade de Odontologia, aos seus servidores técnicos e administrativos, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e à CAPES pelo apoio institucional e pela bolsa de estudos que possibilitou a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, por alguma falha da memória ou limitação destas páginas, não foram aqui mencionados nominalmente, mas que contribuíram de alguma forma para esta caminhada. Tenham certeza de que cada gesto de apoio, incentivo, amizade e carinho foi importante e jamais será esquecido.

Ao concluir esta etapa, percebo que minha gratidão é muito maior do que qualquer palavra que eu possa escrever. Nenhum agradecimento seria capaz de traduzir completamente a importância de cada pessoa que fez parte desta trajetória. Meu eterno muito obrigado a todos.

RESUMO

Introdução: O líquen plano bucal (LPB) é uma doença inflamatória crônica imunomediada caracterizada por períodos de remissão e exacerbação, frequentemente associada à dor, desconforto funcional e comprometimento da qualidade de vida. Embora o tacrolimus tópico seja uma alternativa eficaz para casos sintomáticos e refratários, limitações relacionadas à retenção do fármaco na mucosa oral, à lavagem salivar e à necessidade de aplicações repetidas podem comprometer sua eficácia clínica. Nesse contexto, sistemas inovadores de liberação de fármacos, especialmente aqueles baseados em nanotecnologia e mucoadesividade, têm sido propostos para otimizar a biodisponibilidade local e prolongar o efeito terapêutico. **Objetivo:** Revisar criticamente as evidências disponíveis sobre novas tecnologias de entrega de fármacos para o tratamento do LPB e avaliar a eficácia clínica e a segurança de uma formulação de tacrolimus 0,08% nanoencapsulado em spray em comparação ao tacrolimus 0,1% livre em pomada comercial. **Métodos:** Inicialmente, foi conduzida uma revisão de escopo conforme as recomendações do PRISMA-ScR. As buscas foram realizadas nas bases PubMed, Scopus, EMBASE e Web of Science, incluindo estudos clínicos que investigaram novas terapias ou sistemas inovadores de entrega de fármacos para LPB. Posteriormente, foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado e de grupos paralelos, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB erosivo, ulcerativo ou atrófico sintomático. Os participantes foram alocados para tratamento com tacrolimus 0,08% nanoencapsulado em spray ou tacrolimus 0,1% em pomada durante quatro semanas. As avaliações foram realizadas no baseline, aos 14 e 28 dias de tratamento e após um e dois meses de acompanhamento. Os desfechos incluíram intensidade da dor (EVA), gravidade clínica das lesões (Thongprasom e Piboonniyom), qualidade de vida relacionada à saúde bucal, ansiedade, satisfação com o tratamento, eventos adversos e níveis séricos de tacrolimus. **Resultados:** A revisão de escopo identificou 681 registros, dos quais 20 estudos preencheram os critérios de elegibilidade. Os principais sistemas investigados foram formulações mucoadesivas, filmes, comprimidos, patches e sistemas nanoestruturados, que demonstraram melhora clínica, redução da dor e perfil de segurança favorável. No ensaio clínico, ambos os tratamentos promoveram melhora significativa dos parâmetros clínicos e sintomatológicos. Entretanto, o grupo tratado com tacrolimus nanoencapsulado apresentou redução mais rápida da dor nas primeiras duas semanas de tratamento e melhor manutenção da resposta clínica durante o período pós-tratamento, evidenciada por menores escores clínicos nos acompanhamentos subsequentes. Os níveis séricos de tacrolimus permaneceram muito abaixo das concentrações associadas à imunossupressão sistêmica, e os eventos adversos observados foram predominantemente leves e transitórios. **Conclusão:** Os achados da revisão de

escopo e do ensaio clínico demonstram que sistemas inovadores de entrega de fármacos representam uma estratégia promissora para superar limitações das terapias tópicas convencionais no LPB. O tacrolimus 0,08% nanoencapsulado em spray mostrou-se eficaz e seguro, promovendo alívio mais rápido da sintomatologia e maior estabilidade clínica após a suspensão do tratamento, mesmo utilizando menor concentração de princípio ativo. Esses resultados reforçam o potencial da associação entre nanotecnologia, mucoadesividade e liberação controlada como uma abordagem inovadora para o manejo de doenças inflamatórias crônicas da mucosa oral.

Palavras-chave: Líquen plano bucal; Tacrolimus; Nanotecnologia; Nanoencapsulação; Sistemas de liberação de fármacos; Mucoadesão; Ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is a chronic immune-mediated inflammatory disease characterized by periods of remission and exacerbation, frequently associated with pain, functional impairment, and reduced quality of life. Although topical tacrolimus is considered an effective therapeutic option for symptomatic and refractory cases, limitations related to drug retention on the oral mucosa, salivary clearance, and the need for repeated applications may compromise its clinical effectiveness. In this context, innovative drug delivery systems, particularly those based on nanotechnology and mucoadhesion, have been proposed to optimize local bioavailability and prolong therapeutic effects. **Objective:** To critically review the available evidence on novel drug delivery technologies for the treatment of oral lichen planus and to evaluate the clinical efficacy and safety of a 0.08% nanoencapsulated tacrolimus spray formulation compared with conventional 0.1% tacrolimus ointment. **Methods:** Initially, a scoping review was conducted according to the PRISMA-ScR guidelines. Searches were performed in PubMed, Scopus, EMBASE, and Web of Science databases, including clinical studies investigating novel therapies or innovative drug delivery systems for OLP. Subsequently, a randomized, controlled, parallel-group clinical trial was conducted involving patients with clinically and histopathologically confirmed symptomatic erosive, ulcerative, or atrophic OLP. Participants were allocated to treatment with either 0.08% nanoencapsulated tacrolimus spray or 0.1% tacrolimus ointment for four weeks. Assessments were performed at baseline, after 14 and 28 days of treatment, and at one- and two-month follow-up visits. Outcomes included pain intensity measured using the Visual Analog Scale (VAS), clinical severity assessed by the Thongprasom and Piboonniyom scores, oral health-related quality of life, anxiety, treatment satisfaction, adverse events, and serum tacrolimus levels. **Results:** The scoping review identified 681 records, of which 20 studies met the eligibility criteria. The main delivery systems investigated included mucoadhesive formulations, films, tablets, patches, and nanostructured systems, all of which demonstrated clinical improvement, pain reduction, and favorable safety profiles. In the clinical trial, both treatments resulted in significant improvements in clinical and symptomatic parameters. However, the nanoencapsulated tacrolimus group achieved a

faster reduction in pain during the first two weeks of treatment and showed better maintenance of clinical remission during the post-treatment follow-up period, as evidenced by lower clinical severity scores at subsequent evaluations. Serum tacrolimus concentrations remained well below levels associated with systemic immunosuppression, and the reported adverse events were predominantly mild and transient. **Conclusion:** Findings from both the scoping review and the clinical trial indicate that innovative drug delivery systems represent a promising strategy to overcome limitations associated with conventional topical therapies for OLP. The 0.08% nanoencapsulated tacrolimus spray proved to be an effective and safe therapeutic alternative, providing faster symptom relief and greater clinical stability after treatment discontinuation, despite containing a lower concentration of the active pharmaceutical ingredient. These results highlight the potential of combining nanotechnology, mucoadhesion, and controlled drug release as an innovative approach for the management of chronic inflammatory diseases of the oral mucosa.

Keywords: Oral lichen planus; Tacrolimus; Nanotechnology; Nanoencapsulation; Drug delivery systems; Mucoadhesion; Randomized clinical trial.

LISTA DE FIGURAS & TABELAS

Figura 1. Esquema da apresentação antigênica e ativação das células T citotóxicas pelo mecanismo antígeno-específico 15

Figura 2. As células auxiliares T CD4+ podem ativar os linfócitos T CD8+ citotóxicos por meio da secreção de citocinas do tipo Th1, como IFN-c, IL-2 e TNF-a. Além disso, os linfócitos T citotóxicos CD8+ ativados podem desencadear a apoptose dos queratinócitos basais nas lesões de LPO 16

Figura 3. Padrões clínicos do líquen plano bucal (A – reticular, B – erosivo/ulcerativo, C – atrófico e em placa e D – gengivite descamativa) 19

Figura 4. Fotomicrografias (A – hiperparaceratose, cristas epiteliais com aspecto de dentes de serra e um infiltrado inflamatório linfocitário; B – degeneração da camada basal do epitélio e intenso infiltrado linfocitário na camada superficial da lâmina própria) 23

Tabela 1. Comparação dos critérios da OMS (1978), dos critérios da OMS modificados (2003) e dos critérios propostos pela AAOMP (2016) para líquen plano bucal 22

Tabela 2. Estudos que avaliaram o uso tópico de tacrolimus em líquen plano bucal 29

SUMÁRIO

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA 12

1.1 LÍQUEN PLANO BUCAL 12

1.1.1 Introdução 12

1.1.2 Epidemiologia do líquen plano bucal 12

1.1.3 Etiologia 13

1.1.4 Patogênese 15

1.1.5 Características clínicas 17

1.1.6 Histopatologia 23

1.1.7 Manejo e tratamento 24

1.2 TACROLIMUS 26

1.3 NANOENCAPSULAÇÃO 37

2 JUSTIFICATIVA 40

3 OBJETIVOS 41

3.1 GERAL 41

3.2 ESPECÍFICOS 41

4 HIPÓTESE 42

5 ARTIGO 1 43

6 ARTIGO 2 **80**

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS 112

REFERÊNCIAS 114

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) 126

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO 130

ANEXO 3 – ESCALA DO OHIP-14 132

ANEXO 4 – ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK 133

ANEXO 5 – ESCALA HEDÔNICA DE NOVE PONTOS 134

ANEXO 6 – ESCALA VISUAL ANALÓGICA 135

ANEXO 7 – QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS 136

1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1.1 LÍQUEN PLANO BUCAL

1.1.1 Introdução

O líquen plano é uma condição crônica inflamatória imunomediada que pode acometer a pele, mucosas bucais, genitais, unhas e couro cabeludo (CANTO *et al*., 2010; GUPTA & JAWANDA, 2015; ALRASHDAN *et al*., 2016; GONZÁLEZ-MOLES et al., 2020), sendo a doença dermatológica com maior incidência de manifestações bucais (VAN DER WAAL, 2009; CASSOL-SPANEMBERG *et al*., 2018). As lesões cutâneas do líquen plano costumam ser autolimitadas e pruriginosas, enquanto, as lesões bucais tendem a apresentar morfologias variadas e conta com períodos de remissão e exacerbação característicos (PARASHAR, 2011; KRUPAA *et al*., 2015; ALRASHDAN *et al*., 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al*., 2018).

1.1.2 Epidemiologia do líquen plano bucal

Devido à heterogeneidade dos estudos epidemiológicos realizados anteriormente e que não relacionam critérios diagnósticos claros e metodologia comum, a incidência e prevalência exatas do líquen plano bucal são desconhecidas (GUPTA & JAWANDA, 2015; CHENG *et al*., 2016; BOÑAR-ALVAREZ *et al*., 2019; SU et. al., 2020).

Em um estudo transversal de base populacional, realizado com uma população urbana de 1586 indivíduos na região sul do Brasil, apontou uma prevalência do líquen plano bucal de 1,02% (CARRARD *et al*., 2011). Em recente revisão sistemática e meta-análise, Li e colaboradores (2020) reportaram prevalência agrupada do líquen plano bucal foi de 0,89% na população geral, com variação de 0,02% a 3,25% e de 0,98% nos pacientes atendidos em clínicas odontológicas, variando de 0,08% a 6,04% (LI *et al*., 2020).

Mulheres entre 30 e 60 anos de idade possuem maior predisposição para desenvolver líquen plano bucal, quando comparadas aos homens, na proporção de

2:1 (CANTO *et al*., 2010; FARHI & DUPIN, 2010; GOROUHI *et al*., 2014; GUPTA & JAWANDA, 2015). Raramente casos infantis têm sido reportados (ALAM & HAMBURGER, 2001; PATEL *et al*., 2005; KANWAR, 2010; WALTON *et al*., 2010), e não parece apresentar predileção racial (SHEKAR GANESAN, 2011; SRINIVAS *et al*., 2011; WESTON & PAYETTE, 2015). Em alguns casos, os pacientes com líquen plano oral podem apresentar concomitantemente a variação da doença em pele (15%), na mucosa genital (25% das mulheres e 2%-4% dos homens), no couro cabeludo, nas unhas, mucosa esofágica, na laringe e no tecido conjuntivo ocular (CANTO *et al*., 2010; KRUPAA *et al*., 2015).

1.1.3 Etiologia

O líquen plano bucal é uma doença crônica mediada por linfócitos T que envolve o tecido epitelial escamoso estratificado. Embora a etiologia e patogenia da doença permaneçam incertas, alguns fatores causais são conhecidos, confirmando sua característica multifatorial (ISMAIL *et al*., 2007; CANTO *et al*., 2010).

Apesar de vários casos familiares terem sido relatados, sugerindo uma possível predisposição genética para o desenvolvimento do líquen plano bucal, esta associação ainda não é consistente (WATANABE *et al*., 1986; CARROZZO *et al*., 2004; BERMEJO-FENOLL & LÓPEZ-JORNET, 2006; SRINIVAS *et al*., 2011; ALRASHDAN *et al*., 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al*., 2018). Polimorfismos genéticos de diferentes marcadores do antígeno leucocitário humano, bem como citocinas inflamatórias e quimiocinas, foram associados à presença do líquen plano (WATANABE *et al*., 1986; MCCARTAN & LAMEY, 1997; CARROZZO *et al*., 2004; BERMEJO-FENOLL & LÓPEZ-JORNET, 2006; GOROUHI *et al*., 2014; GUPTA & JAWANDA, 2015).

Há controvérsia sobre o envolvimento dos distúrbios psiquiátricos na etiologia do líquen plano bucal. Alguns autores afirmaram que pacientes com líquen plano bucal exibiam níveis mais altos de ansiedade, maior depressão e maior vulnerabilidade a distúrbios psicológicos, em oposição a controles saudáveis (ROJO-MORENO *et al*., 1998; KORAY *et al*., 2003; SOTO *et al*., 2004). Ainda, pacientes com líquen plano relataram agravamento frequente de sua doença durante períodos de

estresse (BURKHART *et al.,* 1997; ROJO-MORENO *et al*., 1998; IVANOVSKI *et al*., 2005; BLANCO-CARRIÓN *et al*., 2008). Outros estudos apontaram que distúrbios psiquiátricos seriam capazes de tornar a doença crônica ou induzir a aparição de formas clínicas sintomáticas (VALLEJO & ZARABOZO, 2000; CHAUDHARY, 2004). Por outro lado, além de alguns autores não encontrarem relação causal entre ansiedade ou depressão e líquen plano bucal (HIROTA *et al.,* 2011), permanece em aberto identificar se os fatores psicológicos contribuem para a etiologia deste ou são meramente motivados pela morbidade associada à condição, sendo resultado da presença de lesões crônicas dolorosas (NEVILLE *et al*., 2009; ALRASHDAN *et al*., 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al*., 2018).

O líquen plano bucal foi associado com alguns tipos de vírus, como o Vírus Epstein Barr (EBV) (CRUZ *et al*., 1997; SAND *et al*., 2002), o Vírus do Papiloma Humano (HPV) (WEN *et al*., 1997; GORSKY & EPSTEIN, 2011), o Vírus Herpes Humano 6 (HHV-6) (YILDIRIM *et al*., 2011) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (PARDO & KERDEL, 1988; EMADI *et al*., 2010). Estudos epidemiológicos, em todo o mundo, evidenciaram associação entre o Vírus da Hepatite C (HCV) e as lesões de líquen plano bucal (MIGNOGNA *et al*., 2000; HARDEN *et al*., 2003; CHANG *et al*., 2009; DE CARLI *et al*., 2016). Em uma meta-análise, Lodi e colaboradores (2010) confirmaram que indivíduos que tinham líquen plano apresentavam risco maior para soropositividade para o HCV quando comparados aos controles. No entanto, os resultados além de não serem significativos nos pacientes que possuíam apenas lesões de líquen plano bucal, demonstraram que a associação geralmente foi encontrada em áreas geográficas hiperendêmicas do HCV (LODI *et al*., 2010). A replicação do HCV foi descrita nas células epiteliais da mucosa das lesões de líquen plano por transcrição reversa, causando uma interação com células T ativadas ou uma possível atuação através de uma modulação da qualidade da resposta imune do hospedeiro (SRINIVAS *et al*., 2011). Contudo, a patogênese entre líquen plano bucal e o HCV permanece controversa e necessita de estudos prospectivos e de intervenção para uma melhor compreensão (PATIL *et al*., 2012; GUPTA & JAWANDA, 2015).

1.1.4 Patogênese

A patogênese no líquen plano oral é complexa e ainda incerta. Alguns autores apontaram que dois mecanismos podem estar envolvidos na patogênese do líquen plano oral: antígeno-específico e não-específico (RABANAL *et al*., 2007; DE SOUSA & ROSA, 2008). O mecanismo antígeno-específico (Figura 1) inclui a apresentação do antígeno pelos ceratinócitos e destruição destes por linfócitos T citotóxicos CD8+, enquanto o não-específico compreende a desgranulação dos mastócitos e a ativação de metaloproteinases de matriz (MMP) (SUGERMAN *et al*., 2002).

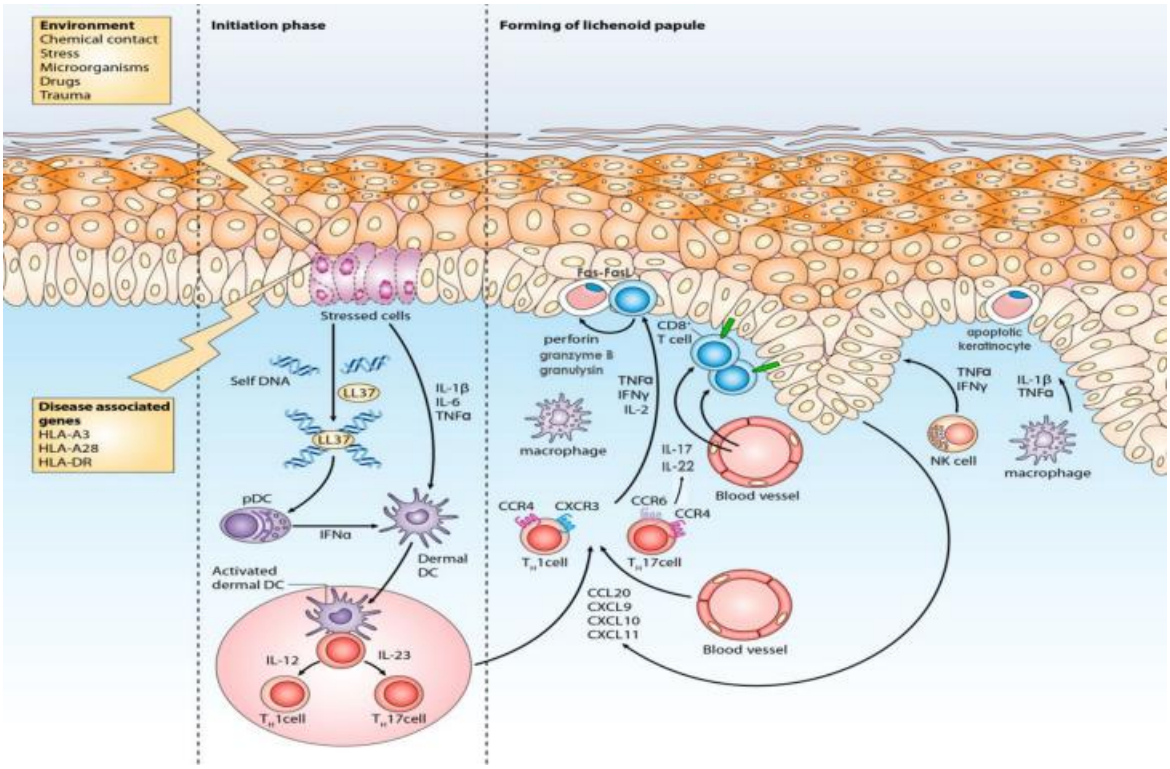


Figura 1. Esquema da apresentação antigênica e ativação das células T citotóxicas pelo mecanismo antígeno-específico. Fonte: Vicic *et al*. (2023).

O evento inicial para o desenvolvimento do líquen plano bucal pode ser pela expressão antigênica dos ceratinócitos e pela produção de quimiocinas, através da indução, no local da lesão, por infecções bacterianas e virais, uso de medicamentos com ação sistêmica, trauma crônico ou outro agente etiológico não identificado (LODI *et al*., 2005; ROOPASHREE *et al*., 2010). Em sequência, ocorre a apoptose dos ceratinócitos desencadeada, e em sua maioria, pelas células T CD8 + e algumas CD4 +, visto que o infiltrado linfocítico é composto quase que exclusivamente por células

T CD8 + (SUGERMAN *et al*., 2002; ZHOU *et al*., 2002; LODI *et al*., 2005; RABANAL *et al*., 2007).

Foi citado acima o mecanismo de envolvimento de um antígeno, mas na patogênese do líquen plano bucal pode ocorrer o envolvimento de um ou dois antígenos diferentes. Esses antígenos são apresentados pelo complexo de histocompatibilidade maior MHC-classe II e MHC-classe I às células T CD4 + e CD8 +, respectivamente, sendo esta apresentação para as células T possivelmente necessária para gerar uma resposta T citotóxica CD 8 + (LODI *et al*., 2005).

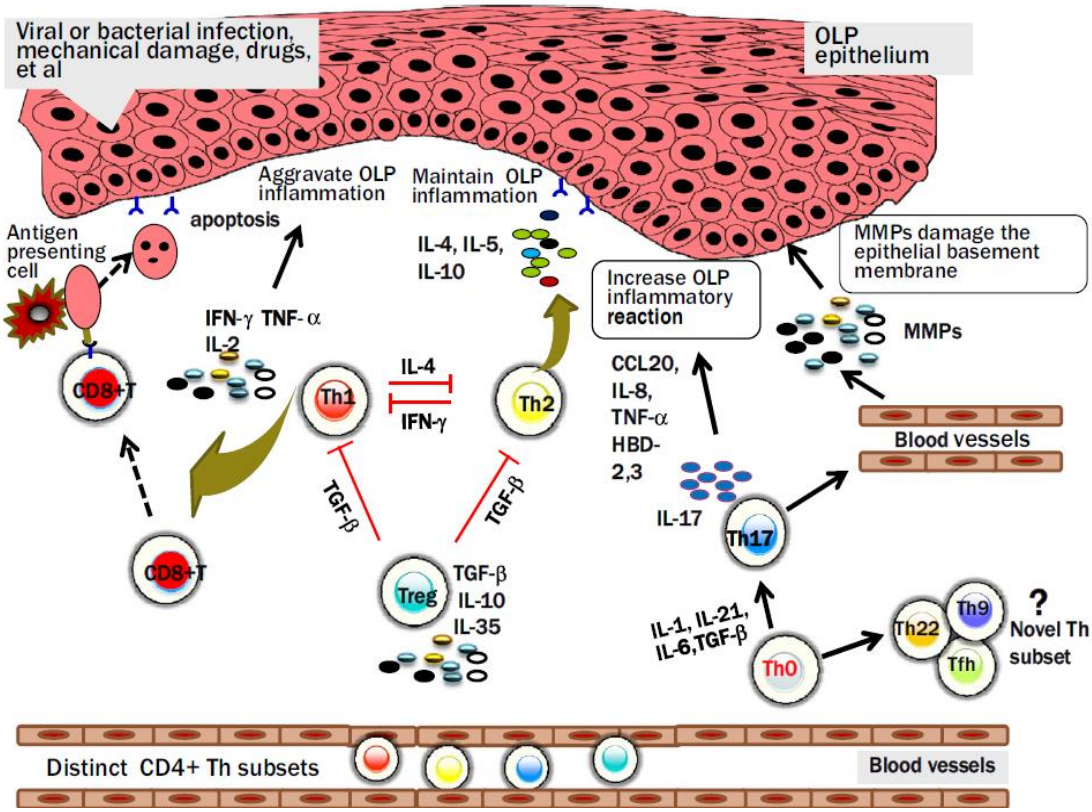


Figura 2. As células auxiliares T CD4+ podem ativar os linfócitos T CD8+ citotóxicos por meio da secreção de citocinas do tipo Th1, como IFN-c, IL-2 e TNF-a. Além disso, os linfócitos T citotóxicos CD8+ ativados podem desencadear a apoptose dos queratinócitos basais nas lesões de LPO. Fonte: Wang *et al*. (2016).

No líquen plano bucal, células de Langerhans, que são células apresentadoras de antígenos, ativam células TCD4+ através do MHC-classe II, ou alternativamente células CD4+, que podem ser ativadas diretamente pelos ceratinócitos durante o desenvolvimento da lesão. A Interleucina 12 (IL-12) pode ser secretada pelas células

ativadas pelo antígeno MHC-classe II, pelas células de Langerhans, ceratinócitos e monócitos, podendo gerar uma resposta da célula T CD4 + auxiliar 1 (Th1), com a secreção de IL-2 e interferon gama (INF-gama). Por conseguinte, as citocinas IL-2 e INF-gama irão ativar as células T citotóxicas CD8 +, as quais secretam Granzima B, TNF-α e a co-expressão de CD95 (FasL), que irão se ligar aos ceratinócitos através de receptores específicos, desencadeando sua apoptose (Figura 2) (SUGERMAN et al., 2002; ZHOU et al., 2002; LODI et al., 2005; ROOPASHREE et al., 2010; LAVANYA et al., 2011; GUPTA & JAWANDA, 2015).

A desgranulação dos mastócitos, que ocorre pelo mecanismo não-específico (Figura 3), liberando vários mediadores pró-inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral (TNF-α) e proteases como a quimase e triptase nas áreas da lesão, fazendo com que estes mediadores pró-inflamatórios regulem a expressão da molécula de adesão das células endoteliais. Estas moléculas são necessárias para que os linfócitos T se fixem à superfície luminal dos vasos sanguíneos, posteriormente extravasando. O acúmulo de linfócitos T no local e consequente apoptose dos ceratinócitos pode estar associado ao rompimento da membrana basal epitelial, resultando no aparecimento de úlceras e de áreas eritematosas (SUGERMAN *et al*., 2002; RABANAL *et al*., 2007; DE SOUSA & ROSA, 2008; ROOPASHREE *et al*., 2010).

A integridade da membrana basal é mantida por ceratinócitos vivos que secretam colágeno 4 e laminina 5 na zona epitelial. Estes ceratinócitos necessitam de um sinal de sobrevivência derivado das células em contato com a membrana basal, pois os ceratinócitos apoptóticos não conseguem enviá-lo. Como a membrana basal não está intacta o sinal não é enviado, ocorrendo, assim, um ciclo vicioso que é característico da natureza crônica do líquen plano bucal (LODI et al., 2005; SRINIVAS *et al*., 2011). As metaloproteinases da matriz (MMP), que degradam proteínas da matriz tecidual, clivam o colágeno 4, juntamente com seus ativadores e regulam positivamente as células T lesionais, corroborando para a ruptura da membrana basal (ZHOU *et al*., 2002; GUPTA & JAWANDA, 2015).

1.1.5 Características clínicas

O líquen plano bucal possui seis variações de apresentações clínicas, que podem ser vistas individualmente ou em combinação: reticular, erosiva, atrófica, tipo placa, papular e bolhosa. Os mais comuns são os subtipos reticular, erosivo/ulcerativo

e do tipo placa (SCULLY & CARROZZO, 2008; CANTO *et al*., 2010; FARHI & DUPIN, 2010).

A lesão reticular é a forma clínica mais comum e reconhecida do líquen plano bucal. Aparece como múltiplas linhas, ou em alguns casos pápulas, como uma rede de lesões pequenas, elevadas, cinza-esbranquiçadas, que formam estrias brancas que se entrelaçam, denominadas estrias de Wickham (Figura 3 - A). Geralmente, são lesões assintomáticas, com padrão bilateral simétrico e acometem principalmente a mucosa jugal posterior (NEVILLE *et al*., 2009; ALRASHDAN *et al*., 2016).

A variação do tipo placa (Figura 3 - C) é semelhante à leucoplasia, sendo uma lesão esbranquiçada, homogênea, levemente elevada, multifocal e lisa. Ocorre com maior frequência em dorso de língua e mucosa jugal (ISMAIL *et al.*, 2007; ALRASHDAN *et al*., 2016). Pequenas pápulas brancas com estrias finas em sua periferia caracterizam a forma papular, a qual normalmente é acompanhada por outra variante clínica (CANTO *et al*., 2010).

As formas clínicas descritas acima usualmente não apresentam sintomatologia dolorosa. No entanto, as lesões podem apresentar momentos de exacerbação e evoluírem para as formas sintomáticas descritas a seguir.

Na forma erosiva, observam-se áreas avermelhadas da mucosa, enquanto na forma ulcerativa observa-se uma ulceração central irregular que é coberta ou não por placa de fibrina ou pseudomembrana (Figura 3 - B). A periferia pode apresentar estrias ceratóticas reticulares ou rendilhadas.

A forma atrófica exibe lesões vermelhas difusas, podendo se assemelhar com duas formas clínicas, com a presença de estrias brancas características do tipo reticular cercadas por uma área eritematosa (CANTO *et al*., 2010). As lesões atróficas e erosivas/ulcerativas do líquen plano bucal podem ser extremamente dolorosas, resultando em vários graus de desconforto (ISMAIL *et al.*, 2007; NEVILLE *et al*., 2009; CANTO *et al*., 2010).

O tipo bolhoso exibe bolhas que aumentam de tamanho e tendem a se romper, deixando a superfície ulcerada e dolorosa. O sinal de Nikolsky nessa forma pode ser

positivo (CANTO *et al*., 2010; GUPTA & JAWANDA, 2015). As formas papulares e bolhosas do líquen plano, em geral, são muito raras na mucosa bucal (PARASHAR, 2011).

Em cerca de 10% dos pacientes, o subtipo erosivo/ulcerativo do líquen plano bucal pode afetar apenas o tecido gengival (Figura 3 - D), sendo denominado clinicamente de gengivite descamativa (SCULLY & CARROZZO, 2008; CANTO *et al*., 2010; ALRASHDAN *et al*., 2016). Quando ocorrem lesões bolhosas, a gengivite descamativa pode estar associada a outras doenças, como penfigoide, pênfigo vulgar, dermatite herpetiforme ou doença linear IgA (CANTO *et al*., 2010).

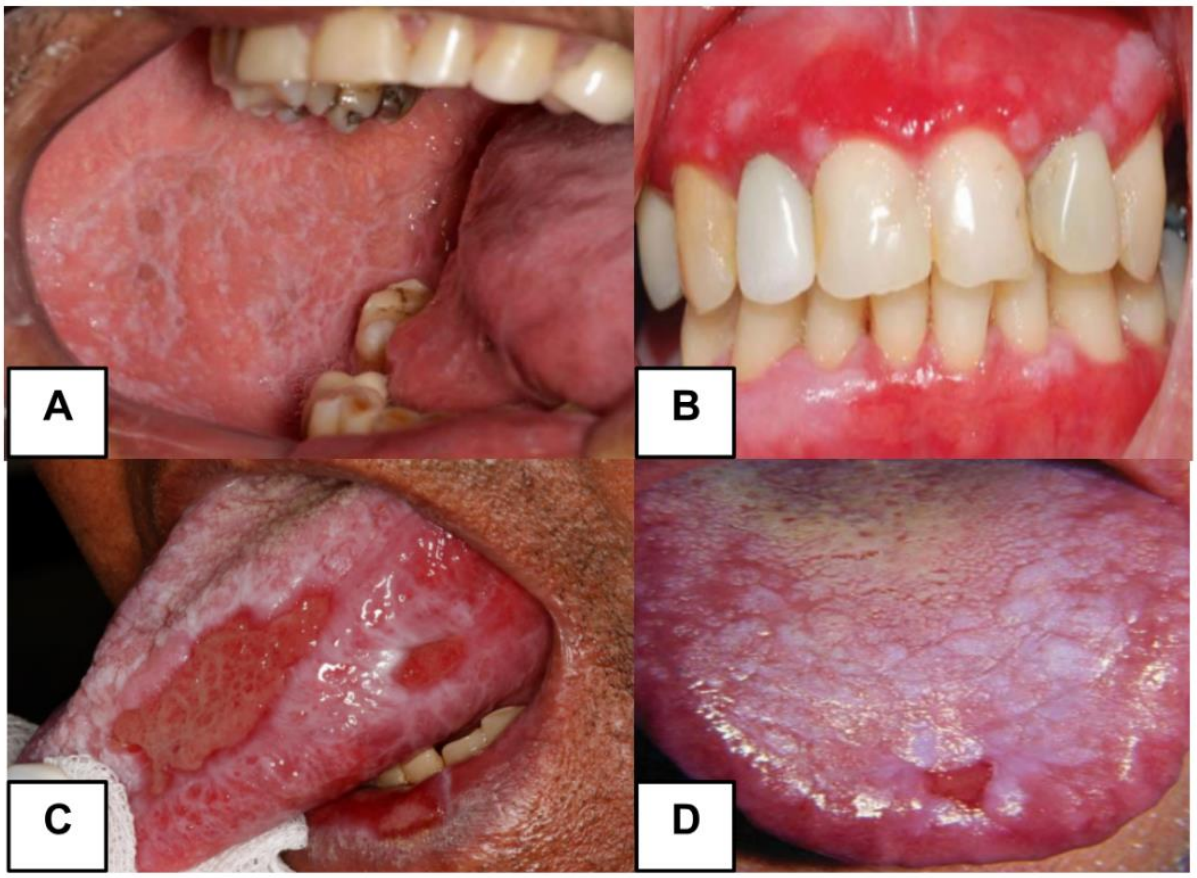


Figura 3. Padrões clínicos do líquen plano bucal. **A** – reticular, **B** – gengivite descamativa, **C** – erosivo/ulcerativo e **D** – atrófico e em placa. Fonte: A e B - Postigo *et al*. (2020); C e D – Nico *et al.* (2011).

Os sinais e sintomas clínicos das lesões de líquen plano bucal são variados. Muitos pacientes desconhecem sua condição bucal devido à característica assintomática de algumas lesões, enquanto outros relatam rugosidade e sensibilidade da mucosa bucal, manchas vermelhas ou brancas e ulcerações bucais (ISMAIL *et al.*,

2007). Cerca de dois terços dos pacientes relatam desconforto com as lesões, principalmente no período de exacerbação da doença, onde ocorre um aumento dos sintomas e sinais clínicos (PARASHAR, 2011).

Lesões orais com aspectos clínicos característicos do líquen plano bucal (distribuição bilateral simétrica), com envolvimento de lesões clássicas de pele ou unhas, são suficientes, segundo alguns pesquisadores, para fazer um diagnóstico correto. No entanto, uma biópsia incisional com estudo histopatológico, é o procedimento recomendado para diferenciar esta entidade de outras lesões e para excluir neoplasia e malignidade (EISEN *et al*., 2005; AL-HASHIMI *et al*., 2007; ISMAIL *et al*., 2007; GUPTA & JAWANDA, 2015).

O diagnóstico diferencial do líquen plano bucal reticular ou em placa incluem ceratose por mastigação/fricção da bochecha, leucoplasia e lesões liquenóides. Já as lesões erosivas/ulcerativas devem ser distinguidas clinicamente de carcinoma de células escamosas, candidíase eritematosa, eritema multiforme, doença do hospedeiro versus enxerto e de outras doenças autoimunes crônicas como lúpus eritematoso, pênfigo, penfigoide membranoso benigno da mucosa e estomatite ulcerativa crônica (LAVANYA *et al*., 2011; GUPTA & JAWANDA, 2015).

Em 1978, a OMS publicou o primeiro conjunto de critérios histopatológicos para o diagnóstico de líquen plano bucal, pelo Centro Colaborador para Lesões Pré-cancerosas Orais (KRAMER, 1978). No ano de 2003, a OMS publicou uma redefinição dos critérios de diagnóstico clínico e histológico do líquen plano bucal, resultando em um aumento no consenso e na correlação clínico-patológica. Neste conjunto, a confirmação da ausência de displasia epitelial no estabelecimento do diagnóstico de líquen plano bucal foi explicitamente citada (CHENG *et al*., 2016). Também, foi sugerido que o termo “lesão liquenoide bucal” deveria ser utilizado quando a lesão fosse: clinicamente típico de líquen plano bucal, mas histopatologicamente compatível apenas com líquen plano bucal; histopatologicamente típico de líquen plano bucal, mas clinicamente compatível apenas com líquen plano bucal e clinicamente e histopatologicamente compatível com líquen plano bucal (VAN DER MEIJ & VAN DER WAAL, 2003; ALRASHDAN *et al*., 2016).

A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAOMP), em 2016, publicou alguns critérios clínicos e histopatológicos, com o objetivo de excluir lesões liquenoides orais que são obviamente potencialmente malignas e para tornar o grupo de pacientes com diagnóstico de líquen plano bucal uma população mais homogênea para pesquisas futuras. Para o diagnóstico final de líquen plano bucal, todos os critérios clínicos e histopatológicos propostos devem ser cumpridos (CHENG *et al*., 2016). O resumo das três propostas citadas está descrito na Tabela 1.

Os autores do consenso publicado pela AAOMP recomendaram, também, uma lista de verificação de características clínicas para auxiliar o clínico na identificação e coleta de dados pertinentes ao diagnóstico de líquen plano bucal e à exclusão de lesões liquenóides. Algumas das características para estabelecer diagnóstico diferencial incluíram: história clínica e de doenças preexistentes como lúpus eritematoso, hepatite C e outras doenças hepáticas; utilização de algum produto que contenha canela, em um momento que se correlação do aparecimento da lesão com o uso de medicações; uso de tabaco; presença de múltiplas lesões orais; contato direto da área da lesão com restaurações dentárias e descamação da mucosa oral normal ao esfregar (sinal de Nikolsky positivo) (CHENG *et al*., 2016).

Tabela 1. Comparação dos critérios da OMS (1978), dos critérios da OMS modificados (2003) e dos critérios propostos pela AAOMP (2016) para líquen plano bucal.

	Critérios da OMS (1978)	*Critérios da OMS modificados (2003)*	*Critérios propostos pela AAOMP (2016)*
Critérios clínicos	Normalmente múltiplo e muitas vezes simétrico na distribuição. Lesões brancas papulares, reticulares (rede semelhante a renda de linhas cinza-brancas levemente elevadas), anulares ou em placa. Linhas brancas irradiando das pápulas. Lesões atróficas com ou sem erosão. Bolhas são raras.	Lesões bilaterais, mais ou menos simétricas. Lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa só são aceitas como um subtipo na presença de lesões reticulares em outras partes da mucosa oral. Rede semelhante à renda de linhas cinza-esbranquiçadas levemente elevadas (padrão reticular).	Distribuição simétrica multifocal. Lesões brancas e vermelhas exibindo uma ou mais das seguintes formas: Reticular/pápula; Atrófico (eritematoso); Erosivo (ulcerativo); Placa; Bolhoso. As lesões não estão localizadas exclusivamente nos locais de colocação de tabaco sem fumaça. As lesões não estão localizadas exclusivamente adjacentes e em contato com as restaurações dentárias. O início da lesão não se correlaciona com o início de um medicamento. O início da lesão não se correlaciona com o uso de produtos contendo canela.
Critérios histopatológicos	Ortoqueratose ou paraqueratose. A espessura epitelial varia, cristas de rede em dente de serra às vezes vistas. Corpos de civatte na camada basal do epitélio ou lâmina própria superficial. Uma faixa estreita de material eosinofílico na membrana basal. Zona de infiltração celular em forma de faixa bem definida que está confinada à lâmina própria superficial, consistindo principalmente de linfócitos. Degeneração de liquefação na camada de células basais.	Zona bem definida em forma de faixa de infiltração celular consistindo principalmente de linfócitos e confinado à lâmina própria superficial. Degeneração de liquefação na camada de células basais. Ausência de displasia epitelial.	Infiltrado em forma de faixa ou irregular, predominantemente linfocítico na lâmina própria confinado à interface da lâmina própria do epitélio. Degeneração liquefativa (hidrópica) de células basais. Exocitose linfocítica. Ausência de displasia epitelial. Ausência de alteração arquitetônica epitelial verrucosa.

Fonte: Adaptado de Kramer (1978), Van Der Meij & Van Der Waal (2003) e Cheng *et al*. (2016).

1.1.6 Histopatologia

As características histopatológicas clássicas do líquen plano bucal (Figura 4 - A) são: degeneração liquefativa da camada basal, acompanhada de apoptose dos ceratinócitos, infiltrado inflamatório denso de linfócitos T em forma de banda, áreas focais do epitélio hiperceratinizado (que dão origem às estrias de Wickham clinicamente aparentes) e as áreas ocasionais do epitélio atrófico, onde as cristas epiteliais podem apresentar-se encurtadas e pontiagudas (uma característica conhecida como dente de serra) e corpos de Civatte (colóides) (EDWARDS & KELSCH, 2002; CANTO *et al*., 2010).

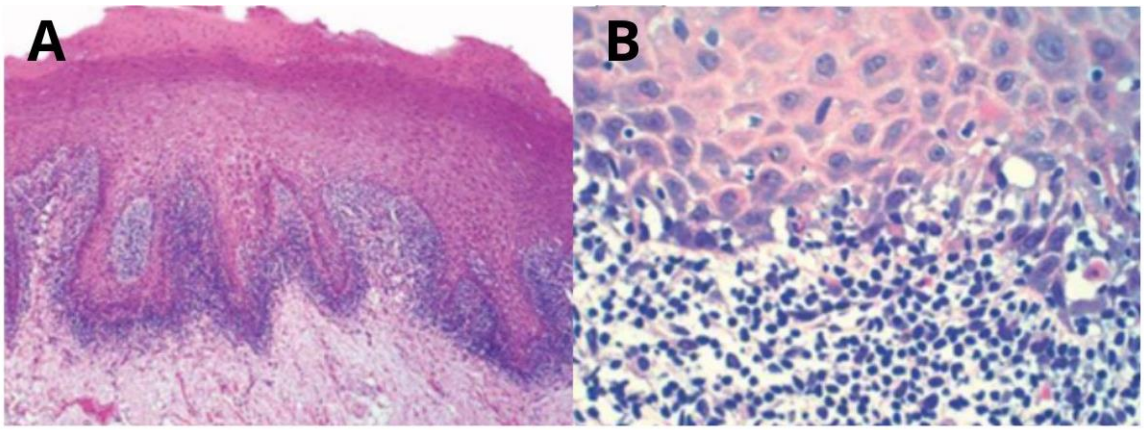


Figura 4. Fotomicrografias exibindo hiperparaceratose, cristas epiteliais com aspecto de dentes de serra e um infiltrado inflamatório linfocitário em A e degeneração da camada basal do epitélio e intenso infiltrado linfocitário na camada superficial da lâmina própria em B. Fonte: NEVILLE *et al*., 2009.

A degeneração dos ceratinócitos basais e a ruptura dos elementos de sustentação da membrana basal enfraquecem a interface do tecido conjuntivo epitelial (Figura 4 - B). Como resultado, fendas histológicas podem ser formadas e bolhas na mucosa podem ser vistas no exame clínico. As células B e as células plasmáticas são achados incomuns (SHEKAR & GANESAN, 2011).

1.1.7 Manejo e tratamento

As lesões reticulares assintomáticas, em sua maioria, não necessitam de terapia, sendo o acompanhamento clínico suficiente. O manejo objetiva tratar lesões atróficas e erosivas/ulcerativas, aliviando a sintomatologia associada e reduzindo o risco potencial de transformação maligna (AL-HASHIMI *et al*., 2007; ALRASHDAN *et al*., 2016). Eliminar fatores exacerbadores locais e manter uma boa higiene bucal são medidas preventivas (EISEN *et al*., 2005; GUPTA & JAWANDA, 2015).

O tratamento medicamentoso com agentes tópicos continua sendo a opção de primeira escolha para o líquen plano bucal, pois possuem menos efeitos adversos (ALRASHDAN *et al*., 2016; GUPTA *et al*., 2017; DA SILVA et al., 2021).

Os esteróides tópicos são amplamente empregados, sendo que os mais utilizados são propionato de clobetasol (0.025% a 0.05%), fluocinonida (0.025 a 0.05%), acetonido de triamcinolona (0.05% a 0.5%), propionato de fluticasona e dipropionato de betametasona (0.05%) (GARCÍA-POLA & MARTÍN, 2008; GONZÁLEZ-MOLES, 2010). Estes fármacos são utilizados em orabase ou como soluções para bochecho (ALRASHDAN *et al*., 2016). Os efeitos colaterais relatados dos corticoides tópicos incluem candidíase secundária, náusea, uso oral não tolerado, atrofia da mucosa bucal, dor de garganta, mau gosto e cicatrização tardia (THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008; GONZÁLEZ-MOLES, 2010). Duas revisões sistemáticas de literatura, ambas somente com ensaios clínicos randomizados, descreveram que o clobetasol é o corticoide tópico de primeira escolha no tratamento do líquen plano bucal, devido à sua maior eficácia em comparação com outros corticóides (SURESH *et al*., 2016; OBERTI *et al*., 2019).

Os esteróides sistêmicos são administrados quando há falha na terapia tópica, principalmente nos períodos de exacerbação aguda do líquen plano bucal erosivo, ou em lesões recalcitrantes, sendo a dexametasona e a prednisolona as opções de escolha comuns (AL-HASHIMI *et al*., 2007; THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008). Porém, alguns autores relatam sua prescrição com cautela, devido aos efeitos adversos com o uso prolongado, como supressão adrenal, candidíase secundária, hipertensão arterial, osteoporose, náusea, atrofia da mucosa e da pele e interferência na síntese do colágeno (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; SCULLY & CARROZZO,

2008). As injeções intralesionais de corticosteroides representam outra opção para casos que não respondam à terapia tópica (LIU *et al*., 2013), mas seus resultados na literatura ainda são controversos (THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008; OBERTI *et al*., 2019).

Uma alternativa a ser considerada antes da terapia sistêmica é a utilização de imunossupressores tópicos não esteroidais. Entre estes podemos citar os inibidores de calcineurina, que são fármacos imunomoduladores que inibem a primeira fase da ativação das células T e exercem efeitos imunossupressores, impedindo a expressão de interleucinas. Este grupo de fármacos inclui ciclosporina, tacrolimus e pimecrolimus (GUPTA *et al*., 2017; HETTIARACHCHI *et al*., 2017). Estes estão disponíveis como cremes, pomadas e enxaguantes bucais (ciclosporina apenas) e têm sido utilizados para tratamento do líquen plano bucal, devido à sua atividade anti-inflamatória, capacidade imunomodulatória e poucos efeitos imunossupressores sistêmicos (MCCAUGHEY *et al*., 2011; GUPTA *et al*., 2017). Dois ensaios clínicos randomizados apontaram que a ciclosporina não forneceu resultados satisfatórios em comparação aos esteroides (CONROTTO *et al*., 2006; YOKE *et al*., 2006). Além disso, não foi justificado seu uso pelo seu alto custo, baixa absorção e efeitos adversos persistentes, como sensação de queimação (SURESH *et al*., 2016; GUPTA *et al*., 2017; OBERTI *et al*., 2019). Os efeitos colaterais do tacrolimus e pimecrolimus mais comuns são hiperpigmentação das mucosas e sensação transitória de queimação, porém mais leves quando comparados à ciclosporina (ARUNKUMAR *et al*., 2015; OBERTI *et al*., 2019). Além disso, demonstraram ser eficazes na melhora dos sintomas e na redução da aparência clínica das lesões, representando alternativas satisfatórias para pacientes com lesões de líquen plano bucal (DA SILVA et al.; 2021; SONTHALIA & SINGAL, 2012; GUPTA *et al*., 2017; OBERTI *et al*., 2019).

Imunossupressores não esteróides sistêmicos também foram utilizados para o tratamento do líquen plano bucal. Alguns relatos de casos demonstraram que o micofenolato mofetil foi eficaz na remissão de lesões recalcitrantes (DALMAU *et al*., 2007; WEE *et al*., 2012). A azatioprina, um análogo sintético da purina e metotrexato, um medicamento aprovado para o tratamento da psoríase, foram utilizados para lesões erosivas que não responderam aos tratamentos convencionais, gerando respostas satisfatórias, sem efeitos adversos (VERMA *et al*., 2001; TORTI *et al*., 2007;

GUPTA *et al*., 2017). Todavia, como nenhum desses agentes imunossupressores tiveram sua utilidade clínica relatada com ensaios clínicos randomizados, seus resultados devem ser interpretados com cautela (ALRASHDAN *et al*., 2016; GUPTA *et al*., 2017).

1.2 TACROLIMUS

O Tacrolimus é um um potente imunossupressor macrolídeo, utilizado na prevenção da rejeição de transplante de órgãos. Este composto é produzido pela bactéria Streptomyces tsukabaensis, encontrada no solo perto de Tsukuba, no Japão (BECKER et al., 2006; LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006).

Seu mecanismo de ação é parecido com o da ciclosporina, porém o tacrolimus se liga fortemente à proteína de ligação FK506, designação pelo qual é conhecido, enquanto a ciclosporina se liga à ciclofilina (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006). A ação imunomodulatória do tacrolimus ocorre quando este inibe a transcrição do gene, penetrando nas células T e se unindo à imunofilina. Quando este complexo bloqueia a calmodulina, a calcineurina não é ativada, sendo incapaz de realizar a desfosforilação do complexo NF-AT (fator nuclear de células T ativadas). Por sua vez, quando ocorre a inibição do complexo NF-AT, ocorre uma diminuição da receptividade das células T para os antígenos. Portanto, os inibidores da calcineurina interferem na ativação das células T (GUPTA et al., 2002; RESENDE et al., 2013).

Através da inibição da calcineurina o tacrolimus previne a transcrição e a síntese de citocinas, como a IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN-,γ TNF-α e, adicionalmente, inibe a produção de citocinas T auxiliares 1 (Th1) e citocinas T auxiliares 2 (Th2). Além disso, o tacrolimus tópico parece diminuir o nível de RNAm das citocinas IL-1 α, IL-1 β e proteína inflamatória dos macrófagos 2 (MIP-2), que ativam a proliferação de células linfonodais (GUPTA et al., 2002; RABANAL et al., 2007; SCULLY & CAROZZO, 2008).

O tacrolimus também se une a receptores esteroides da superfície das células, o que inibe a adesão e a liberação de mediadores dos mastócitos, leucócitos e basófilos, diminui a molécula de adesão intercelular I (ICAM) e a expressão da selectina E lesional dos vasos sanguíneos, além da desregulação da expressão do receptor IL-8 e receptor I do fragmento cristalino da Ig-E das células de Langherans (GUPTA *et al*., 2002; RABANAL *et al*., 2007). Essa característica que afeta a função dos mastócitos, leucócitos, basófilos e células de Langerhans explica o interesse em aplicar o tacrolimus topicamente em inflamações da pele e mucosas e, particularmente, para condições recalcitrantes (RESENDE *et al*., 2013).

Além do tratamento de diversas doenças inflamatórias da pele como a dermatite atópica e psoríase, o tacrolimus pode ser usado no tratamento sistêmico para psoríase, doença de Behçet, pioderma gangrenoso e síndrome nefrótica (GUPTA *et al*., 2002; SONTHALIA & SINGAL, 2012).

O tacrolimus pode ser encontrado em três concentrações: 0.03%, 0.1% e 0.3%. Sua veiculação tópica é em creme ou pomada, sendo a versão mais utilizada a pomada a 0.1% (Protopic®, Tacroz ®) (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; SHICHINOHE *et al*., 2006). Apesar da aplicação tópica do tacrolimus ter baixa absorção, a pele ou a mucosa absorvem uma quantidade decrescente do agente à medida que cicatrizam (GUPTA *et al*., 2002; SHICHINOHE *et al*., 2006). O tempo médio em uso tópico em pele para se obter altos níveis de tacrolimus no sangue está entre 5 a 6 horas após a aplicação em adultos e 2,5 horas em crianças. A biodisponibilidade varia de 5% a 67%, sendo metabolizado pelo fígado e excretado pela bile (GUPTA *et al*., 2002).

Em meados do ano 2000, a “Food and Drug Administration” (FDA) aprovou o tratamento com tacrolimus tópico tanto para crianças acima de 2 anos como adultos, em concentrações que podem variar de 0.03%, 0.1% e 0.3%, para o tratamento de dermatite atópica, líquen plano bucal erosivo e outras morbidades, como pioderma gangrenoso (FLEISCHER JR *et al*., 1999; LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006).

O efeito adverso mais comum com o uso do tacrolimus tópico é sensação de queimação transitória no local da aplicação (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; CORROCHER et *al*., 2008; SONTHALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al*., 2014;

VOHRA *et al*., 2016). Durante o tratamento também foi observada sialorreia transitória, xerostomia, aumento do risco de ocorrer infecção por candidíase, herpes simples e varicela-zoster, refluxo gastroesofágico e disgeusia (LOEB *et al*., 2005; SONTHALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al*., 2014; VOHRA *et al*., 2016).

A pomada de tacrolimus 0.1% já foi testada em líquen plano bucal, e poucos efeitos adversos locais foram reportados (HODGSON *et al*., 2003; LODI *et al*., 2012; SAMYCIA & LIN, 2012; SONTHALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al*., 2014; GUPTA *et al*., 2017; OBERTI *et al*., 2019). Estudos que avaliaram o tratamento tópico do tacrolimus para líquen plano bucal estão descritos na Tabela 2.

Revisões sistemáticas com meta-análise avaliaram a eficácia do tacrolimus para tratamento do líquen plano bucal. Chamani et al. (2015) compararam a eficácia das pomadas de tacrolimus 0.1% e clobetasol 0.05%. Os resultados mostraram que tanto o clobetasol quanto o tacrolimus foram eficazes no tratamento de líquen plano bucal, porém, as chances de melhora das lesões em pacientes em uso de tacrolimus foram maiores que os que usaram clobetasol, quando comparados com pacientes que não usaram esses medicamentos, com odds ratio (OR) de 8.00 e 1.19, respectivamente. Em outra revisão sistemática, Lodi *et al*. (2020) avaliaram os efeitos e a segurança dos corticosteroides, em qualquer formulação, no tratamento de pessoas com sintomas de líquen plano bucal. Os autores não encontraram evidências de que os corticosteroides tópicos possam eliminar as lesões de líquen plano oral. Além disso, apontaram que em alguns estudos o tacrolimus tópico pode ser mais eficaz do que os corticosteroides, mas a evidência disponível deste achado é muito limitada. Da Silva *et al*. (2021) avaliaram a eficácia e segurança dos inibidores de calcineurina tópicos (tacrolimus, pimecrolimo e ciclosporina) aos esteroides tópicos para lesões de líquen plano bucal. As evidências sugeriram que os inibidores de calcineurina podem ser uma abordagem alternativa quando as lesões não respondem aos protocolos padrão, com o tacrolimus 0.1% como medicamento de primeira escolha.

Tabela 2. Estudos que avaliaram o uso tópico de tacrolimus em líquen plano bucal.

Estudo/País	Tipo de estudo	Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico	Grupos/ N amostral/ Esquema de administração	Método de avaliação/ Desfechos avaliados	Resultados principais	Efeitos adversos
Ibrahim *et al.* (2023) Egito	ECR	Líquen plano bucal erosivo/ atrófico. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (adesivo TAC) (n = 10): mucoadesivo de tacrolimus 2x ao dia por 8 semanas. Grupo 2 (gel TAC) (n = 10): tacrolimus 4x ao dia por 8 semanas Grupo 3 (TRI. gel) (n=10): triancinolona acetonida 0.1% tópica 4x ao dia. Miconazol 2% 4ª semana e 8ª semana. Todos os grupos foram orientados a evitar beber, comer por 1 hora	Resposta clínica: escore clínico (CS) de Ibrahim et al., (de 0 a 4). Sintomatologia incluindo sensação de queimação e dor: EVA. Avaliação: no início (após 7 dias da biópsia diagnóstica), no final da 2ª, 4ª e 8ª semanas de tratamento e após 4 semanas de cessação do tratamento (12ª semana).	O adesivo de tacrolimus resultou em maior redução de escore clínico e VAS nas primeiras duas semanas do que os outros grupos. Houve redução de VAS e área atrófica significativamente maior nos grupos TAC em comparação com o gel TRI.	n = 4 (40%) - leves sensações de queimação nos Grupos I e II na 1ª semana.
Walia *et al.* (2022) Índia	Estudo observacional prospectivo randomizado	Todos os tipos de líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	(n = 56). (0,5 ml) injeção intralesional de TA (40 mg/mL) 1x por semana durante 4 semanas, e injeção na 6ª semana. Após, Acetonido de Triancinolona (TA) 0.1% e pomada tacrolimus 0.03% 3x ao dia durante 4 semanas, seguido de aplicação 2x ao dia nas próximas 3 semanas e aplicação uma vez ao dia na 8ª semana.	Resposta clínica: pontuação de Thongprasom et al. (de 0 a 5). Sintomatologia incluindo sensação de queimação e dor: EVA. Avaliação: antes do início do tratamento e ao final de 8 semanas.	O desfecho primário foi a remissão completa em 41 de 52 (79%) pacientes, enquanto a resposta parcial foi observada em 11 de 52 (21%) pacientes ao final de 8 semanas. Os desfechos secundários foram observados em 17 dos 41 (41%) pacientes, porém a doença foi menos grave em relação à lesão primária.	A sensação de queimação transitória e a alteração do paladar (n=4, não conseguiram aderir ao protocolo)

Estudo/País	Tipo de estudo	Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico	Grupos/ N amostral/ Esquema de administração	Método de avaliação/ Desfechos avaliados	Resultados principais	Efeitos adversos
Utz *et al.* (2021) Suíça	Estudo retrospectivo	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	(n = 57). tacrolimus 0.03% (solução: carboximetilcelulose sódica 1%, metil parahidroxibenzoato 0,07%, propil parahidroxibenzoato 0,03%, água destilada 98,9%) 2x ao dia por 5min.	Resposta clínica: foi medida por uma escala de 4 pontos (remissão completa, remissão principal, remissão parcial e sem resposta) e a gravidade da doença por uma escala de 3 pontos (grave, moderado e nenhum). Avaliação: 0 (baseline), 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 e 60 meses.	Remissão objetiva (maior ou completa) foi alcançada em 28%, 62%, 87% e 97% dos pacientes após 3, 6, 12 e 24 meses, respectivamente. A remissão subjetiva foi relatada por 16%, 48%, 69% e 83% após 3, 6, 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente.	n = 5 (8,7%) relataram efeitos colaterais: n = 2 (3,5%) sensação de queimação, n = 2 (3,5%) disgeusia, n = 1 (1,8%) náuseas. Este último caso que resultou na descontinuação da terapia.
Polizzi *et al.* (2019) Itália	ECR	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	Grupo T (n = 19): tacrolimus 0.1% pomada, 2x ao dia, após a escovação dos dentes e evitar falar, comer e beber por cerca de 30 min a 1 hora. Grupo M (n = 19): enxaguatório bucal anti inflamatório composto por hidróxido de cálcio 10%, ácido hialurônico 0,3%, umbeliferona e proantocianidinas oligoméricas. 10 a 20 ml do produto após escovar os dentes, 2x ao dia e não enxaguar a boca com água por 10-20 min.	Resposta clínica: pontuação medida através de Kaliakatsou et al., sintomatologia de acordo com escala segundo Raj et al. (2012) e o escore de gravidade de doença de acordo com Singh et al. Avaliação: uma vez por mês (baseline, T1, T2 e T3) em um total de 3 meses.	Ambos os tratamentos foram eficazes na redução dos sinais e sintomas do LPO. No entanto, aos 3 meses (T3), em comparação com o grupo M, os pacientes do grupo T apresentaram valores médios significativamente menores de sinais de LPO (p = 0.035), sintomas (p = 0.045) e escores de gravidade da doença (p = 0.041)	Grupo T - n=4 (21%): efeitos adversos leves como queimação na boca e s sensação de paladar ligeiramente alterada.

Kiyani *et al.* (2019) Paquistão	Estudo retrospectivo do tipo coorte	Líquen plano bucal erosivo. Exame clínico e histopatológico	(n = 12). tacrolimus 0.1% orobase, 3x ao dia, até a remissão das lesões.	Pontuação clínica mensurada através do sistema de pontuação branco-erosivo-atrófico-modificado (WEA-MOD), modificado de Thongaprassom K et al. Avaliação: inicialmente e em surto (week?)	"Dois pacientes não responderam ao tratamento de forma alguma, 4 pacientes apresentaram resposta parcial ao tratamento. Seis pacientes apresentaram resposta completa ao tratamento. Diferença estatística significativa entre o pré-tratamento e o pós-tratamento com p = 0.017	n=2 (16.66%): irritação da mucosa
Siponen *et al*. (2017) Finlândia	ECR paralelo duplo-cego.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n=11): tacrolimus 0,1% pomada, 3x ao dia, por 3 semanas. Grupo 2 (n=7): triancinolona 0,1% tópico, 3x ao dia, por 3 semanas. Grupo 3 (n=9): placebo (pasta Orabase®), 3x ao dia, por 3 semanas.	Avaliações: 3, 6 e 9 (se necessário) semanas. Avaliação clínica: escore clínico modificado de Setterfield *et al*. Sintomatologia: EVA 2x ao dia, em casa, de 6 a 9 semanas e 1x por semana até 24 semanas após o tratamento. Acompanhamento após 24 semanas do final do tratamento. Testes sanguíneos: pacientes do grupo 1.	Grupo 1 e 2: maior redução do escore clínico (p=0,012 e 0,031) e EVA (44-77%) do que o placebo na 3ª semana, mas sem diferença estatística entre eles. Grupos 1 e 2: diminuição do EVA em 50% após 6 meses do tratamento.	Nenhum efeito adverso grave foi relatado.

Singh *et al*. (2017) Índia	ECR paralelo.	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n=10): triamcinolona 0,1% tópico. 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 2 (n=10): dapsona oral 100mg + cp. de ferro e ácido fólico, 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 3 (n=10): tacrolimus tópico 0,1%, 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 4 (n=10): retinoide tópico, 2x ao dia, por 3 meses.	Avaliação: a cada 15 dias, por 3 meses. Acompanhamento mensal após final do tratamento: recorrência de sinais e sintomas. Sinais: escore de Kaliakatsou *et al*. Sintomas: escore de Raj *et al*. Efeito do tratamento: soma do escore de sinais e sintomas.	3 grupos: melhora clínica significativa de sinais e sintomas após 3 meses ($p<0,05$), sem diferença entre eles. Drogas não esteroidais: dapsona oral com menor escore de sinais e sintomas do que o retinoide tópico ($p<0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Hettiarachchi *et al*. (2017) Sri Lanka	ECR duplo-cego.	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 34): clobetasol 0,05% creme, 2x ao dia, por 3 semanas. Grupo 2 (n = 34): tacrolimus tópico 0,1%, 2x ao dia, por 3 semanas. Ambos os grupos: bochecho de 5ml de nistatina 100.000 U.I./ml, 2x ao dia, por 3 semanas.	Avaliação: antes do tratamento (baseline), 3 semanas (final do tratamento) e 5 semanas após o início do tratamento. Sintomatologia: EVA para alimentos picantes e não picantes em cada um dos lados. Escore clínico: Thomgprasom *et al*.	Redução significativa da média do EVA e escore clínico, entre final do tratamento (3 semanas) e após 5 semanas, comparado com o baseline nos grupos 1 e 2 ($p<0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Sivaraman *et al.* (2016) Índia	ECR triplo-cego.	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 10): triamcinolona acetonida 0,1% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas. Grupo 2 (n = 10): clobetasol 0,05% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas. Grupo 3 (n = 10): tacrolimus 0,03% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas.	Avaliação: após 1, 3 e 6 semanas do início do tratamento. Consulta de acompanhamento: 3 meses após. Resposta clínica: mensuração do tamanho das lesões, com escore de Farzaneh Agha-Hosseini *et al*.	Ao final do tratamento, houve diferença estatística entre os 3 grupos ($p=0,004$), com o grupo 2 superior ao grupo 3 ($p=0,007$). Sem recorrência após 3 meses do final do tratamento.	Nenhum efeito adverso foi relatado.

Vohra *et al*. (2016) Índia	ECR duplo-cego.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): tacrolimus 0,1% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas. Grupo 2 (n = 20): pimecrolimo 1%, 2x ao dia, por 8 semanas.	Avaliação: 2, 4 e 8 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o tratamento. Avaliação clínica a partir do "Net Clínical Score" (NCS), versão modificada da proposta por Piboonniyom *et al*. e fotografias (pré e pós-tratamento). Níveis de IL-6 sérica IL-8 foram medidos no baseline e 8 semanas (final).	Grupo 1 e 2 apresentaram redução significativa do escore clínico e dos níveis séricos médios de IL-6 e IL-8 ao final do tratamento, comparado ao baseline ($p<0,05$), porém sem diferenças significativas entre os grupos.	Grupo 1: sensação de queimação (n=6), disgeusia (n=1). Grupo 2: sensação de queimação transitória (n=1).
Kaur *et al*. (2016) Índia	Ensaio clínico aberto.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n =20): clobetasol 0,025%, 3x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 20): tacrolimus 0,1%, 3x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: a cada 15 dias, por 6 semanas. Avaliação clínica: Thongprasom *et al*. e tamanho da lesão. Sintomatologia: EVA. Caso recorrências, acompanhamento de 3 e 6 meses.	Escore clínico e EVA diminuíram nos dois grupos, porém não houve diferença estatística entre eles ($p>0,05$).	Todos os pacientes relataram sensação de queimação transitória.
Arduino *et al.* (2014) Itália	ECR duplo-cego.	Líquen plano bucal atrófico /erosivo. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 30): pimecrolimo 1% em gel adesivo, 2x ao dia, por 8 semanas + miconazol gel 2% + clorexidina 0,12% bochecho. Grupo 2 (n = 30): tacrolimus 0,1% em gel adesivo, 2x ao dia, por 8 semanas + miconazol gel 2% + clorexidina 0,12% bochecho.	Avaliação: a cada 2 semanas, pelas 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses, durante acompanhamento de 6 meses. Avaliação clínica: Thomgprasom *et al*. Resolução completa dos sinais: desaparecimento de lesões erosivas-atróficas, escore de 0 ou 1. Sintomatologia: EVA. Avaliação do custo do tratamento.	Melhora dos sintomas e do escore clínico em ambos os grupos e sem diferença entre eles. Grupo 2 teve maior estabilidade de remissão ($p=0,031$).	Grupo 1: sensação de queimação (n=2), sialorreia temporária (n=1). Grupo 2: xerostomia (n=2), refluxo (n=2).

Sonthalia & Singal (2012) Índia	ECR duplo-cego.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): clobetasol 0,05% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas + bochecho de clorexidina 0,12%, 3x ao dia. Grupo 2 (n = 20): tacrolimus 0,1% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas + bochecho de clorexidina 0,12%, 3x ao dia.	Avaliação: 2, 4 e 8 semanas (final) e em 12 semanas depois do tratamento, a partir do "Net Clínical Score" (NCS), proposta por Piboonniyom *et al*. e dividida em resposta completa, parcial e sem resposta. Fotografias: pré e pós-tratamento. Sintomatologia: muito boa; boa; média e pobre.	Na semana 2, 4, 8 e 12, escore clínico médio diminuiu em comparação com o baseline e significativo (p<0,05) para ambos os grupos, sem diferença entre eles.	Grupo 1: sensação de queimação (n=3), desenvolvimento de candidíase (n=4). Grupo 2: sensação de queimação (n=3).
Malik *et al*. (2012)	Estudo prospectivo.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	(N = 20). “Wash-out”: 2 semanas antes do estudo. tacrolimus 0,1% orabase, 3x ao dia, até a remissão das lesões.	Pontuação clínica medida através de Kaliakatsou *et al*. Avaliação: a cada 15 dias. Sintomatologia: EVA.	Tratamento: 30 a 183 dias. 20 pacientes tiveram redução da pontuação clínica e no EVA (p<0,05).	Sensação de queimação transitória.
Corrocher *et al*. (2008) Itália	ECR duplo-cego.	Todos os tipos de líquen plano bucal. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 16): tacrolimus 0,1% pomada, 2ml (equivalente a 0,2mg de tacrolimus), 4x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 16): clobetasol 0,05% pomada, 2ml (equivalente a 1 mg de clobetasol), 4x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: escore de Corrocher *et al.* (de 0 a 3) antes do tratamento, 4 semanas (final) e 6 semanas após o início do tratamento. Sintomatologia: escore de 0 a 3 (ausente, leve, moderado e severo).	Grupos 1 e 2: melhora dos escores clínicos e da sintomatologia ao final do tratamento; grupo 1 com maior redução (p<0.05). 6 semanas do tratamento: escores clínicos e de sensação de queimação aumentaram no grupo 2 (p<0,05).	Grupo 1: (56,3%) sensação de queimação durante os primeiros 2 dias de tratamento. Grupo 2: sem efeitos relatados.
Radfar *et al*. (2008) EUA	ECR duplo-cego.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico e/ou imunofluorescência direta.	Grupo 1 (n = 15): tacrolimus 0,1% pomada, 4x ao dia por 2 semanas, 3x ao dia por 2 semanas, 2x ao dia por 1 semana e 1x ao dia por 1 semana. Grupo 2 (n = 14): clobetasol 0,05% pomada, 4x ao dia por 2 semanas, 3x ao dia por 2 semanas, 2x ao dia por 1 semana e 1x ao dia por 1 semana. Nistatina solução oral a ambos os grupos (1x ao dia).	Avaliação: 3 momentos (inicial, 2 semanas e 6 semanas) do tamanho da lesão (resposta clínica) e sintomatologia: EVA.	Grupo 1 e 2: diminuição significativa do EVA e tamanho da lesão ao longo do tempo de tratamento, quando comparados os tempos entre si e com baseline, mas sem diferença entre os grupos.	Nenhum efeito adverso foi relatado.

Azizi & Lawaf (2007) Irã	ECR.	Líquen plano bucal erosivo/ atrófico. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 30): triancinolona orabase, 4x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 30): tacrolimus 0,1% tópico pomada, 4x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: após 4 semanas de tratamento. Resposta clínica: Thongprasom *et al*. (de 0 a 5). Sintomatologia: EVA.	Ambos os grupos apresentaram redução significativa da dor ao final do tratamento ($p<0,05$), mas sem diferença entre eles. Não foi observada redução significativa do escore clínico ($p>0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Lozada-Nur & Sroussi (2006) EUA	Estudo prospectivo.	Líquen plano bucal sintomático e lesão liquenóide. Exame clínico e histopatológico.	Líquen plano bucal (n = 7) e lesão liquenóide bucal (n = 3). Todos os pacientes: 100 mg de fluconazol, 1 semana antes do estudo; tacrolimus 0,1% orabase 3x ao dia, por 2 semanas, com avaliação após o tratamento em 2 semanas.	Avaliação clínica e fotografias: 7, 14, 21 e 28 dias. Sintomatologia: "escala analógica visual da dor", variando de 1 (sem dor) a 5 (dor intensa). Medição da lesão no início e final do tratamento (dia 14). Resposta clínica: completa, parcial e nenhuma.	Redução significativa das lesões e da dor em todos os pacientes, durante o tratamento e após o tratamento, em 2 semanas ($p=0,001$).	Sensação de queimação e dor de cabeça.
Laeijendecker *et al*. (2006) Holanda	ECR.	Líquen plano bucal sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): tacrolimus 0,1% pomada, 4x ao dia, por 6 semanas. Grupo 2 (n = 20): triancinolona acetonida 0,1% em hipomelose 20% pasta, 4x ao dia, por 6 semanas.	Avaliação clínica: após 6 semanas de tratamento. Acompanhamento realizado pelo menos por 3 meses. Severidade da lesão avaliada como: pior, inalterada, melhora ou cicatrizada. Aumento menor de 30% na extensão e severidade foi classificado como inalterado e um aumento maior de 30% foi considerado como melhora.	Após 6 semanas de tratamento, o grupo 1 apresentou melhora clínica significativa maior que o grupo 2 ($p=0,007$). Ambos os grupos apresentaram recorrência acima de 70%, entre 3 a 9 semanas após o tratamento.	Efeitos adversos mais comuns: irritação temporária com sensação de queimação e ardor no local da aplicação por 10 a 30 minutos. Não houve diferença entre os grupos. Grupo 1: (40%), grupo 2: (15%).

*ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EVA: Escala Visual Analógica.Os ensaios clínicos randomizados descritos anteriormente utilizaram o tacrolimus 0,1% em pomada para o tratamento do líquen plano bucal. No entanto, as formulações, pomada e creme, disponíveis comercialmente, não são adequadas para uso bucal, visto que estas formulações não aderem à mucosa bucal e rapidamente são removidas pelo fluxo salivar e deglutidas. Dois ensaios clínicos, não aleatórios, utilizaram o pó de tacrolimus 0,1% na orabase. Lozada-Nur & Sroussi (2006) selecionaram 7 pacientes com líquen plano bucal e 3 pacientes com lesões liquenoides bucais, por 2

semanas. A remissão das lesões e o controle da sintomatologia dolorosa foi obtido em todos os pacientes. Malik *et al*. (2012) trataram 20 pacientes com lesões de líquen plano bucal, com duração de tratamento que variou de 30 a 183 dias. Em 16 dos 20 pacientes, houve acentuada resolução dos sintomas e 11 pacientes tiveram resolução completa das lesões. Apesar de promissor o uso de tacrolimus na formulação orabase no tratamento do líquen plano bucal, ensaios clínicos randomizados são necessários para comprovação da eficácia.

1.3 NANOENCAPSULAÇÃO

A nanociência é uma área de pesquisa interdisciplinar que estuda a manipulação e o comportamento de matéria na escala nanométrica. Nas últimas décadas, as tecnologias baseadas na nanociência têm sido amplamente empregadas em uma ampla gama de aplicações, incluindo engenharia, computação, tecnologia da informação, biotecnologia e ciências farmacêuticas (MANGEMATIN & WALSH, 2012).

Na área farmacêutica, a nanotecnologia tem sido usada para desenvolver nanocarreadores, que são estruturas nanométricas que podem ser usadas para transportar fármacos para o interior do corpo (SCHAFFAZICK et al., 2003a; FRANK et al., 2015). A nanotecnologia farmacêutica tem demonstrado ser importante aliada no desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para doenças complexas ou de difícil manejo, como é o caso do líquen plano bucal. Assim, as nanoformulações têm sido demonstradas como uma classe de sistemas de liberação de fármacos que têm potencial para melhorar a eficácia e a segurança dos medicamentos e essas nanoformulações são capazes de penetrar e permear a pele de forma direcionada, o que pode aumentar a biodisponibilidade e a eficácia dos medicamentos. E ainda disporem de baixa toxicidade, liberação controlada de fármacos e proteção contra degradação (OWENS & PEPPAS, 2006; GUTERRES et al., 2007; SHETTY & SHERJE, 2021).

As nanocápsulas poliméricas, que são um tipo de nanopartícula com potencial e essas características podem ser propostas na vetorização do tacrolimus para o tratamento do líquen plano bucal. E encapsulando-o, o tacrolimus torna-se protegido quanto à degradação, sua liberação é controlada (SCHAFFAZICK et al., 2003; HAAS et al., 2009), diminuindo os efeitos adversos oriundos do próprio do fármaco.

Há um grande interesse da indústria farmacêutica nessa nova tecnologia. Já existem ensaios clínicos utilizando nanotecnologia no tratamento de doenças respiratórias, estenose coronária, reposição hormonal e doenças neurodegenerativas (FRACASSO et al., 2016). Os sistemas nanocarreadores são utilizados como moduladores de penetração e permeação de substâncias através dos tecidos por meio do controle da sua liberação ou aumento do contato do fármaco com o estrato córneo ou com o muco (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007; VANIĆ; ŠKALKO-BASNET, 2013; CAON et al., 2014; FRANK et al., 2014). Com isso,

o fármaco pode ter sua eficácia ampliada quando comparada a fármacos não encapsulados (FONTANA et al., 2011). Além disso, esta tecnologia permite diminuir a incidência de efeitos adversos causada pela aplicação tópica por meio do controle da liberação do fármaco nanoencapsulado e diminuição da dose total administrada (CASTRO et al., 2009; POPLE; SINGH, 2010 CONTRI et al., 2014b;). As nanocápsulas poliméricas podem ser desenvolvidas com polímeros biocompatíveis e biodegradáveis, o que permite sua aplicação terapêutica em diferentes vias de administração, como por exemplo através da mucosa bucal.

No que se refere às nanocápsulas poliméricas, Fang et al. (2008) demonstraram que estas podem ser consideradas sistemas seguros por serem constituídas de polímero biocompatível e biodegradável poli(ε-caprolactone). Além disso, as nanocápsulas poliméricas são estabilizadas por polysorbato 80 (Twen 80), um tensoativo não iônico já comumente utilizado em cosméticos e alimentos.

Visando comprovar a segurança desses novos sistemas para administração de fármacos, alguns autores se dedicaram a avaliação da sua toxicidade em modelos animais, como por exemplo, Fracasso e colaboradores (2016) que investigaram potenciais riscos que poderiam ser gerados através da interação de nanopartículas e cardiotoxicidade aguda, com administração via intravenosa. Não houve alterações clínicas, fisiopatológicas e de peso nos animais tratados com a formulação nanotecnológica quando comparado com o grupo controle. Também não foram encontradas alterações bioquímicas ou hematológicas importantes, assim como histopatológicas. Sendo assim, foi demonstrado por esses autores que não há riscos do ponto de vista cardiológico quanto à administração aguda intravenosa de nanocápsulas poliméricas. Semelhantemente, estas mesmas nanocápsulas poliméricas, demonstram não haver toxicidade tanto em testes sub crônicos quanto agudos, tanto em dose única de até 72.12 x 10^{12} nanocápsulas por Kg (NC/Kg), quanto em doses repedidas de até 18.03 x 10^{12} NC/Kg, via intraperitoneal ou intradérmica (BULCÃO et al., 2013, 2014) em modelos animais. Ainda, Bulcão e colaboradores (2013) avaliaram a toxicidade de nanocápsulas poliméricas após aplicação dose única e dose repetidas via intraperitoneal em ratos wistar. Ambos os tratamentos não apresentaram mortalidade ou alteração de peso. Foram verificados marcadores hepatotóxicos e nefrotóxicos, no entanto, todos estavam dentro dos padrões utilizados como referência de normalidade. O estudo concluiu que

nanocápsulas poliméricas não apresentam toxicidade relevante e podem ser potenciais candidatos para distribuição de fármacos.

Quando se utiliza a aplicação das formulações em mucosas é essencial a avaliação da estabilidade e do perfil de liberação do fármaco a partir das matrizes poliméricas. O estudo desenvolvido por Gomes e colaboradores (2023) propôs uma formulação nanotecnológica de tacrolimus 0.08% que demonstrou estabilidade e perfil de liberação controlado em comparação com o fármaco na sua forma livre (não encapsulada), o que sugere a aplicação destes sistemas para o tratamento tópico de doenças autoimunes.

2 JUSTIFICATIVA

Tratar de forma eficaz as lesões de líquen plano bucal, principalmente as formas erosiva/ulcerada/atrófica, têm sido um desafio (CHAMANI *et al*., 2015). Embora a primeira escolha de tratamento seja com esteroides tópicos uma grande variedade das lesões não responde a esta terapia, apontando para a necessidade de outras abordagens terapêuticas (SURESH *et al*., 2016; OBERTI *et al*., 2019). Revisões sistemáticas apontaram que o tacrolimus tem demonstrado ser eficaz na melhora dos sintomas e na redução da aparência clínica das lesões de líquen plano bucal, com poucos efeitos adversos (SUN *et al*., 2019; da SILVA et al., 2021).

A formulação comercial do tacrolimus disponibilizada em forma de pomada, é inadequada para uso intrabucal, dado o pouco tempo que permanece em contato direto com a lesão, devido a presença do fluxo salivar. Além disso, poucos ensaios clínicos randomizados compararam a eficácia do tacrolimus no tratamento de líquen plano bucal, sendo que nenhum deles utilizou o tacrolimus em sua formulação nanoencapsulada, que possibilitaria o uso de uma formulação líquida que aumentaria a compatibilidade com a mucosa bucal (RADFAR *et al*., 2008; CORROCHER *et al*., 2008; SONTHALIA & SINGAL, 2012; HETTIARACHCHI *et al*., 2017). Sendo assim, propomos o desenvolvimento e utilização do tacrolimus em formulação nanoencapsulada solução em spray, proporcionando maior dispersão do fármaco em mucosa bucal, melhorando a performance de atuação na lesão, o que pode permitir uma maior eficácia e uma liberação mais controlada do fármaco, contribuindo para a diminuição ou ausência de efeitos adversos. Além do mais, a liberação controlada no sistema de nanoencapsulamento permite diminuir a frequência de aplicações, diminuindo risco de toxicidade sistêmica e também o custo global do tratamento.

Um ensaio clínico controlado e randomizado comparando a eficácia do tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução em spray com o tacrolimus 0.1% pomada para o tratamento das lesões de líquen plano bucal pode apresentar resultados promissores, além de proporcionar um tratamento local e que apresenta pouca repercussão sistêmica.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar estratégias inovadoras, a eficácia e o potencial terapêutico de sistemas avançados de liberação de fármacos para o tratamento do líquen plano bucal, integrando a síntese crítica da evidência científica disponível com a comparação da avaliação clínica de uma formulação nanoencapsulada de tacrolimus em spray e o tacrolimus convencional em pomada comercial em ensaio clínico randomizado.

3.2 ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura existente sobre abordagens inovadoras na entrega de fármacos para o tratamento do líquen plano oral;
- Comparar a eficácia do spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa e tacrolimus 0.1% livre pomada comercial na remissão das lesões erosivas/ulceradas/atróficas do líquen plano bucal;
- Comparar a eficácia do spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa e tacrolimus 0.1% livre pomada comercial na redução da sintomatologia do líquen plano bucal;
- Comparar o impacto dos tratamentos com spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa e tacrolimus 0.1% livre pomada comercial na qualidade de vida relacionada com a saúde bucal;
- Avaliar os níveis de ansiedade dos participantes da pesquisa pré-tratamento e pós-tratamento com spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa e tacrolimus 0.1% livre pomada comercial;
- Comparar o nível de satisfação do participante em relação ao tratamento recebido;
- Comparar a incidência de efeitos adversos dos tratamentos com spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa e tacrolimus 0.1% livre pomada comercial

4 HIPÓTESE

Sistemas inovadores de liberação de fármacos são capazes de superar limitações das terapias tópicas convencionais para o tratamento do líquen plano bucal, promovendo maior eficácia clínica, melhor retenção local e menor ocorrência de efeitos adversos. Entre essas estratégias, o spray de tacrolimus 0,08% nanoencapsulado apresenta potencial para proporcionar maior regressão das lesões, redução da sintomatologia e apresenta desempenho clínico superior quando comparado ao tacrolimus 0,1% livre em pomada comercial.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de aumentar a eficácia local dos fármacos, minimizar a exposição sistêmica e prolongar a resposta clínica representa um dos principais desafios no manejo do líquen plano bucal. Nesse contexto, os resultados deste estudo demonstram que a incorporação do tacrolimus em um sistema nanoencapsulado mucoadesivo em spray constitui uma abordagem inovadora e promissora para o tratamento dessa condição.

A superioridade observada na manutenção da resposta clínica, associada ao alívio mais rápido da sintomatologia dolorosa e à baixa absorção sistêmica do fármaco, sugere que os benefícios da formulação transcendem a simples substituição da forma farmacêutica convencional. Os achados indicam que a nanoencapsulação pode modificar de maneira favorável a interação entre o medicamento e o ambiente bucal, potencializando a disponibilidade local do princípio ativo e contribuindo para um controle mais duradouro da atividade inflamatória da doença.

Além de seu impacto clínico, esta pesquisa amplia as evidências sobre a aplicabilidade da nanotecnologia no tratamento de doenças imunomediadas da mucosa oral, uma área ainda pouco explorada na literatura clínica. A demonstração de que uma formulação contendo menor concentração de tacrolimus foi capaz de alcançar resultados equivalentes ou superiores aos da formulação convencional reforça o potencial dos sistemas nanoestruturados para otimizar a eficiência terapêutica e racionalizar o uso de medicamentos de alto custo.

Do ponto de vista translacional, em um cenário como o de hoje, em que poucos medicamentos são especialmente desenvolvidos para uso em cavidade oral. Os resultados obtidos fornecem subsídios para o desenvolvimento de novas plataformas de liberação controlada destinadas não apenas ao líquen plano bucal, mas também a outras doenças inflamatórias crônicas da cavidade oral que demandam tratamento prolongado e apresentam elevada taxa de recorrência. Nesse cenário, a combinação entre nanotecnologia, mucoadesividade e liberação sustentada de fármacos surge como uma estratégia capaz de aproximar os avanços da ciência farmacêutica das necessidades clínicas reais dos pacientes.

Embora investigações multicêntricas, com maior número de participantes, seguimento prolongado e avaliações farmacocinéticas e biomoleculares complementares sejam necessárias para consolidar esses achados, as evidências produzidas por este estudo representam um avanço relevante na busca por terapias mais eficazes, seguras e tecnologicamente inovadoras para o líquen plano bucal.

Até onde se tem conhecimento, este estudo constitui uma das primeiras demonstrações clínicas de que a nanoencapsulação do tacrolimus pode traduzir vantagens farmacotécnicas em benefícios clínicos mensuráveis no tratamento do líquen plano bucal, reforçando o potencial da nanotecnologia como ferramenta estratégica para o futuro da terapêutica em estomatologia. Dessa forma, a busca e o desenvolvimento de sistemas de liberação pode modificar de forma significativa o desempenho clínico de imunomoduladores tópicos, abrindo novas perspectivas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas da mucosa bucal.

REFERÊNCIAS

AFONSO, A. et al. Qualidade de vida relacionada com a saúde oral: validação Portuguesa de ohip-14. **Psicologia, Saúde & Doenças**, v. 18, n. 2, p. 374-388, 2017.

E.Akbari, J. B.Epstein, and F.Samim, “The Importance of Recognition and Management of Oral Lichen Planus: Navigating Epidemiology, Pathogenesis, Cancer Risk, and Advances in Management,” **Head & Neck47**, no. 11 (2025): 3172–3184, https://doi.org/10.1002/hed.70012.

ALAM, F.; HAMBURGER, J. Oral mucosal lichen planus in children. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 11, n. 3, p. 209-214, 2001.

AL-HASHIMI, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 103, p. S25. e1-S25. e12, 2007.

ALRASHDAN, M. S.; CIRILLO, N.; MCCULLOUGH, M. Oral lichen planus: a literature review and update. **Archives of Dermatological Research**, v. 308, n. 8, p. 539-551, 2016.

ARDUINO, P. G. et al. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 4, p. 475-482, 2014.

ARUNKUMAR, S. et al. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. **Indian Journal of Dentistry**, v. 6, n. 1, p. 14, 2015.

AZIZI, A.; LAWAF, S. The comparison of efficacy of adcortyl ointment and topical tacrolimus in treatment of erosive oral lichen planus. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 1, n. 3, p. 99, 2007.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893, 1988.

BECKER, J. C. et al. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. **BMC Cancer**, v. 6, n. 1, p. 7, 2006.

BERMEJO-FENOLL, A.; LÓPEZ-JORNET, P. Familial oral lichen planus: presentation of six families. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 2, p. e12-e15, 2006.

BLANCO CARRIÓN, A. et al. Diagnóstico del liquen plano oral. **Avances en Odontoestomatología**, v. 24, n. 1, p. 11-31, 2008.

BOÑAR-ALVAREZ, P. et al. Correlation between clinical and pathological features of oral lichen planus: A retrospective observational study. **Medicine**, v. 98, n. 8, 2019.

BORGES, R. B. et al. PSS.Health: Power and Sample Size for Health Researchers via Shiny. R package version 0.1.5, 2020. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=PSS.Health>. Acesso em: 22 de jan. de 2021.

BULCÃO, R. P. et al. In vivo toxicological evaluation of polymeric nanocapsules after intradermal administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 2, p. 167-177, 2014.

BULCÃO, R. P. et al. Acute and subchronic toxicity evaluation of poly (epsilon-caprolactone) lipid-core nanocapsules in rats. **Toxicological sciences**, v. 132, n. 1, p. 162-176, 2013.

BURKHART, N. W.; BURKES, E. J.; BURKER, E. J. Meeting the educational needs of patients with oral lichen planus. **General Dentistry**, v. 45, n. 2, p. 126-32; quiz 143-4, 1997.

CANTO, A. M. et al. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 669-675, 2010.

CAON, T. et al. Chitosan-decorated polystyrene-b-poly(acrylic acid) polymersomes as novel carriers for topical delivery of finasteride. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 1, p. 165–172, 2014.

CARRARD, V. C. et al. Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in an urban population from South Brazil. **Oral Diseases**, v. 17, n. 2, p. 171-179, 2011.

CARROZZO, M. et al. Tumor necrosis factor-α and interferon-γ polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 122, n. 1, p. 87-94, 2004.

CASSOL-SPANEMBERG, J. et al. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 10, n. 9, p. e938, 2018.

CASTRO, G. A. et al. Formation of ion pairing as an alternative to improve encapsulation and stability and to reduce skin irritation of retinoic acid loaded in solid lipid nanoparticles. **International journal of pharmaceutics**, v. 381, n. 1, p. 77–83, 2009.

CHAMANI, G. et al. Efficacy of tacrolimus and clobetasol in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 9, p. 996-1004, 2015.

CHANG, J. Y. F. et al. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 38, n. 1, p. 48-54, 2009.

CHAUDHARY, S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. **Australian Dental Journal**, v. 49, n. 4, p. 192-195, 2004.

CHENG, Y. L. et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 122, n. 3, p. 332-354, 2016.

CONROTTO, D. et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. **British Journal of Dermatology**, v. 154, n. 1, p. 139-145, 2006.

CONTRI, R. V. et al. Combined effect of polymeric nanocapsules and chitosan hydrogel on the increase of capsaicinoids adhesion to the skin surface. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 10, n. 5, p. 820–830, 2014a.

CONTRI, R. V. et al. The use of nanoencapsulation to decrease human skin irritation caused by capsaicinoids. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p. 951–962, 2014b.

CORROCHER, G. et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 3, p. 244-249, 2008.

CRUZ, I. et al. Prevalence of Epstein—Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa—a study using the polymerase chain reaction. **Oral Oncology**, v. 33, n. 3, p. 182-188, 1997.

CUNHA, J. A. et al. Manual da versão em português das Escalas Beck. **São Paulo: casa do psicólogo**, v. 256, 2001.

DA SILVA, E. L. et al. Efficacy of topical non-steroidal immunomodulators in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, 25(9), 5149–5169, 2021.

DALMAU, J. et al. Successful treatment of oral erosive lichen planus with mycophenolate mofetil. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 21, n. 2, p. 259, 2007.

DE CARLI, J. P. et al. Hepatitis C and Oral Lichen Planus: Evaluation of their Correlation and Risk Factors in a Longitudinal Clinical Study. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 17, n. 1, p. 27-31, 2016.

DE OLIVEIRA, B. H.; NADANOVSKY, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile–short form. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, v. 33, n. 4, p. 307-314, 2005.

DE SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 74, n. 2, p. 284-292, 2008.

EDWARDS, P. C.; KELSCH, R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. **Journal de l'Association Dentaire Canadienne**, v. 68, n. 8, p. 494-499, 2002.

EISEN, D. et al. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. **Oral Diseases**, v. 11, n. 6, p. 338-349, 2005.

EMADI, S. N. et al. Extensive hypertrophic lichen planus in an HIV positive patient. **Dermatology Online Journal**, v. 16, n. 6, p. 8-8, 2010.

FANG, J.Y. et al. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,** 70:633–40, 2008.

FARHI, D.; DUPIN, N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 100-108, 2010.

FLEISCHER JR, A. B. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 3, p. S126-S130, 1999.

FONTANA, M. C., et al. Improved efficacy in the treatment of contact dermatitis in rats by a dermatological nanomedicine containing clobetasol propionate. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 79, n. 2, p. 241–249, 2011.

FRACASSO, R. et al. Evaluation of potential acute cardiotoxicity of biodegradable nanocapsules in rats by intravenous administration. **Toxicology Research**, v. 5, p. 168-179, 2016.

FRANK, L. A. et al. Chitosan gel containing polymeric nanocapsules: A new formulation for vaginal drug delivery. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, n. 1, p. 3151–3161, 2014.

FRANK, L. A. et al. The use of chitosan as cationic coating or gel vehicle for polymeric nanocapsules: Increasing penetration and adhesion of imiquimod in vaginal tissue. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 114, p. 202–212, 2017.

FRIEDRICH, R. B. et al. Nanoencapsulation of tacrolimus in lipid-core nanocapsules showed similar immunosuppressive activity after oral and intraperitoneal administrations. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 10, n. 8, p. 1599–1609, 2014.

GARCÍA-POLA, M. J. V.; MARTÍN, J. M. G Tratamiento del liquen plano oral: una revisión. **Avances en Odontoestomatología**, v. 24, n. 1, p. 45-53, 2008.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 96, p. 121-130, 2020.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. The use of topical steroids in oral pathology. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal,** v. 16, p. e827-831, 2010.

GOROUHI, F.; DAVARI, P.; FAZEL, N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. **The Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

GORSKY, M.; EPSTEIN, J. B. Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 111, n. 4, p. 461-464, 2011.

GOMES, G. S.et al. Nanotechnology-based alternatives for the topical delivery of immunosuppressive agents in psoriasis. **International Journal of Pharmaceutics**. Volume 631, 2023.

GOMES, G. S.et al. Lipid core nanocapsules-loaded tacrolimus: Development and evaluation of quality parameters. **Drug Anal. Res.**, Porto Alegre, v. 6, n 1, p. 46-57. 2022.

GRINSPAN, D. et al. Lichen ruber planus of the buccal mucosa. Its association with diabetes. **Bulletin de la Societe Francaise de Dermatologie et de Syphiligraphie**, v. 73, n. 6, p. 898-899, 1966.

GUPTA, A. K.; ADAMIAK, A.; CHOW, M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 16, n. 2, p. 100-114, 2002.

GUPTA, S.; GHOSH, S.; GUPTA, S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. **Oral Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1029-1042, 2017.

GUPTA, S.; JAWANDA, M. K. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. **Indian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 3, p. 222, 2015.

GUTERRES, S. S., ALVES, M. P., & POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug target insights**, 2, 147–157, 2007.

HAAS, S. E. et al. Nanoencapsulation increases quinine antimalarial efficacy against Plasmodium berghei in vivo. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 34, n. 2, p. 156–161, 2009.

HARDEN, M. D.; SKELTON, H.; SMITH, C. K. J. Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 5, p. 847-852, 2003.

HETTIARACHCHI, P. V. K. S. et al. Comparison of topical tacrolimus and clobetasol in the management of symptomatic oral lichen planus: A double-blinded, randomized clinical trial in Sri Lanka. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 8, n. 4, p. e12237, 2017.

HIROTA, S. K. et al. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, v.16, n.6, p.e750-756, 2011.

IBRAHIM, S. S. et al. Evaluation of muco-adhesive tacrolimus patch on caspase-3 induced apoptosis in oral lichen planus: a randomized clinical trial. **BMC oral health**, v. 23, n. 1, p. 99, 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2018**. Rio de Janeiro, 2019.

ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. **Journal of Oral Science**, v. 49, n. 2, p. 89-106, 2007.

IVANOVSKI, K. et al. Psychological profile in oral lichen planus. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 32, n. 10, p. 1034-1040, 2005.

KANWAR, A. J. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 35, n. 3, p. 257-262, 2010.

KAUR, M. et al. Topical Clobetasol (0.025%) and Tacrolimus (0.1%) in the Management of Oral Lichen Planus: A Comparative Study. **Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences**, v. 7, n. 6, p. 2492-2499, 2016.

KIYANI, A. et al. Efficacy of 0.1% tacrolimus in long-term management of erosive lichen planus. **The Journal of dermatological treatment**, v. 32, n. 3, p. 367-371, 2019.

KORAY, M. et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 9, n. 6, p. 298-301, 2003.

KRAMER, I. R. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology**, v. 46, p. 518-539, 1978.

KRUPAA, R. J. et al. Oral lichen planus: An overview. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 7, n. Suppl 1, p. S158, 2015.

LAEIJENDECKER, R. et al. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. **Acta Dermato-venereologica**, v. 86, n. 3, p. 227-229, 2006.

LAVANYA, N. et al. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP**, v. 15, n. 2, p. 127, 2011.

LI, C. et al. Global prevalence and incidence estimates of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Dermatology**, 2020.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 100, n. 1, p. 40-51, 2005.

LODI, G. et al. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2020.

LOZADA-NUR, F. I.; SROUSSI, H. Y. Tacrolimus powder in Orabase 0.1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an open clinical trial. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 6, p. 744-749, 2006.

MALIK, U. et al. Treatment of symptomatic oral lichen planus (OLP) with 0.1% tacrolimus powder in Oraguard-B–A pilot prospective study. **The Saudi Dental Journal**, v. 24, n. 3-4, p. 143-148, 2012.

MCCARTAN, B. E.; LAMEY, P.-J. Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans cells (LC) in oral lichenoid drug eruptions (IDE) and idiopathic oral lichen planus (LP). **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 26, n. 4, p. 176-180, 1997.

MCCAUGHEY, C. et al. Pimecrolimus 1% cream for oral erosive lichen planus: a 6-week randomized, double-blind, vehicle-controlled study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 9, p. 1061-1067, 2011.

MIGNOGNA, M. D. et al. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. **International Journal of Dermatology**, v. 39, n. 2, p. 134-139, 2000.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial.** Trad.4a Ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 912p.

OBERTI, L. et al. Clinical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 13, p. 1049-1059, 2019.

PARASHAR, P. Oral lichen planus. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 44, n. 1, p. 89-107, 2011.

PARDO, R. J.; KERDEL, F. A. Hypertrophic lichen planus and light sensitivity in an HIV-positive patient. **International Journal of Dermatology**, v. 27, n. 9, p. 642-644, 1988.

PATEL, S.; YEOMAN, C. M.; MURPHY, R. Oral lichen planus in childhood: a report of three cases. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 15, n. 2, p. 118-122, 2005.

PATIL, S. et al. Epidemiological relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in an Indian population. **Oral Health Dent Manag**, v. 11, n. 4, p. 199-205, 2012.

PIBOONNIYOM, S. et al. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: a preliminary study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 99, n. 6, p. 696-703, 2005.

PINA, G. et al. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: A multicentric randomized trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, 2017.

POLIZZI, A. et al. “Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: A randomized clinical trial.” **Oral diseases**, v. 29, n. 2, p. 755-763, 2021.

POPLE, P. V., SINGH, K. K. Targeting tacrolimus to deeper layers of skin with improved safety for treatment of atopic dermatitis. **International journal of pharmaceutics**, v. 398, n. 1-2, p. 165–178. 2010

POSTIGO, V. C. et al. Influence of clinical features on the manifestation of the oral lichen planus and its microscopic aspects. **Biosaúde, Londrina**, v. 22, n. 2, 2020.

RABANAL, A.; BRAL, M.; GOLDSTEIN, G. Management of a patient with severe erosive lichen planus in need of an immediate complete denture: A clinical report. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v. 98, n. 4, p. 256-259, 2007.

RADFAR, L.; WILD, R. C.; SURESH, L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 105, n. 2, p. 187-193, 2008.

RESENDE, J. P. M. et al. Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1%. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 6, n. 10, p. 917, 2013.

ROHAN, L. C.; SASSI, A. B. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention. **The AAPS Journal**, v. 11, n. 1, p. 78–87, 2009.

ROJO-MORENO, J. et al. Psychologic factors and oral lichen planus: a psychometric evaluation of 100 cases. **Oral surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 86, n. 6, p. 687-691, 1998.

ROOPASHREE, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus–a review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 39, n. 10, p. 729-734, 2010.

SAMYCIA, M.; LIN, A. N. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 16, n. 4, p. 221-229, 2012.

SAND, L. P. et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 93, n. 5, p. 586-592, 2002.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Quimica Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003.

SCHULZ, K. F. et al. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **International Journal of Surgery**, v. 9, n. 8, p. 672–677, 2011.

SCULLY, C.; CARROZZO, M. Oral mucosal disease: Lichen planus. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 1, p. 15-21, 2008.

SHEKAR, C.; GANESAN, S. Oral lichen planus: Review. **Journal of Dental Sciences and Research**, v. 2, n. 1, p. 62-87, 2011.

Shichinohe, R., Shibaki, A., Nishie, W., Tateishi, Y. and Shimizu, H. (2006), Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, 20: 66-68. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01338.x

SINGH, A. R. et al. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. **The Journal of Laryngology & Otology**, v. 131, n. 1, p. 69-76, 2017.

SIPONEN, M. et al. Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial. **Oral diseases** v. 23, n. 5, p. 660-668, 2017.

SIVARAMAN, S. et al. A randomized triple-blind clinical trial to compare the effectiveness of topical triamcinolone acetonate (0.1%), clobetasol propionate (0.05%), and tacrolimus orabase (0.03%) in the management of oral lichen planus. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, v. 8, n. Suppl 1, p. S86, 2016.

SONTHALIA, S.; SINGAL, A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. I**nternational Journal of Dermatology**, v. 51, n. 11, p. 1371-1378, 2012.

SOTO, M. A.; ROJAS, G. A.; ESGUEP, A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. **Medicina Oral: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2004.

SRINIVAS, K. et al. Oral lichen planus-Review on etiopathogenesis. **National Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 2, n. 1, p. 15, 2011.

SUGERMAN, P. B. et al. The pathogenesis of oral lichen planus. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 13, n. 4, p. 350-365, 2002.

SUN, S.-L. et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1166-1176, 2019.

SURESH, S. S. et al. Medical management of oral lichen planus: A systematic review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 10, n. 2, p. ZE10, 2016.

THONGPRASOM, K.; DHANUTHAI, K. Steroid in the treatment of lichen planus: a review. **Journal of Oral Sciencie**, v. 50, n. 4, p. 377-385, 2008.

THONGPRASOM, K. et al. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 21, n. 10, p. 456-458, 1992.

TORCHILIN, V. P. Drug targeting. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 11 Suppl 2, p. S81-91, 2000.

TORTI, D. C. et al. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 4, p. 511-515, 2007.

UTZ, S. et al. Outcome and long-term treatment protocol for topical tacrolimus in oral lichen planus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 36, n. 12, p. 2459-2465, 2022.

VALLEJO, M. J. G.; ZARABOZO, G. H. Valoración de la ansiedad como factor etiológico en el liquen plano oral. **Medicina Oral**, v. 5, n. 1, p. 7-13, 2000.

VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 32, n. 9, p. 507-512, 2003.

VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 14, n. 7, p. E310-E314, 2009.

VANIĆ, Ž.; ŠKALKO-BASNET, N. Nanopharmaceuticals for improved topical vaginal therapy: Can they deliver? **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 1, p. 29–41, 2013.

VERMA, K. K.; MITTAL, R.; MANCHANDA, Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 81, n. 5, p. 378-379, 2001.

VIČIĆ, M., et al. Comprehensive Insight into Lichen Planus Immunopathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, 24(3), 3038, 2023.

VOHRA, S.; SINGAL, A.; SHARMA, S. B. Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 1, p. 101-105, 2016.

WALIA, C. et al. Clinical Evaluation of Efficacy of Triamcinolone Acetonide with Tacrolimus in the Management of Oral Lichen Planus: A Pilot Prospective Observational Study. **Contemporary clinical dentistry,** v. 13, n. 3, p. 236-241, 2022.

WALTON, K. E. et al. Childhood lichen planus: demographics of a US population. **Pediatric Dermatology**, v. 27, n. 1, p. 34-38, 2010.

Warnakulasuriya S, Ramos-García P, González-Moles MÁ. Oral Lichen Planus and Systemic Diseases. **J Dent Res**. 2026 Jan;105(1):31-41. doi: 10.1177/00220345251385966. Epub 2025 Nov 18. PMID: 41254953; PMCID: PMC12701911.

WATANABE, T. et al. Analysis of HLA antigens in Japanese with oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 15, n. 10, p. 529-533, 1986.

WEE, J. S. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. **British Journal of Dermatology**, v. 167, n. 1, p. 36-43, 2012.

WEN, S. et al. Detection and analysis of human papillomavirus 16 and 18 homologous DNA sequences in oral lesions. **Anticancer Research**, v. 17, n. 1A, p. 307-311, 1997.

WESTON, G.; PAYETTE, M. Update on lichen planus and its clinical variants. **International Journal of Women's Dermatology**, v. 1, n. 3, p. 140-149, 2015.

WANG H, ZHANG D, HAN Q, et al. Role of distinct CD4(+) T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**; 45(6):385-393, 2016.

YILDIRIM, B.; SENGUVEN, B.; DEMIR, C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. **Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal**, v. 16, n. 2, p. e170-4, 2011.

YOKE, P. C. et al. A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 1, p. 47-55, 2006.

ZHOU, X. J. et al. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 31, n. 1, p. 23-27, 2002.

MANGEMATIN, V.; WALSH, S. The future of nanotechnologies. Technovation, v. 32, p. 157–160, 2012.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos para a administração de fármacos. Química Nova, v. 25 (5), p. 726–737, 2003a.

SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R; DALLA-COSTA, T.C.; GUTERRES, S.S. Freeze-drying polymeric colloidal suspensions: nanocapsules, nanospheres and nanodispersion. A comparative study. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v. 56, n. 3, p. 501-505, 2003b.

D.E. Owens, N.A. Peppas, Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles, Int. J. Pharm. 307 (1) (2006) 93–102.

ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título do Projeto: Avaliação da eficácia de spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa vs. tacrolimus 0.1% livre pomada comercial no tratamento do líquen plano bucal – um ensaio clínico randomizado.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a eficácia de um medicamento chamado tacrolimus em diferentes formas de apresentação (0.08% spray nanoencapsulado solução aquosa e 0.1% livre pomada comercial) no tratamento do líquen plano bucal, uma doença autoimune que pode ocorrer na boca e causar dor e desconforto. Atualmente, não há um tratamento de cura estabelecido. O tacrolimus é um medicamento indicado no tratamento de doenças de pele de causa semelhante, porém ainda não possui uma análise comprovada para o tratamento de líquen plano bucal. Nesta pesquisa, nosso objetivo é avaliar a resposta ao tratamento do líquen plano bucal utilizando o tacrolimus nas duas formas apresentadas. Esta pesquisa está sendo realizada na Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e no Ambulatório de Estomatologia do HCPA e pelo Ambulatório de Estomatologia da Universidade Franciscana.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação, envolve seis visitas à Faculdade de Odontologia ou Ambulatório de Estomatologia do HCPA onde ocorrerão os seguintes procedimentos:

Visita 1: em uma consulta habitual da rotina você será examinado (a) com relação às lesões bucais. Sua lesão será fotografada e mensurada. Serão realizadas fotografias apenas da região das lesões, sem englobar a face, para acompanhar a evolução do tratamento e das lesões. Além disso, você responderá a um questionário sobre dados pessoais e informações sobre saúde da boca. Será realizada um exame de sangue para avaliação da sua saúde. Será realizada, também, uma biópsia parcial da lesão. A biópsia é um exame de um pedaço coletado da sua lesão para determinar, por meio de uma análise no microscópio, as alterações existentes no local. Este procedimento é realizado independente da sua participação no estudo, pois ele é fundamental para definição do melhor tratamento para o seu caso. Para acessar o resultado, solicitamos sua autorização para análise do bloco de parafina ou lâmina utilizado nesse exame e que se encontra nas dependências do Serviço de Patologia. Também será solicitada um exame de sangue para que possamos monitorar parâmetros de saúde.

Visita 2: esta visita deve ocorrer após 7 dias da visita 1. Será realizada a remoção dos pontos da cirurgia e você receberá o laudo do exame da biópsia e, em caso de confirmação da lesão ser líquen plano bucal, você permanecerá no estudo se desejar, conforme procedimentos a seguir. Em caso de não ser confirmado este diagnóstico, sua participação na pesquisa se encerra e você continuará seu atendimento de rotina.

Caso você permaneça no estudo, você será sorteado para um dos dois grupos (tratamentos). Nem você nem os pesquisadores poderão escolher qual grupo participar, nem saberão qual tratamento estão recebendo.

Tratamento 1: spray de tacrolimus 0.08% nanoencapsulado solução aquosa, chamado de grupo teste.

Tratamento 2: tacrolimus 0.1% livre pomada comercial, chamado de grupo controle.

Nesta visita, você levará os medicamentos para casa e receberá as instruções de uso. Você receberá o medicamento, e terá que aplicá-lo sobre a lesão 2x ao dia, após a lesão estar seca, com as mãos limpas, por um período de 4 semanas. Após cada aplicação, você não deve ingerir líquidos ou alimentos e nem fumar por 30 minutos. Nesta visita sua lesão será avaliada e serão realizadas fotografias. Você também responderá aos questionários sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida e nível de ansiedade. Além disso, neste dia você responderá a uma escala visual, que avaliará seu grau de dor, e levará uma cópia dessa escala para marcar novamente em casa, 72 horas após esta visita. Você deverá trazer essa escala na próxima consulta.

Visita 3: esta visita ocorre 14 dias após o início do tratamento. Nesta ocasião você deverá comparecer à Faculdade de Odontologia ou Ambulatório de Estomatologia, onde será avaliada a evolução das lesões e serão realizadas fotos. Você responderá à escala visual e ao questionário de efeitos adversos ou indesejados dos tratamentos.

Visita 4: esta visita ocorre 14 dias após a visita 3 e ocorre no final do tratamento. Nesta visita será solicitado um novo exame de sangue para avaliação laboratorial e será avaliada a evolução das lesões e serão realizadas fotos. Você responderá aos questionários de efeitos colaterais ou indesejados dos tratamentos, sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida, nível de ansiedade e sobre sua satisfação com o tratamento recebido. Nesta visita, se for constatada a presença de lesão remanescente, será ofertado um tratamento alternativo. Também será realizado novamente um exame de sangue.

Visita 5: esta visita ocorre 30 dias após a visita 4 e serão realizados os mesmos procedimentos da visita 4 e ocorrerá na Faculdade de Odontologia ou Ambulatório de Estomatologia. Além disso, você responderá aos questionários sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida e nível de ansiedade.

Visita 6: esta visita ocorre 60 dias após a visita 5. Nesta visita será avaliada a evolução das lesões e serão realizadas fotos. Você responderá novamente à escala visual e aos questionários sobre o impacto da saúde bucal na qualidade de vida e nível de ansiedade.

Ao final do estudo, se um dos tratamentos se mostrar superior aos outros, este será oferecido aos participantes que não o receberam. Você poderá entrar em contato a qualquer momento para conhecimento dos resultados obtidos com a utilização das suas amostras. Fica assegurado que você será informado de qualquer resultado que possa influenciar seu tratamento.

Os possíveis riscos ou desconfortos associados à participação neste estudo são relacionados à aplicação dos questionários que necessitam de tempo, o que pode gerar desconforto ao paciente se muito prolongado. Além disso, o tacrolimus pode causar efeitos adversos, sendo uma sensação de queimação o efeito colateral mais comum. Podem ocorrer, ainda, náusea, dor de cabeça, dor de garganta, refluxo, mau gosto, diminuição de paladar e saliva, demora na cicatrização, pigmentação transitória na área das lesões, aparecimento de lesões de candidíase, herpes simples e varicela-zoster, no entanto, estes efeitos adversos ocorrem de forma mais incomum. Podem ser necessários cuidados especiais com pacientes com alterações no processo de cicatrização como diabéticos. Neste caso, você será orientado adequadamente. Em caso de qualquer desconforto ou efeito adverso, você poderá entrar em contato com os pesquisadores pelos telefones indicados ao final. Também há o desconforto da coleta de sangue, para minimizar esse risco a coleta será realizada por equipe bem treinada.

O possível benefício decorrente da participação na pesquisa é a melhora clínica da lesão ou até mesmo sua regressão. No entanto, não é possível garantir que a sua lesão vai responder ao tratamento. Além disso, o conhecimento adquirido com este estudo poderá contribuir para melhor entender e prevenir as doenças da boca determinando com isso a melhor forma de tratar essa doença, beneficiando futuros pacientes.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados. Tanto as informações quanto as fotografias da pesquisa serão mantidas e publicadas de maneira a garantir que sua identidade não seja revelada.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Fernanda Visioli, pelo telefone (51) 98137 8940 e com o pesquisador Erick Pedraça, pelo telefone (51) 98402 8826. Observação: o presente documento, baseado nas Diretrizes e Normas Regulamentares para Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde (resolução 466/2012), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do participante e a outra da equipe de pesquisadores deste estudo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo seus contatos: telefone (51) 3359.7640 e e-mail (cep@hcpa.edu.br). O CEP HCPA está localizado na Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

_____
Nome do participante da pesquisa

_____
Assinatura

_____
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

_____
Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome completo:**_____

Dados Pessoais:

1) Idade:_____

2) Estado Civil: ( ) Casado ( ) Solteiro ( ) Divorciado ( ) Viúvo

3) Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

4) Grau de escolaridade: ( ) Analfabeto ( ) Primário incompleto ( ) Primário completo ( ) 2º grau incompleto ( ) 2º grau completo ( ) Superior incompleto ( ) Superior completo ( ) Pós-graduação

5) Você já teve alguma lesão/doença na mucosa da boca que não o líquen plano bucal? ( ) Sim ( ) Não Local:_____

Se sim, realizou tratamento? ( ) Sim ( ) Não Qual?_____

6) Uso de prótese? ( ) Sim ( ) Não Qual?_____

Se sim, você higieniza a prótese? ( ) Sim ( ) Não

7) Você toma chimarrão? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, qual a frequência? ( ) Diariamente ( ) Semanalmente ( ) Raramente

8) Você é fumante? ( ) Sim ( ) Não ( ) Ex-fumante, parou há:_____

Quantos cigarros por dia?_____Por quantos anos?_____

Qual fumo? ( ) cigarro ( ) charuto/cachimbo ( ) mascado ( ) palha

9) Você ingere bebida alcóolica? ( ) Sim ( ) Não

Se sim: qual tipo: ( ) cerveja ( ) vinho ( ) destilados

Se sim, com que frequência: ( ) diária ( ) fim de semana

Quantos doses/copos por dia?_____

10) Você alguma destas doenças? ( ) hipertensão ( ) diabetes ( ) asma/alergia a medicamentos ( ) doenças cardíacas ou renais ( ) artrite/artrose ( ) doenças infecciosas (HIV, hepatite)

( ) outras doenças_____

Medicamentos em uso:

ANEXO 3 – ESCALA DO OHIP-14

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome completo:**_____

Questão	Nunca	Raramente	Às vezes	Repetidamente	Sempre
1 - Você teve problema para pronunciar alguma palavra por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
2 - Você sentiu que sua capacidade de sentir o gosto dos alimentos piorou por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
3 - Você teve alguma dor em sua boca?	0	1	2	3	4
4 - Você sentiu desconforto para comer alguma comida por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
5 - Você se sentiu preocupado por causa de seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
6 - Você se sentiu tenso por Causa de problemas em seus Dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
7 - Sua alimentação foi insatisfatória por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
8 - Você interrompeu suas refeições por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
9 - Você sentiu dificuldades para relaxar por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
10 - Você ficou envergonhado por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
11 - Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
12 - Você sentiu dificuldade em realizar suas atividades habituais por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
13 - Você sentiu, no geral, que a vida é menos satisfatória por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4
14 - Você esteve totalmente incapaz de realizar suas atividades por causa de problemas em seus dentes, boca ou dentadura?	0	1	2	3	4

ANEXO 4 – ESCALA DE ANSIEDADE DE BECK

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome completo:**_____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a última semana, incluindo hoje, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	**Levemente** Não me incomodou muito	**Moderadamente** Foi muito desagradável. mas pude suportar	**Gravemente** Dificilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento	**0**	**1**	**2**	**3**
2. Sensação de calor	**0**	**1**	**2**	**3**
3. Tremores nas pernas	**0**	**1**	**2**	**3**
4. Incapaz de relaxar	**0**	**1**	**2**	**3**
5. Medo que aconteça o pior	**0**	**1**	**2**	**3**
6. Atordoado ou tonto	**0**	**1**	**2**	**3**
7. Palpitação ou aceleração do co	**0**	**1**	**2**	**3**
8. Sem equilíbrio	**0**	**1**	**2**	**3**
9. Aterrorizado	**0**	**1**	**2**	**3**
10. Nervoso	**0**	**1**	**2**	**3**
11. Sensação de sufocação	**0**	**1**	**2**	**3**
12. Tremores nas mãos	**0**	**1**	**2**	**3**
13. Trêmulo	**0**	**1**	**2**	**3**
14. Medo de perder o controle	**0**	**1**	**2**	**3**
15. Dificuldade de respirar	**0**	**1**	**2**	**3**
16. Medo de morrer	**0**	**1**	**2**	**3**
17. Assustado	**0**	**1**	**2**	**3**
18. Indigestão ou desconforto no a	**0**	**1**	**2**	**3**
19. Sensação de desmaio	**0**	**1**	**2**	**3**
20. Rosto afogueado	**0**	**1**	**2**	**3**
21. Suor (não devido ao calor)	**0**	**1**	**2**	**3**

ANEXO 5 – ESCALA HEDÔNICA DE NOVE PONTOS

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome completo:**_____

Por favor, avalie o tratamento que você recebeu utilizando a escala para descrever o quanto você gostou ou desgostou. Marque com um “X” a posição na escala que melhor reflete seu julgamento.

( ) Gostei extremamente
( ) Gostei muito
( ) Gostei moderadamente
( ) Gostei ligeiramente
( ) Indiferente
( ) Desgostei ligeiramente
( ) Desgostei moderadamente
( ) Desgostei muito
( ) Desgostei extremamente

ANEXO 6 – ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome completo:**_____

ESCALA VISUAL ANALÓGICA – EVA



*Marque na escala com um “X” como você classifica sua dor.

Responder:

Você teve a necessidade de tomar um medicamento analgésico para alívio da dor? Qual? Quantas vezes?

_____

_____

ANEXO 7 – QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS ADVERSOS

Entrevistador:_____**Data:**____/____/_____

N° Participante:_____**Nome Completo:**_____

1. Descrever o efeito adverso:

_____

_____

2. O evento apareceu quanto tempo após a administração do fármaco?

_____

_____

3. Houve administração de outro medicamento para tratar esse efeito adverso? Qual?

_____

_____

4. O participante faz ou fez uso de algum outro medicamento concomitante ao tratamento? Incluir automedicação e fitoterápicos.

_____

_____

5. A dose administrada foi a recomendada pelo estudo?

( ) Sim ( ) Não ( ) Qual dose?_____

6. O participante possui alguma patologia ou histórico clínico relevante que poderia proporcionar ou influenciar o evento adverso? Qual?

_____

_____

7. Ao exame clínico, o examinador detectou as seguintes condições patológicas:

_____

_____

Indicar a intensidade dos sinais e sintomas abaixo causados pelo tratamento, classificando-os de 0 a 3, sendo:

0 - ausência
1 - leve
2 - moderado
3 - severo

Sinais e sintomas locais:
Queimação/ardência ( )
Ulceração ( )
Inchaço ( )
Coceira ( )

Sinais e sintomas sistêmicos:
Dor de cabeça ( )
Náusea ( )
Refluxo ( )
Mau gosto ( )
Alteração do paladar ( )
Diminuição da salivação ( )
Aumento da salivação ( )