

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

EDUARDO LIBERATO DA SILVA

**USO DE IMUNOMODULADORES NÃO ESTEROIDAIIS TÓPICOS NO
TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL: REVISÃO SISTÊMICA**

Linha de Pesquisa: Diagnóstico de Afecções Bucais

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito à obtenção do título de mestre em Odontologia.

*Área de Concentração: Clínica Odontológica -
Estomatologia*

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Visioli

PORTO ALEGRE, 2019

AGRADECIMENTOS

Bom, esses dois últimos anos foram repletos de grandes desafios, portanto a lista de agradecimentos é longa.

Primeiramente, gostaria de agradecer minha família, pai, mãe, tios, avós por me darem condições de ter chego até aqui e que buscaram sempre me apoiar, mesmo não compreendendo a real situação.

Agradecer aos meus amigos que cultivo desde criança e que moram em Lajeado. A vida nos tornou irmão. Eles foram minha fuga quando era necessário renovar as ideias. Além disso, me dão força sempre que preciso.

Gostaria de agradecer ao Dr. Daniel Lauxen Junior, que me atendeu ao longo de 7 anos, e que sempre buscou o melhor para mim, apesar de termos passados por dificuldades durante esse tempo. O difícil diagnóstico dos problemas relacionados ao meu joelho e a falta de perspectiva sobre o prognóstico foram ideias que assolaram nossas consultas. Eu o perdoo sobre qualquer conduta que ele tenha feito de forma equivocada, visto que foi um caso sem precedentes em sua carreira.

Agradecer a todos os profissionais de saúde, sejam fisioterapeutas e educadores físicos que passaram e os que estão comigo até o momento. Aqui vão alguns nomes: Patrícia, Sérgio Peixoto, Fernanda, Rae, Patricia (outra), Josias, Everton, Sandro. Nos momentos em que não tinha mais alternativas para controlar a dor, eles tentaram de tudo para me reanimar e dar esperança e motivação.

Gostaria de agradecer as amizades que construí em Porto Alegre, sejam ex-colegas, colegas de mestrado e amigos que a vida trouxe. Todos eles merecem meu respeito e agradecimento.

|

Agradecer a todos os professores da Patologia e outros que se tornaram amigos durante minha caminhada até aqui. Com certeza, auxiliaram na construção do meu conhecimento

Um agradecimento muito especial aos professores Vinicius Carrard, Marco e Manoela. Me ajudaram em momentos que não esperava ajuda. O auxílio veio com entendimento, trabalho espiritual e palavras que com certeza me ajudaram nos momentos difíceis. Além disso, sempre contribuíram para realizações de pesquisas e são exemplos de profissionais.

Agradeço a Juliana Romanini que nos ajudou muito na construção do ensaio clínico que estamos realizando no HCPA. Foi peça fundamental para a realização do estudo. Muito obrigado.

Agradecer aos residentes de Estomatologia da UFRGS. Eles me receberam de uma forma especial, colocando-se sempre a disposição de ajudar, inclusive com trocas de auxílio. Foi construído um respeito mútuo e amizade que irei levar sempre! Tornaram o ensaio clínico extremamente alegre e leve.

Não tenho como deixar de fora todos os alunos da Patologia e Estomatologia UFRGS. Foi um prazer imenso conhecer e tornar-se amigo de todos eles. Muitos tornaram-se grandes amigos. Pessoas realmente incríveis e as quais serei sempre grato por entrarem em minha vida. Em especial, Julia Nunes, que nos deu uma aula de força e superação.

Agradecimento especial ao meu colega e amigo Erick Pedraça. Veio de Manaus em um momento que eu estava operado e teve que “aguentar no peito” o ensaio clínico que estava em andamento como se fosse dele. Além disso, sempre me “cobriu” quando eu ia às consultas no Ortopedista, quando estava operado, quando não conseguia caminhar ou estava com muita dor. Ao contrário do que qualquer um imaginaria, ele nunca reclamou ou desistiu. Sou eternamente grato.

Agradeço a dois colegas de mestrado e que acabaram se tornando verdadeiros irmãos. Luan, foi talvez a pessoa que mais convivi nos últimos 2 anos. Esse cara nunca desistiu de mim. Me auxiliou e conversou comigo todos os dias durante todo o período que não conseguia olhar mais para a parede de casa. É um prazer estudar e trabalhar com ele. Foi um professor nesses anos. Não conheço pessoa mais solidária e altruísta.

Julia Turra, sempre esteve comigo e juntos levantamos um ao outro. Foi um prazer imenso tê-la como amiga. É uma pessoa muito especial.

Carol, obrigado por estar comigo. Conheceu-me num período que estava depressivo, com dor, sem ter a possibilidade de andar. Quando chegou, acendeu sua luz e assim, conseguiu levar embora a escuridão que me cobria. Todos os dias em que não suportava mais, não suportava estar mais vivendo essa situação, ela mesmo sem entender a real dor que sentia ou o processo, apenas estendeu os braços. O que escrevo é pouco para agradecê-la. Hoje tenho o privilégio de conviver contigo e aprender cada dia mais.

Agradecer a minha terapeuta Ana. Uma das mulheres mais guerreiras e fortes que conheci na minha vida. Exemplo de humano. Ela conseguiu despertar coisas que jamais imaginei que tivesse capacidade. Obrigado por me ajudar a superar os desafios, e fazer enxergar meus próprios erros de forma que eu possa aprender com eles.

Por último, a minha orientadora Fernanda Visioli. Ela, que se tornou uma mãe e amiga, esteve sempre me auxiliando e buscando entender cada um de seus orientados. Quem conhece ela sabe a sua empatia, amor e pessoa excepcional. A gratidão que tenho por ela é indescritível. Ela já faz parte da minha história, e tenho certeza que vou levar seus ensinamentos pro resto da minha vida. Foi um prazer imenso trabalhar, aprender, ensinar, discutir e conversar com nesses 4 anos e meio. Hoje me despeço com sentimento de que poderia ter feito mais, no entanto, sei que foi feito o que foi possível. Obrigado Fe.

Obrigado Deus por me dar forças e ter colocado todas essas pessoas no meu caminho!

RESUMO

O líquen plano é uma condição autoimune mucocutânea que frequentemente afeta a cavidade bucal. O líquen plano oral pode apresentar variadas manifestações clínicas e quando se apresenta na forma erosiva ou ulcerada causa considerável dor e desconforto ao paciente. Existem inúmeras opções terapêuticas disponíveis, dentre elas o uso de imunomoduladores esteroidais e não esteroidais de uso tópico ou sistêmico. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do uso de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral. As bases de dados consultadas foram o Pubmed e o Embase utilizando-se uma estratégia de busca delineada para este fim. Foram recuperados 1052 artigos após a exclusão das referências duplicadas. Após análise de títulos e resumos, 72 estudos foram selecionados para análise do texto completo. Apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos, resultando em um total de 28 estudos incluídos na revisão sistemática. Os estudos foram sub-divididos de acordo com os fármacos utilizados. Para cada estudo foram extraídos dados qualitativos e quantitativos. Concomitantemente à extração de dados, os artigos foram avaliados quanto ao seu risco de viés. A maioria dos ensaios não observou eficácia diferente quando compararam uso de tacrolimus 0,1% com propionato de clobetasol 0,05% (4 de 6 estudos) ou triancinolona acetonida 0.1% (4 de 5 estudos). Tanto tacrolimus quanto pimecrolimus foram superiores ao placebo. 50% dos estudos encontrados (2/4) mostraram superioridade do tratamento com pimecrolimus em relação à triancinolona acetonida. O uso de ciclosporina foi avaliado em 5 estudos e quando comparada com triancinolona acetonida não foram observadas diferenças significativa em relação à redução de sinais clínicos e sintomas ao final do tratamento, nem em comparação ao propionato de clobetasol, porém este último foi mais eficaz na manutenção da remissão dos sintomas no acompanhamento em um estudo. Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado para análise de talidomida e de retinoides no tratamento do líquen plano oral. Em ambos estudos não houve diferença na eficácia destes imunomoduladores com corticosteroides tópicos. Nenhum efeito adverso grave foi reportado. Ciclosporina apresentou maior frequência e variedade de efeitos adversos. Em conclusão, esta revisão sistemática da literatura detectou que os imunomoduladores não esteroidais tacrolimus e pimecrolimus são alternativas eficazes e seguras no tratamento do líquen plano oral. Dentre estes, o tacrolimus é a primeira opção pois apresenta maior evidência científica disponível até o momento.

Palavras-chave: Líquen plano oral; imunomoduladores; tratamento tópico; tacrolimus; pimecrolimus; ciclosporina; talidomida; retinoides.

ABSTRACT

Lichen planus is a mucocutaneous autoimmune condition that often affects the oral cavity. Oral lichen planus (OLP) may present a variety of clinical manifestations. When presented as erosive or ulcerated form can cause considerable pain and discomfort for patients. There are numerous therapeutic options available, including the use of topical or systemic steroidal and non-steroidal immunomodulators. The aim of this study was to conduct a systematic literature review on the efficacy and safety of topical non-steroidal immunomodulators for OLP treatment. The Pubmed and Embase databases were consulted using a search strategy designed for this purpose. 1052 articles were retrieved after excluding duplicate references. After analysis of titles and abstracts, 72 studies were selected for full-text analysis. Only randomized controlled clinical trials were included, resulting in a total of 28 studies included in this systematic review. The studies were subdivided according to the drugs assessed. For each study, qualitative and quantitative data were extracted. Articles were also evaluated for their risk of bias. Most trials did not observe different efficacy when comparing use of 0,1% tacrolimus with 0,05% clobetasol propionate (4 of 6 studies) or 0,1% triamcinolone acetonide (4 of 5 studies). Both tacrolimus and pimecrolimus were superior to placebo. 50% of the studies (2/4) showed superiority of pimecrolimus treatment over triamcinolone acetonide. Cyclosporine was evaluated in 5 studies and when compared with triamcinolone acetonide no significant differences were observed regarding clinical signs and symptoms reduction at the end of treatment. When compared to clobetasol propionate, did not showed difference at end of treatment, however it was more effective in symptom remission maintenance at follow-up in one study. Only one randomized clinical trial was found for thalidomide and retinoid analysis in OLP treatment. There was no difference in the efficacy of these immunomodulators compared to topical corticosteroid. No serious adverse effects have been reported. Cyclosporine had a higher frequency and variety of adverse effects. In conclusion, this systematic literature review has detected that tacrolimus and pimecrolimus non-steroidal immunomodulators are safe and effective alternatives for OLP treatment. Of these, tacrolimus is the first option because it has more scientific evidence available to date.

Keywords: oral lichen planus; immunomodulators; topical treatment; tacrolimus; pimecrolimus; cyclosporine; thalidomide; retinoids.

SUMÁRIO

1.ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS.....	09
1.1 Líquen Plano Oral (LPO): conceito e prevalência.....	09
1.2 Etiopatogenia.....	09
1.3 Manifestações Clínicas, Microscópicas e Diagnóstico Diferencial.....	13
1.4 Tratamento do LPO.....	16
1.5 Tratamento do LPO com Imunossuppressores/ Imunomoduladores.....	18
1.6 Proservação do Líquen Plano Oral e risco de malignização.....	22
2.OBJETIVOS.....	25
Objetivo Geral.....	25
Objetivos Específicos.....	25
3. ARTIGO CIENTÍFICO.....	26
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	86
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA

1.1 Líquen Plano Oral (LPO): conceito e prevalência

O Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória crônica de base imunológica que pode afetar pele, couro cabeludo (líquen plano pilar), unhas, olhos, trato urinário e mucosas. Quando na presença de manifestações na mucosa da cavidade oral o mesmo é classificado como Líquen Plano Oral (LPO). Ao acometer a cavidade bucal pode gerar impacto na qualidade de vida, principalmente quando se manifesta na forma de lesões erosivas e ulceradas (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010;; PAYERAS et al., 2013;).

A prevalência de LPO na população adulta é estimada entre 0,5 a 2,6% sendo mais frequente em mulheres de etnia branca na faixa etária entre 30 e 60 anos apresentando uma razão mulher/homem de 2 para 1 (EISEN et al., 2005; PARASHAR, 2011; SHIRASUNA, 2014). As manifestações genitais e cutâneas são observadas concomitantemente com a LPO em aproximadamente 15% a 20% dos casos. A LPO ocorre em 70 a 77% dos pacientes com manifestação cutânea (SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010; PARASHAR, 2011;). Além disso, é importante ressaltar que há a possibilidade de acometimento da mucosa esofágica portanto uma endoscopia pode ser indicada quando na presença de sintomas nesta região (QUISPEL et al., 2009).

1.2 Etiopatogenia do LPO

O LPO é considerado uma patologia autoimune e possui etiologia ainda em discussão. Poucos fatores são considerados predisponentes à doença, sendo que estes podem ser classificados como de ordem genética, psicológica, traumática, em decorrência da infecção por vírus da Hepatite C (HCV), disfunção de tireoide e doença do enxerto versus hospedeiro (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016).

Quanto ao envolvimento genético, são descritos polimorfismos de citocinas, como Interferon-gama (IFN- γ) e alta frequência do alelo 308A no gene do Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) que podem contribuir para o desenvolvimento de LPO (CARROZZO et al., 2004b; BERMEJO-FENOLL; LÓPEZ-JORNET, 2006;).

Ansiedade elevada, depressão profunda e vulnerabilidade psicológica estão comumente presentes em pacientes com LPO, além disso, períodos de alto estresse e ansiedade podem desencadear ou exacerbar a doença (ROJO-MORENO et al., 1998; SOTO ARAYA; ROJAS ALCAYAGA; ESGUEP, 2004; IVANOVSKI et al., 2005;). O trauma não constitui-se de um fator etiológico propriamente dito, possivelmente essa associação decorre do fenômeno de Koebner em mucosa jugal e superfície de língua (SCULLY et al., 1998, EISEN et al., 2005;).

Segundo dados da literatura a associação do HCV com LPO parece existir apenas em algumas populações como a população urbana do Estados Unidos, a mediterrânea e a japonesa (NAGAO et al., 1995; CARROZZO et al., 1996; BAGAN et al., 1998; ERKEK; BOZDOGAN; OLUT, 2001;). Estudos mostraram que pacientes com LP apresentam hiper e hipotireoidismo mais frequentemente quando comparados aos pacientes sem a doença (COTTONI et al., 1991; SIPONEN et al., 2010). Alguns pacientes acometidos pela doença do enxerto versus hospedeiro apresentam lesões semelhantes clinicamente e histopatologicamente à LPO, possuindo provável especificidade-antigênica distinta mas com mesmos aparatos imunológicos (CHAN et al., 2000; LODI et al., 2005a).

Quanto aos mecanismos envolvidos na doença, estudos apontam associação com diversos fatores tais como a resposta imune celular mediada por antígeno-específico, fatores genéticos e inflamação inespecífica. De forma geral, os mecanismo se dividem em específicos e não específicos (SUGERMAN et al., 2002; GOROUHI et al., 2014; YANG et al., 2016). Mecanismos específicos são regulados pelos linfócitos CD4-T helper e CD8-T citotóxico e a patogênese da doença se dá por meio dessa interação. Na fase

inicial observa-se predominantemente linfócitos T-helper, macrófagos e células dendríticas desempenhando a função de apresentadores de antígeno e indutores da resposta inflamatória. Em estágios mais avançados nota-se maiores níveis de linfócitos T-supressores (DE PANFILIS; MANARA; ALLEGRA, 1981; SCULLY; EL-KOM, 1985). Ainda, a ativação de células CD8-T pode promover a apoptose dos ceratinócitos via TNF ou através da via de Fas-FasL (SUGERMAN et al., 2002).

Dentre os mecanismos não específicos destacam-se aqueles mediados por Metaloproteinases da Matriz (MMP), mastócitos, membrana basal epitelial e quimiocinas. A quimiocina mais fortemente associada ao LPO, a Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES), é produzida por células como linfócitos T, ceratinócitos e mastócitos. A ligação de RANTES com diferentes receptores de superfície celular da família de quimiocinas CC como CCR-1, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-9 e CCR-10 promove o recrutamento de linfócitos, células Natural Killer e mastócitos. A degranulação de mastócitos promovida por RANTES libera TNF- α e quimiocinas com consequente estimulação e aumento da liberação de RANTES, promovendo recrutamento de mais mastócitos e nova degranulação em um processo de “retroalimentação” que pode estar associado à cronicidade das lesões LPO (ZHAO et al., 2001; LODI et al., 2005a; PAYERAS et al., 2013; SUGERMAN et al., 2002;).

As MMPs fazem parte de um grupo de pelo menos 20 proteases zinco-dependentes envolvidas na ativação proteolítica de fatores de crescimento, migração celular, angiogênese, cicatrização e reparo tecidual e invasão tumoral. Inibidores teciduais de Metaloproteinases (TIMP) são proteínas que auxiliam na regulação de MMPs, e o desequilíbrio dessa relação está associada à destruição celular presente em algumas doenças como artrite reumatoide, doenças cardiovasculares e câncer, e também no LPO (BODE et al., 1999; VU; WERB, 2000; PAYERAS et al., 2013;).

Para o estabelecimento do LPO diversas células, proteínas da matriz extracelular e quimiocinas são ativadas através de diferentes vias. Essas

células estão envolvidas na migração e ativação de células T e apoptose de queratinócitos através da resposta imune celular mediada por antígeno. Quimiocinas, metaloproteinases da matriz e mastócitos estão associados a resposta inespecífica (SUGERMAN et al., 2002; ROOPASHREE et al., 2010;). Sugere-se papel do sistema imune humoral através dos anticorpos circulantes contra desmogleína 1 e 3 e identificação de IgA e IgB ((LUKA et al., 2006; BIOCINA-LUKENDA et al., 2008; PAYERAS et al., 2013).

Quanto à origem da resposta inflamatória imune desencadeada, acredita-se que haja a origem intrínseca e a extrínseca que resultam na produção de TNF- α , IFN- γ e queratinócitos, linfócitos T, células apresentadoras de antígenos (LODI et al., 2005a; PAYERAS et al., 2013). A extrínseca está mais relacionada com o desenvolvimento da reação liquenóide, que inclui fatores como restaurações metálicas, drogas antimaláricas, anti-hipertensivos, sais de ouro, AINEs e hipoglicemiantes. Na origem intrínseca, a proteína de Choque Térmico (HSP) é destacada e funciona para comunicação, diferenciação e crescimento celular, além de transdução do sinal e apoptose (PB et al., 1995; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; SCULLY; CARROZZO, 2008; FARHI; DUPIN, 2010;).

O aumento e polimorfismo de citocinas como TNF- α e IFN- γ produzidas pelos linfócitos T-helper (TH1) regulam o sítio de surgimento das lesões LPO de lesões orais apenas (associado ao IFN- γ) ou acometimento oral e cutâneo (associado ao TNF- α) . O aumento da produção de IFN- γ quando ligado ao polimorfismo do gene promotor pode ser um fator de risco para o surgimento de lesões de LPO além de auxiliar a promoção da cronicidade dessas lesões orais. Enquanto que a produção maior de TNF- α associada ou não ao IFN- γ , está correlacionada às lesões cutâneas (CARROZZO et al., 2004a).

O fator nuclear Kappa B (NF- κ b) é altamente expresso em lesões de LPO e é produzido pela estimulação de TNF- α liberado. A translocação desse fator nos queratinócitos produz citocinas inflamatórias contribuindo para o curso crônico da lesão. Essa situação é presente também em outras lesões

inflamatórias crônicas como psoríases e artrite reumatoide (SANTORO et al., 2003; EISEN et al., 2005;).

Características como cronicidade da lesão, preferência por pacientes femininos adultos, presença de infiltrado inflamatório rico em linfócitos T, eficácia da terapia imunossupressora e associação com outras doenças autoimunes reforçam a teoria de origem autoimune do LPO. Depressão, ansiedade e estresse podem agravar a severidade clínica do LPO durante os períodos de maior tensão. Além disso, trauma, acúmulo de placa, cálculo dental podem exacerbar a doença (ROJO-MORENO et al., 1998; VALLEJO et al., 2001; KORAY et al., 2003; MIGNOGNA; LO RUSSO; FEDELE, 2005;). Situações de estresse podem levar ao desenvolvimento da doença com a modificação e promoção da desregulação do sistema imune com alteração no balanço das citocinas Th1/Th2 e aumento da resposta de Th2 (MARSHALL et al., 1998; BOSCH et al., 2003;).

1.3 Manifestações Clínicas, Microscópicas e Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico de LPO é realizado através de exame clínico e histopatológico. Clinicamente, o LPO pode se apresentar de 6 formas: reticular, papular, placa, atrófico, erosivo e bolhoso. As manifestações podem se apresentar de forma isolada ou associada (ANDREASEN, 1968; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; CRINCOLI et al., 2011;). A manifestação mais comum ocorre bilateralmente de forma simétrica com padrão reticular em mucosa jugal. Nesse caso é possível realizar o diagnóstico através apenas do exame clínico (AL-HASHIMI et al., 2007a; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). No entanto, pode ocorrer em outros sítios como língua, gengiva e mucosa labial. Menos frequentes estão os sítios: palato, assoalho bucal e lábio superior (EISEN et al., 2005; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016;). Quando a forma erosiva ou ulcerativa acomete apenas a gengiva, utiliza-se o termo gengivite descamativa. Essa manifestação costuma ocorrer em cerca de 10% dos pacientes e o seu diagnóstico muitas vezes necessita de imunofluorescência, a fim de excluir lesões vesículo-bolhosas (MIGNOGNA; LO RUSSO; FEDELE,

2005; SCULLY; CARROZZO, 2008). Na cavidade oral, a manifestação do LPO pode alternar períodos de quiescência, quando os sinais e sintomas estão diminuídos, e exacerbação, quando há aumento dos sinais e sintomas (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007).

O diagnóstico se torna desafiador quando o paciente não apresenta o padrão clássico reticular, e por isso devemos conhecer as características de cada forma/subtipo. O padrão reticular apresenta-se normalmente assintomático, com redes de estrias brancas ou acinzentada com aspecto rendilhado chamadas de estrias de Wickham (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; EISEN et al., 2005). O padrão de placa pode mimetizar leucoplasia e apresenta-se como uma placa branca, homogênea, levemente elevada, multifocal ocorrendo normalmente na língua ou mucosa jugal. Quando erosivo, pode se manifestar com eritema induzido ou atrofia epitelial e ulceração com formação de pseudomembrana. A lesão pode estar cercada por estrias reticulares. Os subtipos atrófico e erosivo/ulcerativo de LPO geralmente não apresentam remissão espontânea e por isso podem ser confundidos com outras lesões como doenças vesículo-bolhosas (AL-HASHIMI et al., 2007b; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). As manifestações atróficas/erosivas/ulceradas são menos frequentes e usualmente costumam causar dor que varia de uma queimação leve até dor severa (CRINCOLI et al., 2011; LAVANYA et al., 2011; MOLLAOGLU, 2000; YANG et al., 2016). As formas bolhosas e papulares são raras na mucosa oral. O padrão de bolha, o menos comum dos subtipos, pode apresentar sintomatologia e sensação de queimação e pode variar de poucos milímetros até diversos centímetros. Há rompimento dessas bolhas, levando à sintomatologia dolorosa e formação de úlceras; A periferia é com frequência contornada por estrias ceratóticas (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; PARASHAR, 2011).

Dentre os sintomas clínicos mais relatados pelos pacientes portadores de LPO estão a sensação de rugosidade da mucosa de revestimento bucal, sensibilidade na ingestão de alimentos quentes, desconforto e mucosa oral dolorida. Cerca de dois terços dos pacientes relatam algum grau de

desconforto na presença da doença (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; PARASHAR, 2011).

Para diagnóstico diferencial do LPO nas formas reticulares, papular e em placa, devemos excluir outras lesões brancas, como leucoplasia e ceratose friccional. Também é necessário considerar o espectro de lesões liquenóides orais, entre elas lesões liquenóides por contato e reações causadas pelo uso de algumas drogas. Entre as drogas que podem contribuir para o desenvolvimento da reação liquenóide estão os anti-inflamatórios não-esteroidais, anti-hipertensivos (betabloqueadores, diuréticos, inibidores de ECA), dapsona oral, antimaláricos, fenotiazinas e hipoglicemiantes orais. Apesar de semelhantes clinicamente e histopatologicamente, é importante a distinção das lesões liquenóides e observação de possíveis relações de causa-efeito através da anamnese e exame físico já que o tratamento é diferente para cada uma delas (AL-HASHIMI et al., 2007b; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; EISEN et al., 2005; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007).

Para o diagnóstico diferencial do LPO nas formas atrófica, erosiva ou ulcerada, devemos considerar outras doenças autoimunes que podem acometer a cavidade bucal como pênfigo vulgar, pênfigo bolhoso e penfigóide das membranas mucosas. Além das características clínicas, o exame histopatológico acompanhado ou não da imunofluorescência direta auxilia no estabelecimento do diagnóstico conclusivo (EISEN et al., 2005).

Ao exame histopatológico, LPO pode apresentar tecido epitelial atrófico, erosivo ou ulcerado, degeneração hidrópica na camada basal, cristas epiteliais em dentes-de-serra, presença de corpos colóides de Civatte e hiperkeratose (nos subtipos papular, placa e reticular). Apresenta perda da nitidez da interface epitélio-conjuntivo com degeneração liquefeita das células basais, com infiltrado mononuclear (predominantemente de linfócitos T) em banda justaepitelial. A ausência dessas características e a presença de displasia são fatores que excluem a hipótese de LPO (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ANGELA et al., 2008; EISEN et al., 2005; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; SUGERMAN et al., 2002).

Atualmente, os critérios diagnósticos de LPO e de lesões liquenóides orais (LLO) seguem os definidos por Van der Meij e dividem-se em clínicos e histopatológicos. Para diagnóstico de LPO os critérios clínicos consistem na presença de lesões bilaterais e simétricas, presença de rendilhado com rede de linhas cinza-brancas levemente elevadas (padrão reticular), lesões atróficas, bolhas e placas (aceito apenas como um subtipo e na presença de lesões reticulares em outro lugar na mucosa oral). Critérios histopatológicos incluem presença zona em banda de infiltrado celular bem-definido confinado a parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de “degeneração liquefativa” na camada celular basal, ausência de displasia epitelial. O diagnóstico final de LPO, necessita que tanto critérios clínicos quanto histopatológicos estejam presentes. Já o diagnóstico de LLO é estabelecido quando: o aspecto clínico é típico de LPO, mas a histopatologia é apenas compatível com LPO; quando a histopatologia é típica de LPO, mas o aspecto clínico é apenas compatível com LPO; ou quando o aspecto clínico e histopatológicos são apenas compatíveis com LPO. (MEIJ; MAST; WAAL, 2007).

1.4 Tratamento do LPO

Dentre os tipos de líquen plano, preconiza-se o tratamento para as formas erosivas, ulcerativas ou sintomáticas, enquanto que o padrão reticular/papular/em placa usualmente é apenas preservado (AL-HASHIMI et al., 2007a; LODI et al., 2005b; SCULLY; CARROZZO, 2008). Os esteroides tópicos usualmente são primeira escolha no tratamento de LPO, representados frequentemente pelo propionato de clobetasol tópico 0,05% tanto na forma de suspensão oral quanto creme, além de triancinolona 0,1% orabase (CARBONE et al., 1999; LODI et al., 2005a; THONGPRASOM; PRAPINJUMRUNE; CARROZZO, 2013). Os esteroides tópicos, na maior parte das vezes promovem redução dos sintomas e melhoram a qualidade de vida, podendo ser utilizados através de bochechos e aplicação de veículos adesivos. Bochechos são geralmente usados em pacientes com LPO sintomática generalizado, devido a dificuldade de atingir locais inacessíveis com pomadas ou géis. Em casos de acometimento gengival de LPO, deve ser preconizado, junto aos

agentes tópicos, reforço na higiene oral (CARBONE et al., 1999; LUENGVISUT; BOONJATTURUS, 2003).

O propionato de clobetasol, potente corticosteroide, na dose 0,05% utilizado 4x vezes ao dia, se mostrou efetivo no tratamento de LPO. Dentre os efeitos colaterais mais citados se encontram candidíase secundária, náusea, resposta refratária, atrofia da mucosa, ressecamento oral, gosto ruim e retardo de cicatrização. Porém esses efeitos são bem tolerados pelos pacientes. Apesar da absorção sistêmica ser relatada, casos clínicos e estudos em laboratório mostraram que essa absorção não possui relevância clínica. Usualmente associa-se o uso concomitante de bochechos de solução de nistatina 100.000 U.I./ml para evitar a infecção secundária por candidíase (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; SAVAGE; MCCULLOUGH, 2005; THONGPRASOM; DHANUTHAI, 2008).

Outro corticoide amplamente utilizado de forma tópica é a triancinolona acetona, principalmente na sua formulação 0,1% orabase. Tendo em vista sua eficácia para diversas situações, é amplamente usada por profissionais da saúde. (GARCÍA-POLA; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ; GARCIA-MARTIN, 2017; PINAS et al., 2017). Nos casos de LPO, a triancinolona tem apresentado resultados satisfatórios quanto ao manejo dessas lesões. Por não apresentar efeitos adversos importantes, é utilizada como grupo de comparação em estudos para avaliar eficácia de outros fármacos tópicos (GOROUHI et al., 2007; THONGPRASOM et al., 2007a; UNGPHAIBOON et al., 2005).

No entanto, há situações em que as lesões possuem baixa resposta aos tratamentos com esteroides tópicos, e outras opções devem ser consideradas como terapia fotodinâmica, laserterapia, antioxidantes, imunomoduladores como inibidores de calcineurina, retinoides ou uso sistêmico de corticosteroide (BAGAN et al., 2012; SAMYCIA; LIN, 2012; SOBANIEC et al., 2013; YANG et al., 2016). Os corticoides sistêmicos são indicados para pacientes que não respondem aos corticoides tópicos, no entanto seu custo é maior e podem promover efeitos colaterais graves (CONROTTO et al., 2006c; LODI et al., 2005a; MATTSSON; MAGNUSSON; JONTELL, 2010; THONGPRASOM;

PRAPINJUMRUNE; CARROZZO, 2013). Corticoides sistêmicos são indicados, principalmente em casos de recorrência das formas erosivas e sintomáticos e quando o LP está presente também em outros sítios como pele, genitais, esôfago ou couro cabeludo (AL-HASHIMI et al., 2007a).

É importante considerar no momento de escolha do tratamento o histórico de recorrência, histórico médico em relação a comorbidades como doenças hepáticas, diabetes, estado psicológico, ocupação, estilo de vida, adesão ao tratamento e interação medicamentosa (THONGPRASOM; PRAPINJUMRUNE; CARROZZO, 2013).

1.5 Tratamento do LPO com Imunossuppressores/ Imunomoduladores

1.5.1 Inibidores de calcineurina

O tacrolimus, considerado potente imunossupressor inibidor de calcineurina, possui indicação no transplante de órgãos e em casos de LPO ulcerativo recalcitrante. Tacrolimus é 100 vezes mais potente que a ciclosporina, outro imunomodulador frequentemente utilizado. Estudos demonstraram diminuição da área de ulceração e sucesso no tratamento de LPO erosivo recalcitrante após 8 semanas de tratamento de tacrolimus tópico (DONOVAN et al., 2005; HODGSON et al., 2003; SHICHINOHE et al., 2006; YANG et al., 2016). O Tacrolimus tópico 0.1% ou 0.03% parece ser eficaz no tratamento de LPO, no entanto, quando comparado aos corticosteroides, os resultados variam desde não apresentam diferença estatística, melhor eficácia e pior eficácia quando comparado ao corticosteroides (CORROCHER et al., 2008b; SIVARAMAN et al., 2016; SONTHALIA; SINGAL, 2012).

Os efeitos colaterais mais frequentemente relatados após o uso do tacrolimus foram irritação local e pigmentação de mucosa. Um importante possível efeito adverso a ser considerado com o uso do Tacrolimus sistêmico é a transformação maligna do líquen plano. Há relato de desenvolvimento de câncer em pacientes com LPO tratados com Tacrolimus sistêmico (BECKER et al., 2006). Estudos em ratos, mostraram aceleração da carcinogênese em pele

(DONOVAN et al., 2005; HODGSON et al., 2003; NIWA; TERASHIMA; SUMI, 2003; SHICHINOHE et al., 2006). A possibilidade de indução de carcinoma espinocelular está relacionada com a via de sinalização de MAPK e p53 (BECKER et al., 2006; REPORT, 2005).

Pimecrolimus, produto semi-sintético da ascomicina, também inibidor de calcineurina, tem ação semelhante ao tacrolimus, interagindo com a macrofilina-12 (FKBP12 ou FK506), dessa forma inibe a defosforilação do fator nuclear de linfócitos T ativada por calcineurina e inibe a estimulação de linfócitos T. Também está descrito efeito redutor das citocinas Th1 (IL-12, IFN- γ , e TNF- α) e citocinas Th2 (IL-4 e IL-10), além de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos mastócitos. Outra ação é a redução da expressão de Fas nos queratinócitos em LPO. Tem como característica ser mais seletivo que o tacrolimus, pois não tem efeito em células de Langerhans. Esse imunossupressor possui potência menor que ciclosporina e tacrolimus e possui menor permeação através da pele que o tacrolimus tópico e corticosteroides tópicos (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b; SWIFT et al., 2005; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Apesar de existirem ensaios clínicos randomizados indicando que pimecrolimus 1% creme possui eficácia no tratamento de LPO quando comparado ao placebo e levemente melhor que corticosteróides, ainda não é considerado usualmente como primeira escolha para este fim (EZZATT; HELMY, 2019; GUPTA; GHOSH; GUPTA, 2017; PASSERON et al., 2007b; SOTOODIAN; LO; LIN, 2015; SWIFT et al., 2005; THONGPRASOM et al., 2011; VOLZ; CAROLI; LU, 2008).

Ciclosporina, assim como o Tacrolimus e o Pimecrolimus, faz parte do grupo de fármacos inibidores de calcineurina. Seu principal mecanismo de imunossupressão é a inibição da produção de linfocinas secretadas pela ativação dos linfócitos T através da inibição da transcrição gênica de IL-1, IL-2 e IFN- γ . No entanto, Tacrolimus e Pimecrolimus foram produzidos a fim de melhorar a segurança em comparação com a ciclosporina, principalmente no uso preventivo à rejeição em receptores de transplantes de órgãos e doença do enxerto e hospedeiro, bem como em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas. A ciclosporina tópica (solução 100mg/ml)

parece ser eficaz no tratamento de LPO, no entanto, não parece ter eficácia maior quando comparada aos corticosteroides, como triancinolona e clobetasol tópico. Quanto aos efeitos adversos da ciclosporina, estudos apresentaram efeitos leves como sensação de queimação transitória (CONROTTO et al., 2006a; MILLARD; LANGENDIJK; NIEBOER, 1994) .

Os inibidores de calcineurina foram inicialmente utilizados em transplantes de órgãos e no tratamento de doenças imunomediadas. De maneira geral, os inibidores se ligam a diferentes proteínas citoplasmáticas dos linfócitos T. A Ciclosporina se liga à ciclofilina e o Tacrolimus e Pimecrolimus se ligam ao FK506 (FKBP-12), gerando a inibição de calcineurina e como consequência a supressão de citocinas resultando na imunossupressão. No entanto, mostraram-se com propriedades oncogênicas associadas a produção de citocinas relacionadas ao crescimento tumoral, metástase e angiogênese (IBRAHIM; HAZZAA, 2011; MCCAUGHEY et al., 2011; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Os inibidores de calcineurina são associados também a neoplasias malignas pós-transplante e câncer de pele em indivíduos receptores de órgãos. Apesar disso, não existem evidências quanto ao uso tópico, principalmente do pimecrolimus, quanto ao desenvolvimento dessas lesões (MCCAUGHEY et al., 2011).

1.5.2 Talidomida

A Talidomida foi utilizada inicialmente como sedativo e antiemético, no entanto com efeito teratogênico importante. Além disso, possui propriedades anti-angiogênicas, anti-inflamatórias e anti-imunológicas com supressão das funções de linfócitos T. A talidomida tem como mecanismo de ação a redução da produção de TNF- α , pois induz a degradação de seu RNAm. Também suprime a via de sinalização de NF-kB. Isso pode aumentar a atividade dos linfócitos T supressores, inibindo linfócitos T helper e a angiogênese (YANG; BS; ANTAYA, 2015). O tratamento com Talidomida sistêmica pode levar a eventos adversos, como teratogenicidade, neuropatia periférica, sonolência, erupções cutâneas e eritemas. Com o uso tópico foram relatados apenas

desconforto sem eventos adversos graves. Além do tratamento de LPO, é também utilizado no tratamento de mieloma múltiplo, hanseníase, distúrbios imunológicos e diversas neoplasias (FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004; MATTHEWS; MCCOY, 2003).

1.5.3 Retinoides

Retinoides fazem parte da família de lipídeos poli-isoprenóides derivados da vitamina A (retinol). Podem ser divididos em 4 gerações, de acordo com estrutura e tempo de introdução: primeira geração inclui retinol, tretinoína, isotretinoína, retinal; a segunda geração inclui etretinato; a terceira geração inclui tazaroteno, bexaroteno; e a quarta geração inclui seletinoide G. Sua ação pode induzir apoptose, diferenciação da regulação, modulação da função de células inflamatórias e imunológicas (linfócitos T e macrófagos). Suas ações são mediadas por receptores nucleares específicos como os Receptores de Ácido Retinóico (RAR) alpha, beta e gama, ou Receptores Retinoides X (RXR) alpha, beta, e gama, que possuem como alvo os locais de resposta do DNA, os genes responsivos ao retinóide e regulação da transcrição. Seu uso foi inicialmente indicado para doenças em pele como psoríase, ceratose actínica e rosácea (ELAD et al., 2011; PETRUZZI et al., 2013).

Retinoides tópicos têm sido utilizados nos casos de LPO erosivo e atrófico. Tretinoína e isotretinoína resultaram em considerável melhora clínica, mas são menos efetivos que os corticosteroides tópicos. No entanto, frequentemente causam efeitos adversos. Como forma de melhorar a aderência à mucosa oral, em comparação à pomada ou creme, adiciona-se uma pasta adesiva (Orabase), porém não há protocolos bem estabelecidos de uso em pacientes com LPO. Além disso, seu uso não é indicado para grávidas, pois seus efeitos teratogênicos ainda são questionáveis. Ainda são necessários estudos controlados para avaliar sua verdadeira eficácia no tratamento de LPO (BUAJEEB; MEDICINE; KRAIVAPHAN, 1997; HERSLE; THILANDER, 2015; PETRUZZI et al., 2013; SCARDINA et al., 2006).

1.5.4 Rapamicina

Rapamicina ou Sirolimus, é uma lactona macrocíclica, produzida pelo *streptomyces hygroscopicus*. É considerada um agente imunossupressor, aprovado para o uso de hepatites autoimunes refratárias, transplantados renais e citopenia. A rapamicina se liga a proteína citosólica FKBP12 de forma a reprimir seletivamente a transcrição de RNA mensageiro e inibe a ativação de 70KDa S6 kinase, responsável pela subunidade S6 ribossomal. Seu uso causa a inibição de IL-2 e bloqueio da ativação de linfócitos T e B. Os efeitos adversos mais comuns são hiperlipidemia e mielossupressão, porém são relacionados à formulação sistêmica. A forma tópica parece não apresentar efeitos adversos importantes, apenas sensação de queimação e formigamento foram relatados. O uso da Rapamicina tópica 1mg/ml no tratamento do LPO não é amplamente realizado. Há apenas uma série de casos descritos na literatura que parece demonstrar potencial eficácia no tratamento de LPO refratário (SORIA et al., 2009).

1.6 Proservação do Líquen Plano Oral e risco de malignização

O primeiro caso reportado de transformação maligna do líquen plano oral foi feito em 1910, e posteriormente diversos casos e revisões surgiram. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o LPO e lesões liquenóides orais como desordens potencialmente malignas, porém há controvérsia entre autores, dessa forma, orienta-se o acompanhamento a longo prazo desses pacientes (FARHI; DUPIN, 2010; SCULLY; CARROZZO, 2008; WAAL, 2009). Por se tratar de uma inflamação de curso crônico, autores têm relacionado o LPO ao câncer de boca, assim como outras lesões crônicas inflamatórias são associadas a outros tipos de câncer (GONZALEZ-MOLES; SCULLY; GIL-MONTOYA, 2008; MIGNOGNA et al., 2004). No entanto, muitos outros autores sugerem que o LPO não possui por si só a capacidade de transformação maligna, e que os casos de transformação maligna ocorreriam em casos de displasia epitelial não identificada e em lesões liquenóides orais

ao invés de LPO (BORNSTEIN et al., 2006; KRUTCHKOFF; EISENBERG, 1985; MEIJ; MAST; WAAL, 2007; VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2003).

A taxa de transformação maligna descrita na literatura é de aproximadamente de 1.09% e é maior nas lesões atróficas ou erosivas (BOMBECCARI et al., 2011; FITZPATRICK; HIRSCH; GORDON, 2014; WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007b). Quando aplicados critérios restritos e com um follow-up de mais de 2 anos, revisores mostraram uma taxa de transformação de 0 a 2% (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). A média de intervalo entre o diagnóstico de LPO e o diagnóstico de carcinoma é de 20.8 meses a 10.1 anos, e o risco maior ficaria entre 3 e 6 anos após diagnóstico de LPO (GONZALEZ-MOLES; SCULLY; GIL-MONTOYA, 2008). Acredita-se que pacientes com carcinoma oral desenvolvido a partir do LPO possuem uma maior tendência a possuir duas ou mais lesões neoplásicas independentes. Além disso, o carcinoma espinocelular apresenta-se bem diferenciado nesses casos (LO MUZIO et al., 1998; MIGNOGNA et al., 2002).

Alguns fatores de riscos são descritos na literatura, como gênero feminino entre a 6^a e 7^a décadas de vida, manifestação da forma erosiva/ulcerada, localização em língua. O local mais comum é a língua, seguida da mucosa jugal. Outros fatores como consumo de álcool, fumo, drogas imunossupressoras e infecções como candidíase são discutidas na literatura, porém sem evidências científicas concretas (ALRASHDAN et al., 2015; GONZALEZ-MOLES; SCULLY; GIL-MONTOYA, 2008; LODI et al., 2005a; VAN DER MEIJ; MAST; VAN DER WAAL, 2007). Existe discussão sobre o possível efeito do tratamento de LPO, comumente por imunossupressores, sobre a transformação maligna. Apesar desses fármacos atuarem na progressão e severidade da lesão inflamatória, eles poderiam também estar relacionados à ativação do processo de malignização (LODI et al., 2005a).

Devido a taxa de transformação maligna reportada pela literatura, pacientes com LPO devem realizar exames periódicos a fim de acompanhar o curso da lesão. Os protocolos de acompanhamento variam de a cada 2 meses

até anualmente. O mínimo indicado é a revisão anual, sendo entre 2 a 4 exames por ano o mais recomendado. Em casos de alterações de curso da lesão, sinais e sintomas, uma nova biópsia é recomendada (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; MIGNOGNA; FEDELE; RUSSO, 2006; PARASHAR, 2011; VAN DER MEIJ; BEZEMER; VAN DER WAAL, 2002).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática da literatura nos principais base de dados a fim de avaliar a eficácia e segurança do uso de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia do uso de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral quando comparados a placebo, em relação à resposta clínica e redução de sintomas;
- Avaliar a eficácia do uso de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral quando comparados a corticosteroides tópicos, em relação à resposta clínica e redução de sintomas;
- Avaliar a frequência e severidade dos efeitos adversos causados pelo uso de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral;
- Avaliar dentre os de imunomoduladores não esteroidais tópicos qual o mais efetivo no tratamento do líquen plano oral.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Título: USO DE IMUNOMODULADORES NÃO ESTEROIDAIIS TÓPICOS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL

Autores: Eduardo Liberato da Silva, Taiane Berguemeier de Lima, Fernanda

Visioli. Periódico a ser submetido: Clinical Oral Investigations, Qualis A1.

Abstract

Lichen planus is a mucocutaneous autoimmune condition that often affects the oral cavity. Oral lichen planus (OLP) may present a variety of clinical manifestations. When presented as erosive or ulcerated form can cause considerable pain and discomfort for patients. There are numerous therapeutic options available, including the use of topical or systemic steroidal and non-steroidal immunomodulators. The aim of this study was to conduct a systematic literature review on the efficacy and safety of topical non-steroidal immunomodulators for OLP treatment. The Pubmed and Embase databases were consulted using a search strategy designed for this purpose. 1052 articles were retrieved after excluding duplicate references. After analysis of titles and abstracts, 72 studies were selected for full-text analysis. Only randomized controlled clinical trials were included, resulting in a total of 28 studies included in this systematic review. The studies were subdivided according to the drugs assessed. For each study, qualitative and quantitative data were extracted. Articles were also evaluated for their risk of bias. Most trials did not observe different efficacy when comparing use of 0,1% tacrolimus with 0,05% clobetasol propionate (4 of 6 studies) or 0,1% triamcinolone acetonide (4 of 5 studies). Both tacrolimus and pimecrolimus were superior to placebo. 50% of the studies (2/4) showed superiority of pimecrolimus treatment over triamcinolone acetonide. Cyclosporine was evaluated in 5 studies and when compared with triamcinolone acetonide no significant differences were observed regarding clinical signs and symptoms reduction at the end of treatment. When compared to clobetasol propionate, did not showed difference at end of treatment, however it was more effective in symptom remission maintenance at follow-up in one study. Only one randomized clinical trial was found for thalidomide and retinoid analysis in OLP treatment. There was no difference in the efficacy of these immunomodulators compared to topical corticosteroid. No serious adverse effects have been reported. Cyclosporine had a higher frequency and variety of adverse effects. In conclusion, this systematic literature review has detected that tacrolimus and pimecrolimus non-steroidal immunomodulators are safe and effective alternatives for OLP treatment. Of these, tacrolimus is the first option because it has more scientific evidence available to date.

Keywords: oral lichen planus; immunomodulators; topical treatment; tacrolimus; pimecrolimus; cyclosporine; thalidomide; retinoids.

INTRODUÇÃO

Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória crônica de base imunológica que pode afetar pele, couro cabeludo (líquen plano pilar), unhas, olhos, trato urinário e mucosas (FARHI; DUPIN, 2010; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; PAYERAS et al., 2013; SCULLY; CARROZZO, 2008). A prevalência de líquen plano oral (LPO) na população adulta é estimada entre 0,5 a 2,6% e, é mais frequente em mulheres brancas com idade entre 30 a 60 anos (EISEN et al., 2005; PARASHAR, 2011; PAYERAS et al., 2013; SHIRASUNA, 2014). O LPO é considerado uma patologia autoimune e alguns fatores são considerados com potencial de predispor a doença como: antecedentes genéticos, fatores psicológicos, trauma, infecções pelo vírus de Hepatite C (HCV), disfunção de tireoide (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016).

De forma geral, os mecanismos de desenvolvimento do LPO se dividem em específicos e não específicos (GOROUHI et al., 2014; SUGERMAN et al., 2002; YANG et al., 2016). Mecanismos específicos são regulados pelos linfócitos T-CD4 helper e T-CD8 citotóxico (DE PANFILIS; MANARA; ALLEGRA, 1981; SCULLY; EL-KOM, 1985; SUGERMAN et al., 2002). Mecanismos não específicos são mediados por metaloproteínases da matriz (MMP), mastócitos, membrana basal epitelial e quimiocinas (PAYERAS et al., 2013; SUGERMAN et al., 2002). A cronicidade da lesão, preferência por pacientes femininos adultos, presença de linfócitos T nas lesões, eficácia da terapia imunossupressora e associação com outras doenças autoimunes reforçam a teoria de origem autoimune do LPO. Depressão, ansiedade e estresse podem agravar a severidade clínica do LPO durante os períodos de maior tensão. Além disso, trauma, acúmulo de biofilme e cálculo dental podem desencadear e exacerbar a doença (KORAY et al., 2003; MIGNOGNA; LO RUSSO; FEDELE, 2005; VALLEJO et al., 2001).

O diagnóstico de LPO é realizado através de exame clínico e histopatológico. Os critérios diagnósticos de LPO e Lesões Liquenóides Orais (LLO) definidos por Van der Meij devem ser considerados no momento do diagnóstico e conduta de tratamento (VAN DER MEIJ; MAST; VAN DER WAAL, 2007). O LPO pode apresentar 6 formas clínicas: reticular, papular, placa, atrófico, erosivo/ulcerativo e bolhoso. As manifestações podem se apresentar de forma isolada ou associada (CRINCOLI et al., 2011; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). A manifestação mais comum ocorre bilateralmente de forma simétrica com padrão reticular em mucosa jugal. No entanto, pode ocorrer em outros sítios como língua, gengiva e mucosa labial. Menos frequentes estão palato, assoalho bucal e lábio superior (AL-HASHIMI et al., 2007a; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; EISEN et al., 2005; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). As manifestações atróficas e erosivas são menos frequentes e usualmente costumam causar dor que varia de uma

queimação leve até dor severa, que impacta a qualidade de vida (CRINCOLI et al., 2011; MOLLAOGLU, 2000; YANG et al., 2016). Dentre os sintomas clínicos mais relatados pelos pacientes portadores de LPO estão a sensação de rugosidade da mucosa de revestimento bucal, sensibilidade na ingestão de alimentos quentes, desconforto e mucosa oral dolorosa. Cerca de dois terços dos pacientes relatam algum tipo de grau de desconforto na presença da doença (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; PARASHAR, 2011).

Dentre os tipos de líquen plano oral, preconiza-se o tratamento para as formas erosivas, ulcerativas ou sintomáticas, enquanto que o padrão reticular/papular/em placa usualmente é apenas acompanhado e preservado (AL-HASHIMI et al., 2007a; SCULLY; CARROZZO, 2008). Os esteroides tópicos usualmente são primeira escolha no tratamento de LPO, representados frequentemente pelo propionato de clobetasol tópico 0,05% tanto na forma de suspensão oral quanto creme e triancinolona acetônida 0,1% orabase (CARBONE et al., 1999; LODI et al., 2005b; THONGPRASOM; PRAPINJUMRUNE; CARROZZO, 2013). Os esteroides tópicos na maior parte das vezes promovem redução dos sintomas e melhoram a qualidade de vida. Corticoides sistêmicos acabam sendo indicados em casos de recorrência de casos erosivos e sintomáticos e quando o LP está presente também em outros sítios como pele, genitais, esôfago ou couro cabeludo, porém podem causar importantes efeitos adversos (AL-HASHIMI et al., 2007b).

Há situações em que as lesões possuem baixa resposta aos tratamentos com esteroides tópicos, e outras opções terapêuticas devem ser consideradas como terapia fotodinâmica, laserterapia, antioxidantes, imunomoduladores como inibidores de calcineurina, e retinóides (BAGAN et al., 2012; SAMYCIA; LIN, 2012; SOBANIEC et al., 2013; YANG et al., 2016). Dentre os imunomoduladores tópicos mais utilizados estão os inibidores de calcineurina, como o tacrolimus, pimecrolimus e ciclosporina, talidomida, retinóides e rapamicina/sirolimus (CONROTTO et al., 2006c; MATTSSON; MAGNUSSON; JONTELL, 2010; THONGPRASOM; PRAPINJUMRUNE; CARROZZO, 2013).

O tacrolimus, considerado potente imunossupressor inibidor de calcineurina, possui indicação no transplante de órgãos e em casos de LPO ulcerativo recalcitrante (DONOVAN et al., 2005; HODGSON et al., 2003; SHICHINOHE et al., 2006; YANG et al., 2016). O tacrolimus tópico 0.1% ou 0.03% é eficaz no tratamento de LPO, no entanto, quando comparado aos corticosteroides os resultados de ensaios clínicos apresentaram resultados distintos, variando em sem diferença, melhor e pior (CORROCHER et al., 2008b; SIVARAMAN et al., 2016; SONTHALIA; SINGAL, 2012). Pimecrolimus tem ação semelhante ao tacrolimus, com característica de ser mais seletivo. No entanto, possui menor potência que a ciclosporina e tacrolimus e menor

permeação através da pele (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b; SWIFT et al., 2005; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Tanto o tacrolimus quanto pimecrolimus foram desenvolvidos para melhorar a segurança em comparação com a ciclosporina, principalmente no uso preventivo à rejeição em receptores de transplantes de órgãos e doença do enxerto e hospedeiro em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas. Ciclosporina tópica parece ser eficaz no tratamento de LPO, no entanto, não parece ter eficácia maior quando comparado aos corticoides, como triancinolona e propionato de clobetasol tópico (CONROTTO et al., 2006b; MILLARD; LANGENDIJK; NIEBOER, 1994).

Além dos inibidores de calcineurina, outros imunomoduladores não esteroidais já foram testados no tratamento do LPO. A talidomida, um imunossupressor, utilizado inicialmente como sedativo e antiemético, possui propriedades anti-angiogênicas, anti-inflamatórias e anti-imunológicas com supressão das funções de linfócitos T. Além do tratamento de LPO, é também utilizado no tratamento de mieloma múltiplo, hanseníase, distúrbios imunológicos e diversas neoplasias (FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004; MATTHEWS; MCCOY, 2003). Retinóides fazem parte da família de lipídeos poli-isoprenoíde, derivados da vitamina A (retinol) e podem ser divididos em 4 gerações. Seu uso foi inicialmente indicado para doenças em pele como psoríase, ceratose actínica e rosácea (ELAD et al., 2011; PETRUZZI et al., 2013). Tópicamente têm sido utilizados nos casos de LPO erosivo e atrófico, apresentando considerável melhora clínica, mas parecem ser menos efetivos que os corticosteroides tópicos (BUAJEED; MEDICINE; KRAIVAPHAN, 1997; HERSLE; THILANDER, 2015; PETRUZZI et al., 2013; SCARDINA et al., 2006). Ainda são necessários estudos controlados para avaliar sua verdadeira eficácia no tratamento de LPO.

Apesar de imunomoduladores não esteroidais também terem sido testados como alternativa terapêutica no LPO, a evidência científica a respeito desses tratamentos ainda é limitada. Além disso, não é claro na literatura qual a opção de primeira escolha. Dessa forma, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre esse tópico, sendo que a pergunta PICO que guiou esta revisão é: Qual a eficácia e segurança do uso de imunomoduladores não esteroidais no tratamento do LPO?

METODOLOGIA

Estratégia de pesquisa e banco de dados

O estudo foi conduzido de acordo com o checklist do PRISMA. Uma pesquisa sistemática foi realizada nos seguintes bancos de dados: PUBMED e EMBASE. A busca baseou-se nas seguintes palavras chaves no banco de dados PUBMED: ("Lichen Planus, Oral"[Mesh] OR (lichen planus[tw] AND (oral[tw] OR mouth[tw]))) AND ("Immunomodulation"[Mesh] OR "Immunotherapy"[Mesh] OR "Immunologic Factors"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[Pharmacological Action] OR immunomodulat*[tw] OR immunotherap*[tw] OR immunologic[tw] OR immunosuppress*[tw] OR tacrolim*[tw] OR pimecrolim*[tw] OR ciclosporin*[tw] OR cyclosporin*[tw] OR methotrexate[tw] OR azathioprin*[tw] OR dapson*[tw] OR thalidomide[tw] OR levamisol*[tw] OR sirolim*[tw] OR rapamycin*[tw] OR mycophenolate mofetil*[tw]).

No banco de dados EMBASE foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ('lichen planus'/exp OR 'lichen planus, oral'/de OR 'lichen planus, erosive'/de OR 'lichen planus'/de OR 'erosive lichen planus'/de) AND ('immunomodulation'/exp OR 'immune modulation'/de OR 'immunomodulation'/de OR 'modulation, immune'/de OR 'immunotherapy'/exp OR 'immune therapy'/de OR 'immunological treatment'/de OR 'immunotherapy'/de OR 'immunological therapy'/de OR 'immunologic factor'/exp OR 'immunologic factor'/de OR 'immunologic factors'/de OR 'tacrolimus'/exp OR 'tacrolimus'/de OR 'pimecrolimus'/exp OR 'pimecrolimus'/de OR 'cyclosporine'/exp OR 'ciclosporin a'/de OR 'cyclosporine'/de OR 'cyclosporin a'/de OR 'cyclosporine a'/de OR 'ciclosporin'/de OR 'cyclosporin'/de OR 'cyclosporine'/de OR 'methotrexate'/exp OR 'methotrexate'/de OR 'methotrexate sodium'/de OR 'methotrexato'/de OR 'methotrexate'/de OR 'methotrexate'/de OR 'methotrexate sodium'/de OR 'methotrexate'/de OR 'azathioprine'/exp OR 'azathiopine'/de OR 'azathioprine'/de OR 'dapsone'/exp OR 'dapsona'/de OR 'dapsona'/de OR 'dapson'/de OR 'thalidomide'/exp OR 'thalamid'/de OR 'thalidomide'/de OR 'thalidomid'/de OR 'thalimodide'/de OR 'levamisole'/exp OR 'levamisol'/de OR 'levamisole'/de OR 'rapamycin'/exp OR 'rapamycin'/de OR 'sirolimus'/de OR 'mycophenolate mofetil'/exp OR 'mycophenolate mofetil'/de) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim).

A pesquisa foi realizada no dia 01 de novembro de 2018 e a busca compreendeu todos os artigos publicados nesse assunto até a data da pesquisa. O protocolo dessa revisão sistemática foi registrado no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Review) sob o número de protocolo CRD42019123579.

Coleta de dados e análise

Primeiramente, os artigos resultantes da busca foram avaliados com base no título e resumo para identificar artigos diretamente relacionados com o assunto: eficácia e segurança dos imunomoduladores no tratamento de líquen plano oral. Em uma segunda etapa, os artigos selecionados foram lidos por completo e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Para esta revisão, foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados.

Crítérios de Exclusão e Inclusão

Após a realização da busca nos bancos de dados PUBMED e EMBASE, um total de 1076 artigos foi encontrado. Os critérios de exclusão foram: estudos sem relação direta com o tema desta revisão, duplicados, retrospectivos, relato de caso, série de casos, não-comparativos, não-randomizados, *in vitro*, carta ao editor, artigos publicados em línguas diferentes do inglês, diagnósticos sem realização de exame histopatológico. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos prospectivos randomizados com ou sem comparação com placebo. A medida de desfecho primário dos artigos selecionados tem base na resolução clínica e diminuição/resolução dos sintomas. Secundariamente, efeitos adversos, redução de tamanho, frequência, tempo da lesão, avaliações de níveis séricos e outros, também foram avaliados.

Após a revisão dos artigos com base no título e resumo, foram descartados 24 artigos duplicados. De 1052 artigos restantes, 12 foram excluídos porque não estavam escritos na língua inglesa. Destes, 65 não tinha relação direta com o tema desta revisão, 114 eram relatos ou série de casos, 182 eram revisões de literatura, 7 eram estudos *in vitro*, 10 estudos retrospectivos ou coorte, 2 cartas ao editor, 1 sem realização de exame histopatológico e 1 resumo publicado em anais de evento. Além disso, foram excluídos 21 ensaios clínicos não randomizados. Deste grupo final, foram removidos 24 artigos desta revisão que abordaram o tratamento sistêmico de imunomoduladores em pacientes com líquen plano oral. Como resultado final da busca, foram selecionados 26 artigos para a revisão..

Seleção dos estudos e extração de dados

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos selecionados foram submetidos a avaliação e extração de dados por 2 revisores. Para cada estudo foram extraídos dados qualitativos e quantitativos, ano de publicação, país, tipo de líquen plano abordado, método de diagnóstico, número de participantes/ amostra por grupo, grupo de intervenção e comparação e sua posologia, desfechos primários e secundários, método de avaliação, resultados, efeitos colaterais e outras informações consideradas

relevantes para avaliar o estudo. Desacordos foram discutidos entre revisores até chegar em consenso. Os dados extraídos dos artigos selecionados foram tabelados e divididos em 5 categorias de acordo com o imunomodulador não esteroideal tópico utilizado no tratamento.

Risco de vieses

Concomitante à extração de dados, os artigos foram avaliados quanto ao seu risco de viés, realizada pelos revisores de forma independente de acordo com a ferramenta de análise de risco de viés da Cochrane para estudos randomizados proposto por Higgins et al. (2011) (HIGGINS et al., 2011). Para isso foi utilizada uma tabela específica a fim de extrair dados com critérios específicos para análise de 7 domínios: seleção de paciente (randomização); sigilo de alocação da randomização; cegamento dos participantes e pesquisadores; cegamento do avaliador de desfecho; dados do desfecho incompleto; reportagem do desfecho seletivo e outros vieses. Os revisores deveriam classificar cada critério como baixo risco de viés, alto risco de viés ou viés obscuro.

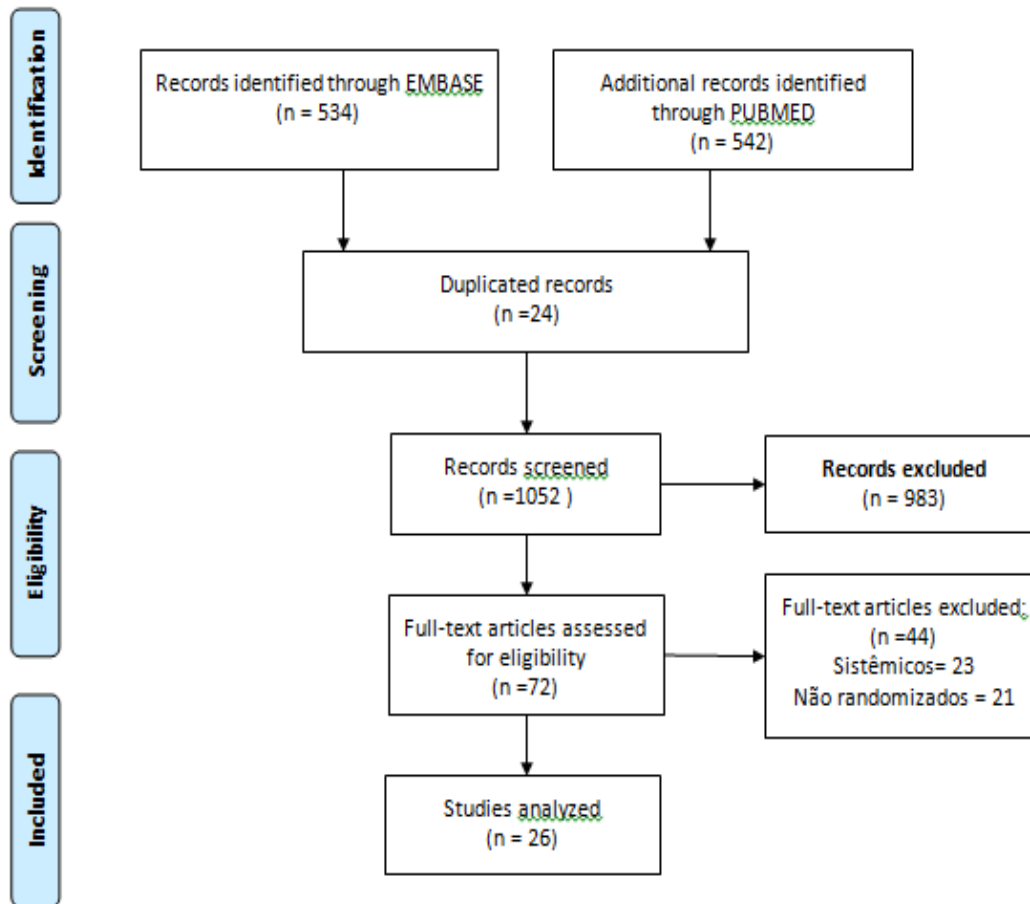


Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.

RESULTADOS

Após os processos de coleta de dados, um total de 26 artigos foi incluído para análise final (Figura 1). Dos 28 ensaios clínicos randomizados selecionados, 10 não realizaram ou relataram algum tipo de cegamento. Os estudos foram divididos em categorias conforme o imunomodulador utilizado, a fim de facilitar a análise. Alguns artigos se repetem nas tabelas porque avaliaram diferentes tipos de imunomoduladores.

Os ensaios clínicos randomizados selecionados trataram, na sua maioria, indivíduos com líquen plano oral sintomático (n=20), porém muitos estudos não especificaram se os participantes apresentavam sintomatologia ou não (n=8). Como desfechos principais os estudos avaliaram a resposta clínica frente ao tratamento, por meio de um escore clínico, e/ou a sintomatologia, por meio de Escala Visual Analógica (EVA, ou VAS- Visual Analogue Escala). Os efeitos

adversos também foram avaliados e serão abordados na descrição de resultados. (Tabelas 1, 2, 3 e 4)

Tacrolimus

De 13 ensaios clínicos randomizados avaliados (Tabela 1), 12 utilizaram tacrolimus 0,1% e 1 utilizou tacrolimus 0.03% (SIVARAMAN et al., 2016). A frequência de aplicação diária foi bastante variável entre os estudos: desde 2 aplicações por dia (AGARWAL; GUPTA; SAYAL, 2013; ARDUINO et al., 2014; HETTIARACHCHI et al., 2017; SINGH et al., 2017; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016), 3 aplicações por dia (KAUR et al., 2016; SIPONEN et al., 2017; SIVARAMAN et al., 2016) e 4 aplicações por dia (AZIZI; LAWAF, 2007; CORROCHER et al., 2008b; LAEIJENDECKER et al., 2006). Além disso, o estudo de Radfar (RADFAR; WILD; SURESH, 2008), utilizou a frequência de 4 vezes ao dia por 2 semanas, em seguida por 3 vezes ao dia por 2 semanas, 2 vezes ao dia por 1 semana e 1 vez ao dia por 1 semana. O tempo de aplicação também não foi igual entre os estudos, sendo mais frequente o tempo de 4 semanas (AZIZI; LAWAF, 2007; CORROCHER et al., 2008b; KAUR et al., 2016; RADFAR; WILD; SURESH, 2008), seguido de 8 semanas (ARDUINO et al., 2014; SONTHALIA; SINGAL, 2012; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016), 3 semanas (HETTIARACHCHI et al., 2017; SIPONEN et al., 2017), 6 semanas (LAEIJENDECKER et al., 2006; SIVARAMAN et al., 2016), e 12 semanas (AGARWAL; GUPTA; SAYAL, 2013; SINGH et al., 2017).

O número amostral dos grupos que receberam tacrolimus variava entre 10 (SINGH et al., 2017; SIVARAMAN et al., 2016) a 34 participantes (HETTIARACHCHI et al., 2017). Em relação aos grupos de comparação, apenas um estudo utilizou placebo, sendo que o mesmo ensaio possuía um grupo como controle positivo, a triancinolona acetona (SIPONEN et al., 2017) da classe dos corticosteroides sintéticos. Todos os demais utilizaram triancinolona acetona 0,1% e propionato de clobetasol 0,05% entre os corticosteroides, e o pimecrolimus, retinóide e dapsona entre os imunomoduladores para comparação. O propionato de clobetasol foi o grupo de comparação mais utilizado, em seis ensaios clínicos (CORROCHER et al., 2008b; HETTIARACHCHI et al., 2017; KAUR et al., 2016; RADFAR; WILD; SURESH, 2008; SIVARAMAN et al., 2016; SONTHALIA; SINGAL, 2012), seguido pela triancinolona acetona em cinco estudos (AZIZI; LAWAF, 2007; LAEIJENDECKER et al., 2006; SINGH et al., 2017; SIPONEN et al., 2017; SIVARAMAN et al., 2016).

Os resultados encontrados a partir desta revisão se basearam na resposta clínica e redução de sintomatologia quando comparado o uso de tacrolimus ao uso de outro imunomodulador ou corticoide. De 6 estudos que compararam tacrolimus 0,1% com propionato de clobetasol 0,05%, um ensaio

mostrou superioridade de tacrolimus 0,1% na redução do escore clínico e de sintomas após 4 semanas de uso e no acompanhamento de 2 semanas (CORROCHER et al., 2008b). Outros quatro estudos demonstraram igual eficácia, sem diferença estatisticamente significativa entre os escores clínicos e destes, três mostraram igual eficácia na redução de sintomas (HETTIARACHCHI et al., 2017; KAUR et al., 2016; RADFAR; WILD; SURESH, 2008; SONTHALIA; SINGAL, 2012). Um único ensaio clínico randomizado avaliou o tacrolimus tópico na concentração 0,03%, e mostrou que o proprionato de clobetasol 0,05% tópico foi superior quanto à redução do escore clínico, apesar de não ter apresentado diferença em comparação com a triancinolona tópica 0,1% (SIVARAMAN et al., 2016).

Quando comparado à triancinolona acetona 0,1%, quatro de 5 estudos apresentaram igual eficácia na redução de escore clínico, sendo que dois destes também apresentaram igual eficácia na redução de sintomas (AZIZI; LAWAF, 2007; SINGH et al., 2017; SIPONEN et al., 2017; SIVARAMAN et al., 2016). Um estudo demonstrou resposta clínica superior do tacrolimus 0,1%, após aplicação de 4 vezes ao dia por 6 semanas (LAEIJENDECKER et al., 2006).

Apesar de a maioria dos estudos avaliarem a eficácia do tacrolimus em comparação aos corticoides, 3 estudos compararam com outros imunomoduladores (2 estudos com pimecrolimus e 1 com retinóides) (ARDUINO et al., 2014; SINGH et al., 2017; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016) e 1 estudo avaliou o uso concomitante com a dapsona, um antibiótico da classe das sulfonas (AGARWAL; GUPTA; SAYAL, 2013). Os dois ensaios que compararam com o uso de pimecrolimus 0,1% tópico, com aplicação 2 vezes ao dia por 8 semanas para ambos os grupos, demonstraram não haver diferença entre os dois imunomoduladores quanto à resposta clínica e sintomatologia (ARDUINO et al., 2014; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016). Quando comparado à dapsona e retinóides com frequência de 2 aplicações por dia por 12 semanas, não foi encontrada diferença na resposta clínica em comparação ao tacrolimus 0,1% (SINGH et al., 2017).

Os efeitos adversos foram avaliados em 10 estudos. O efeito adverso mais frequente foi sensação de queimação transitória após aplicação, sendo relatado em 5 ensaios clínicos (CORROCHER et al., 2008a; KAUR et al., 2016; LAEIJENDECKER et al., 2006; SONTHALIA; SINGAL, 2012; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016). Três deles relataram não ter tido efeitos adversos digno de nota (HETTIARACHCHI et al., 2017; SINGH et al., 2017; SIPONEN et al., 2017) e outros três estudos não avaliaram esses efeitos (AZIZI; LAWAF, 2007; RADFAR; WILD; SURESH, 2008; SIVARAMAN et al., 2016). Outros efeitos adversos relatados foram disgeusia (VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016), xerostomia e refluxo (ARDUINO et al., 2014). Náusea e insônia foi relatado

quando realizado o uso concomitante de tacrolimus com a dapsona (AGARWAL; GUPTA; SAYAL, 2013).

Pimecrolimus

Dos ensaios selecionados pela revisão, 11 estudos analisaram a eficácia do pimecrolimus em comparação com corticoides e imunomoduladores (Tabela 2). Todos os estudos utilizaram o Pimecrolimus na concentração de 1%, sendo a frequência de aplicação diária mais comum 2 vezes (ARDUINO et al., 2014; MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b; SWIFT et al., 2005; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Outras frequências utilizadas foram de 4 vezes (ARUNKUMAR et al., 2015; EZZATT; HELMY, 2019; GOROUHI et al., 2007; RIAZ et al., 2017) e 3 vezes (PAKFETRAT et al., 2015). Destes, 4 estudos compararam o Pimecrolimus 1% creme com placebo composto por um creme veículo (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b; SWIFT et al., 2005; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Dois estudos apresentaram maior diminuição do escore clínico e sintomatologia em relação ao placebo (MCCAUGHEY et al., 2011; VOLZ; CAROLI; LU, 2008), e outro apresentou apenas melhora dos sintomas com diferença significativa a favor do pimecrolimus (SWIFT et al., 2005). Dois estudos observaram melhora das lesões e da dor, porém não foram realizadas comparações entre os grupos, apenas entre o final do tratamento e o baseline (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b).

Quatro estudos compararam uso de pimecrolimus 1% com triancinolona acetona 0,1% (ARUNKUMAR et al., 2015; GOROUHI et al., 2007; PAKFETRAT et al., 2015). Dois estudos apresentaram igual eficácia entre os dois grupos quanto à redução do escore clínico e sintomatologia ao final do tratamento (ARUNKUMAR et al., 2015; PAKFETRAT et al., 2015). Os outros dois estudos observaram melhor resposta no grupo que recebeu pimecrolimus 1% em relação à diminuição de dor (62) ou melhor resposta clínica (64).

O Pimecrolimus, administrado 4 vezes ao dia por 4 semanas, foi comparado à betametasona 17-Valerato 0,1% em estudo recente (EZZATT; HELMY, 2019). Apesar de ambos tratamentos apresentarem redução de escore clínico, VAS e expressão de CD133 por imunohistoquímica, não houve diferença entre os grupos ao final do tratamento. Porém houve redução significativa dos sintomas e do escore clínico no grupo que recebeu pimecrolimus após 4 semanas de acompanhamento.

Quando comparado a outro imunomodulador inibidor de calcineurina, o tacrolimus 0,1%, 2 ensaios foram revisados (ARDUINO et al., 2014; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016). Ambos apresentaram resposta clínica eficaz, porém sem diferença entre os grupos ao final do tratamento de 8 semanas. No

entanto, em um estudo Pimecrolimus foi menos eficaz na estabilidade das lesões em 6 meses de acompanhamento (ARDUINO et al., 2014).

Dos 11 estudos realizados, apenas um (RIAZ et al., 2017) não avaliou e relatou os efeitos adversos relacionados ao uso de Pimecrolimus. Sete estudos apresentaram relatos de sensação de queimação transitória após a aplicação de Pimecrolimus, sendo o mais frequente entre os efeitos relatados. Três estudos relataram não ter ocorrido nenhum efeito adverso. Parestesia de mucosa ocorreu em um integrante de cada grupo, pimecrolimus e placebo, no estudo de Volz et al (VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Sialorréia temporária também foi relatada uma única vez no estudo de Arduino et al.(ARDUINO et al., 2014)

Ciclosporina

Um total de cinco artigos foi avaliado (Tabela 3), quatro deles utilizando Ciclosporina bochecho 100mg/ml (EISEN et al., 1990; SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007a; YOKE et al., 2006) e um estudo que utilizou a ciclosporina na concentração de 1,5% em forma de gel (CONROTTO et al., 2006b). Quatro ensaios (EISEN et al., 1990; SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007a; YOKE et al., 2006) utilizaram a frequência de 3 aplicações por dias e o tempo de aplicação mais frequente foi de 8 semanas, e apenas um estudo utilizou o tempo de 6 semanas (SIEG et al., 1995).

A ciclosporina 100mg/ml (5ml por 5 minutos, três vezes ao dia por 8 semanas) foi comparada com placebo apenas em um estudo (EISEN et al., 1990). Foi observado que a ciclosporina foi superior na redução de eritema, erosão, reticulação e sintomatologia ao final do estudo comparado com o placebo. Outros três estudos avaliaram a eficácia da ciclosporina bochecho 100mg/ml em comparação com a triancinolona acetona 0,1% creme. Os três demonstraram não haver diferença entre os grupos na resposta clínica e redução de sintomas após final do tratamento (SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007a; YOKE et al., 2006). A ciclosporina gel 1,5% foi comparada com proprionato de clobetasol gel 0.025% sendo administrada 2 vezes ao dia por 8 semanas no tratamento do LPO (CONROTTO et al., 2006b). Não houve diferença na redução completa do escore clínico e VAS entre os grupos. Porém, quando avaliadas resposta parcial e total, o grupo que recebeu o clobetasol foi significativamente melhor. Ao longo do tempo, o tratamento com clobetasol obteve uma resposta mais estável após acompanhamento de 2 meses.

Os efeitos adversos relacionados a ciclosporina tiveram uma variação maior que os demais imunomoduladores. Foram relatados sensação de queimação, desconforto gastrointestinal, sensibilidade mamária, tontura, prurido, aumento de volume labial, hemorragias e petéquias. Sendo o mais frequente desses efeitos o desconforto gastrointestinal (CONROTTO et al.,

2006b; THONGPRASOM et al., 2007a; YOKE et al., 2006), seguido de prurido e lábios inchados (THONGPRASOM et al., 2007a; YOKE et al., 2006)

Retinoides

Um único ensaio clínico randomizado foi selecionado (Tabela 4), o qual comparou retinóides tópicos com triancinolona acetona 0,1%, dapsona oral 100mg e tacrolimus 0,1%. Foi avaliada apenas a resposta clínica após utilização desses fármacos. Não foi encontrada diferenças significativas entre os grupos e nenhum efeito adverso foi relatado, porém a dose utilizada do retinóide não foi especificada no artigo (SINGH et al., 2017).

Talidomida

Wu analisou a eficácia da talidomida 1% pasta comparada a dexametasona 0,043% pasta com 3 aplicações por dia por 1 semana (Tabela 4). Os dois grupos apresentaram eficácia na redução de VAS e redução do tamanho das lesões, no entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles. Foi relatada sensação de queimação e formigamento após aplicação sobre a lesão em 2 participantes em cada grupo.

Análise de vieses

Sete dos treze estudos que avaliaram o tacrolimus apresentaram baixo risco de viés (Figura suplementar 1), com nenhum (ARDUINO et al., 2014; CORROCHER et al., 2008b; HETTIARACHCHI et al., 2017; RADFAR; WILD; SURESH, 2008; SIPONEN et al., 2017; SONTHALIA; SINGAL, 2012; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016) ou apenas um domínio apresentando alto risco de viés, sendo este cegamento do analisador do desfecho (SONTHALIA; SINGAL, 2012). Os outros 5 artigos apresentaram alto risco de viés, 4 devido principalmente pela ausência de cegamento e do sigilo de alocação (AGARWAL; GUPTA; SAYAL, 2013; AZIZI; LAWAF, 2007; KAUR et al., 2016; LAEIJENDECKER et al., 2006), destes, 1 era estudo open label (SINGH et al., 2017). Um estudo não apresentou uma descrição metodológica suficiente, assim apresentou classificação risco obscuro em 4 domínios e alto risco em relação ao desfecho seletivo e apresentação de dados incompletos de desfecho (SIVARAMAN et al., 2016).

Seis de 11 estudos sobre pimecrolimus (Figura suplementar 2) apresentaram baixo risco de viés (ARDUINO et al., 2014; EZZATT; HELMY, 2019; GOROUHI et al., 2007; PAKFETRAT et al., 2015; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016; VOLZ; CAROLI; LU, 2008) com nenhum ou apenas um domínio apresentando risco alto ou obscuro de viés, sendo este o cegamento dos participantes e pessoal para um artigo (GOROUHI et al., 2007) ou da geração da sequência de randomização para outro (PAKFETRAT et al., 2015).

Em relação aos 5 estudos restantes, estes apresentaram importante risco de viés, o sigilo de alocação apresentou alto risco para três (ARUNKUMAR et al., 2015; PASSERON et al., 2007a; RIAZ et al., 2017) e risco obscuro em um estudo (SWIFT et al., 2005). Cegamento de participantes e pessoal apresentou alto risco de viés em 3 estudos (ARUNKUMAR et al., 2015; PASSERON et al., 2007a; RIAZ et al., 2017). Cegamento do avaliador de desfecho apresentou alto risco de viés em 3 estudos (ARUNKUMAR et al., 2015; PASSERON et al., 2007a; RIAZ et al., 2017) e risco obscuro em dois (MCCAUGHEY et al., 2011; SWIFT et al., 2005). A análise de dados de desfecho apresentou alto risco de viés em dois estudos (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007a), e apresentação de dados incompletos de desfecho em 4 estudos (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007a; RIAZ et al., 2017; SWIFT et al., 2005).

Apenas 1 estudo sobre a ciclosporina apresentou baixo risco de viés (CONROTTO et al., 2006a) (Conrotto et al., 2006), enquanto que os outros 4 apresentaram risco obscuro ou alto em pelo menos dois domínios (Figura suplementar 3). O domínio cegamento do avaliador de desfecho apresentou alto risco nos 4 estudos (EISEN et al., 1990; SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007b; YOKE et al., 2006). O domínio geração da sequência de randomização foi obscuro em 3 estudos (EISEN et al., 1990; SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007b).

O único ECR que avaliou o uso do tratamento de LPO com retinóides (SINGH et al., 2017) apresentou alto risco de viés em relação aos cegamentos, pois era um estudo open label. O estudo que avaliou o uso da talidomida no tratamento de LPO (WU; ZHOU; ZENG, 2010) apresentou baixo risco de viés em todos os domínios (Figura suplementar 4).

Tabela 1. Estudos que avaliaram o uso tópico de tacrolimus em LPO.

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
Siponen et al. (2017) Finlândia	Ensaio clínico randomizado paralelo duplo-cego	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=11): Tacrolimus a 0,1% pomada, 3x ao dia por 3 semanas; Grupo 2 (n=7): Triancinolon a 0,1% tópico, 3x ao dia por 3 semanas; Grupo 3 (n=9): Placebo (pasta Orabase®), 3x ao dia por 3 semanas;	Avaliações realizadas em 3, 6 e 9 (se necessário) semanas. Avaliação clínica a partir de escore clínico modificado de Setterfield et al. para avaliar tamanho e características clínicas. Sintomatologia avaliada por VAS realizado pelo paciente em casa 2x ao dia durante 6 a 9 semanas e 1x por semana até 24 semanas após	Grupo 1 e 2 apresentaram redução maior do escore clínico (p = 0,012 e 0,031, respectivamente) e de VAS (44-77%) do que o placebo na terceira semana, mas sem diferença estatística entre eles. Grupos 1 e 2 apresentaram diminuição do VAS em 50% após 6 meses o	Nenhum efeito adverso grave foi relatado.

				tratamento. Acompanhamento após 24 semanas do final do tratamento. Testes sanguíneos em pacientes do grupo 1.	tratamento.	
Singh et al. (2017) Índia	Ensaio clínico aberto randomizado o paralelo	Todos os tipos de líquen plano oral Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=10): Triancinolona 0,1% tópico. 2x ao dia por 3 meses; Grupo 2 (n=10): Dapsnona oral 100mg + comprimido 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): Retinóide tópico,	Avaliação realizada a cada 15 dias por 3 meses. Acompanhamento mensal após final do tratamento para avaliar recorrência de sinais e sintomas. Sinais avaliado pelo escore de Kaliakatsou et al. Sintomas avaliado pelo escore de Raj et al. Efeito do tratamento	Os três grupos de tratamento apresentaram melhora clínica significativa de sinais e sintomas após três meses (p <0.05), sem diferença entre eles. Entre drogas não esteroídais, a dapsona oral apresentou menor score de sinais e sintomas do que o retinóide tópico (p <0.05).	Nenhum efeito adverso foi relatado.

			2x ao dia por 3 meses;	avaliado pela soma do escore de sinais e sintomas.		
Sivaraman et al. (2016) Índia	Ensaio clínico randomizado triplo-cego	Todos os tipos de líquen plano oral Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=10): Triancionolona acetonida 0.1% tópico, 3x por 6 semanas; Grupo 2 (n=10): Propionato de Clobetasol 0.05% tópico, 3x por 6 semanas; Grupo 3 (n=10): Tacrolimus 0.03% tópico, 3x por 6 semanas	Avaliação após 1, 3 e 6 semanas do início do tratamento. Consulta de acompanhamento 3 meses após. Resposta clínica avaliada através da mensuração de tamanho das lesões seguindo Escore de Farzaneh Agha-Hosseini et al.	Ao final do tratamento, houve diferença estatística entre os 3 grupos (p=0.004), sendo o grupo 2 melhor que o grupo 3 (p=0.007). Não houve recorrência após 3 meses de acompanhamento	Não houve aferência de efeitos adversos.
Hettiarachchi et al. (2017) Sri Lanka	Ensaio clínico randomizado duplo-cego.	Todos os tipos de líquen plano oral preferencialmente bilateral Exame clínico e	Grupo 1 (n=34): Propionato de clobetasol 0.05% creme, 2x ao dia + bochecho de 5ml de suspensão de	Avaliação antes do tratamento (baseline), 3 semanas (final do tratamento) e 5 semanas após o	Redução estatisticamente significativa da média de VAS e escore clínico entre final do	Nenhum efeito adverso foi relatado.

		histopatológico	Nistatina 100.000 U.I./ml, 2x ao dia por 3 semanas. Grupo 2 (n=34): Tacrolimus tópico (0.1%), 2x ao dia + bochecho de 5ml de suspensão de Nistatina 100.000 U.I./ml, 2x ao dia por 3 semanas.	início do tratamento. Sintomatologia avaliada por VAS para alimentos condimentados e não condimentados em cada um dos lados. Escore clínico de acordo com Thomgprasom et al. (1 a 5). para cada lado da boca.	tratamento (3 semanas) e após 5 semanas comparado com o baseline nos grupos 1 e 2 (p<0.05).	
Vohra, Singal, Sharma (2016) Índia	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=20): Tacrolimus 0.1% pomada, 2x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=20): Pimecrolimus 1%, 2x ao dia por 8 semanas;	Avaliação em 2, 4 e 8 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o tratamento. Avaliação clínica a partir do "Net Clinical Score" (NCS), versão	Grupo 1 e 2 apresentaram redução estatisticamente significativa do escore clínico e dos níveis séricos médios de IL-6 e IL-8 ao final do tratamento e	Grupo 1: Sensação de queimação (n=6), Disgeusia (n=1) Grupo 2: Sensação de queimação (n=1)

				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).	acompanhamento comparado ao baseline (p<0.05), porém sem diferenças significativas entre os grupos.	
Arduino et al. (2014) Itália	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral atrófico/erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=30): Pimecrolimus 1% em gel adesivo de hidroxietilcelulose, 2x ao dia por 8 semanas + Miconazol gel 2% + Clorexidina 0.12% bochecho; Grupo 2 (n=30): Tacrolimus 0,1% em gel adesivo de hidroxietilcelulose, 2x ao dia por 8 semanas +	Avaliação a cada 2 semanas durante 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses durante acompanhamento de 6 meses. Avaliação clínica de acordo com Thomgprasom et al. Resolução completa dos sinais: desaparecimento	Houve melhora de sintomas e do score clínico em ambos os grupos e sem diferença entre eles. Ao final do acompanhamento, o grupo 2 apresentou maior estabilidade de remissão (p= 0.031). O custo diário do grupo 1 foi de 1.65 euros	Grupo 1: Sensação de queimação (n=2), sialorreia temporária (n=1) Grupo 2: Xerostomia (n=2), Refluxo gastroesofágico (n=2)

			Miconazol gel 2% + Clorexidina 0.12% bochecho;	de lesões erosivas-atróficas, escore de 0 ou 1. Sintomatologia avaliada a partir de VAS. Avaliação do custo do tratamento. Níveis de Tacrolimus monitorados no início e final do tratamento.	e do grupo 2 foi de 1.67 euros.	
Sonthalia, Singal (2012) Índia	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=20): Propionato de 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	Avaliação clínica em 2, 4 e 8 semanas (final) e em 12 semanas (acompanhamento) a partir do "Net Clinical Score" (NCS), versão modificada da proposta por Piboonniyom et al., e dividida em resposta completa,	Na semana 2, 4, 8 e 12, o escore clínico médio diminuiu em comparação com o baseline e foi estatisticamente 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)

			Clorexidina 0.12%, 3x ao dia.	parcial e sem resposta. Realizada fotografias em pré e pós-tratamento. Sintomatologia classificada em: muito boa; boa; média e pobre.		
Corrocher et al (2008) Itália	Ensaio clínico randomizad o duplo- cego	Todos os tipos de líquen plano oral 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 clínica de acordo com escore de Corroche et al (de 0 a 3) antes do tratamento, 4 semanas (final) e 6 semanas (acompanhamento) após o início do tratamento. Sintomatologia com base em escore de 0 a 3 (ausente, leve, moderado e severo).	Nos grupos 1 e 2, houve melhora dos escores médios clínicos e de sintomatologia ao final do tratamento, sendo que o grupo 1 apresentou superioridade na redução dos escores (p<0.05). Na consulta de acompanhamento de 6 semanas, os escores clínicos e	Grupo 1: 9 (56,3%) sensação de queimação durante os primeiros 2 dias de tratamento. Grupo 2: sem efeitos relatados Não foram observadas alterações significativas nas medidas hematológicas e bioquímicas

					de sensação de queimação voltaram a aumentar apenas no grupo 2 (p<0.05).	após 4 semanas de tratamento nos dois grupos.
Radfar, Wild, Suresh (2008) EUA	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico e /ou imunofluorescência	Grupo 1 (n=15) - Tacrolimus 0.01% pomada, 4x ao dia por 2 semanas, em seguida por 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, em seguida por 3x ao dia por 2 semanas, 2x ao dia por 1 semana e 1x ao dia por 1	Avaliação em 3 momentos (inicial, 2 semanas e 6 semanas) do tamanho da lesão (resposta clínica) e sintomatologia avaliada por VAS.	Grupo 1 e 2 apresentaram diminuição significativa do VAS e tamanho da lesão ao longo do tempo de tratamento quando comparado os tempos entre si e com baseline, mas sem diferença entre os grupos.	Nenhum efeito adverso foi relatado.

			semana. Nistatina solução oral adicionada para ambos os grupos.(1x ao dia)			
Azizi, Lawaf (2007) Irã	Ensaio clínico randomizado	Líquen plano oral 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 realizada após 4 semanas de tratamento. Resposta clínica de acordo com Thongprasom et al. (de 0 a 5). Sintomatologia avaliada por VAS no início e final de cada referência.	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).	Não houve aferência de efeitos adversos.
Laeijendecker et al. (2006) Holanda	Ensaio clínico randomizado	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=20): Tacrolimus 0,1% pomada, 4x ao dia por 6 semanas; Grupo 2 (n=20): Triancinolona	Avaliação clínica/severidade da lesão realizada após 6 semanas de tratamento. Acompanhamento	Após 6 semanas de tratamento, o grupo 1 apresentou melhora clínica significativamente	Efeitos adversos mais comum foi a irritação temporária com sensação de queimação e

			<p>acetona 0,1% em hipomelose 20% pasta, 4x ao dia por 6 semanas;</p>	<p>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.</p>	<p>maior que o grupo 2 (p = 0.007). Ambos os grupos apresentaram recorrência acima de 70% entre 3 a 9 semanas após o tratamento.</p>	<p>ardor no local da aplicação por 10 a 30 min. Não houve diferença estatística entre os grupos. Grupo 1: 8 (40%), Grupo 2: 3 (15%)</p>
<p>Kaur et al. (2016) Índia</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p>	<p>Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico</p>	<p>Grupo 1 (n=20): Propionato de Clobetasol 0,025%, 3x ao dia por 4 semanas; Grupo 2 (n= 20): Tacrolimus 0,1%,</p>	<p>Avaliação realizada a cada 15 dias por 6 semanas. Paciente orientado a reportar após 3 e 6 meses qualquer</p>	<p>Escore clínico e VAS diminuíram nos dois grupos, porém não houve diferença estatisticamente significativa entre</p>	<p>Todos os pacientes relataram sensação de queimação.</p>

		3x ao dia por 4 semanas;	sinais de recorrência. Avaliação clínica de acordo com a escala de Thongprasom et al. e tamanho da lesão. Sintomatologia avaliada por VAS.	eles (p>0.05)
--	--	--------------------------	--	---------------

Tabela 2. Estudos que avaliaram o uso tópico de pimecrolimus em LPO.

Estudo / País	Tipo de estudo	Tipo de Líquen plano avaliado / Forma de diagnóstico	Grupos / n amotral / esquema de administração	Método de avaliação / Desfechos avaliados	Resultados principais	Efeitos adversos
Ezzatt, Helmy (2018) Egito	Ensaio clínico randomizado paralelo duplo-cego	Líquen plano oral atrófico/ ulcerativo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=15): Pimecrolimus 1% creme, 0.5ml 4x ao dia por 4 semanas; Grupo 2 (n=15): Betametasona 17-Valerato 0,1%, 0.5ml 4x ao dia	Avaliação clínica no baseline e ao final das semanas 1, 2 e 4 de tratamento e após 4 semanas do final (8 semanas). Avaliação clínica a partir do escore clínico segundo	Grupo 1 e 2 apresentaram redução do escore clínico (p <0,001), VAS (p <0,001) e expressão de CD133 após 4 semanas de tratamento em	Grupo 1: sensação de queimadura (n=4) Grupo 2: sensação de queimadura (n=1)

			por 4 semanas;	Thongprasom et al. Sintomatologia avaliada por VAS. Biópsia realizada no baseline e 4 semanas de tratamento no mesmo local para avaliação histopatologica e imunohistoquímica.	comparação com baseline (p <0,002), sendo que essa redução foi significativamente menor no grupo 1.	
Riaz et al. (2017) Paquistão	Ensaio clínico randomizado	Todo tipo de líquen plano oral Exame clínico	Grupo 1 (n=18): Pimecrolimus 1% creme, 4x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=18): Triancionolona acetona 0,1% pasta, 3x ao dia por 8 semanas;	Avaliação realizada no tempo inicial, 4 e 8 semanas. Acompanhamento realizado 8 semanas após a conclusão do tratamento. Avaliação de sintomatologia, severidade de dor e sensação de queimação através de VAS. Resposta clínica baseada em	Houve redução significativamente maior de VAS no grupo 1 nos tempos 4 e 8 semanas, assim como no acompanhamento.	Nenhum efeito adverso foi relatado.

				<p>escore clínico de 1 a 5 conforme o surgimento de estrias, erosões e ulcerações.</p> <p>Qualidade de vida e percepção de impacto da condição oral na sua saúde foi avaliada através do OHIP.</p>		
Vohra, Singal, Sharma (2016) Índia	Ensaio clínico randomizado	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=20): Tacrolimus 0.1% pomada, 2x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=20): Pimecrolimus 1%, 2x ao dia por 8 semanas;	Avaliação em 2, 4 e 8 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o tratamento. Avaliação clínica a partir do "Net Clinical Score" (NCS), versão modificada da proposta por Piboonniyom et al., e fotografias (pré e pós-tratamento).	Grupo 1 e 2 apresentaram redução estatisticamente significativa do escore clínico e dos níveis séricos médios de IL-6 e IL-8 ao final do tratamento e acompanhamento comparado ao baseline (p<0.05), porém sem	Grupo 1 : Sensação de queimação (n=6), Disgeusia (n=1) Grupo 2: Sensação de queimação (n=1)

				Níveis de IL-6 sérica IL-8 foram medidos no baseline e 8 semanas (final).	diferenças significativa entre os grupos.	
Pakfetrat et al. (2015) Irã	Ensaio clínico randomizado cego	Líquen plano oral atrófico/erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=24): Triancinolona tópico 0,1%, 3x ao dia por 8 semanas + bochecho de Nistatina 100.000 U.I. por 5 min.; Grupo 2 (n=24): Pimecrolimus 1% tópico, 3x ao dia por 8 semanas + bochecho de Nistatina 100.000 U.I. por 5 min.;	Avaliação a cada 2 semanas por 8 semanas e acompanhamento de 6 meses. Avaliação clínica de acordo com Thongprasom et al. Sintomatologia avaliada por VAS.	Não houve diferença estatisticamente significativa de tamanho médio das lesões entre os grupos. O grupo 2 apresentou maiores escores de dor e sensação de queimação na segunda visita e após o tratamento (p<0.05).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Arunkumar et al. (2015) Índia	Ensaio clínico randomizado paralelo	Líquen plano sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=15): Pimecrolimus tópico 1% creme, 4x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=15):	Avaliação mensal durante os 2 meses de aplicação e 2 meses após o fim do tratamento. Avaliação clínica de	Grupo 1 e 2 apresentaram diminuição da sensação de queimação e escore clínico a	Nenhum efeito adverso foi relatado.

			Triancinolona 0.1% tópico, 4x ao dia por 8 semanas;	acordo com Thongprasom et al. Sintomatologia avaliada por VAS.	cada visita, inclusive no acompanhamento do 4º mês (p<0.01), sendo que o grupo 1 apresentou resultado superior no 4º mês. O Grupo 1 apresentou maior redução da área eritematosa ao final de 1 mês de tratamento (p<0.01).	
Arduino et al. (2014) Itália	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral atrófico/erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=30): Pimecrolimus 1% em gel adesivo de hidroxietilcelulose, 2x ao dia por 8 semanas + Miconazol gel 2% + Clorexidina 0.12% bochecho;	Avaliação a cada 2 semanas durante 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses durante acompanhamento de 6 meses. Avaliação clínica de acordo com	Houve melhora de sintomas e do escore clínico em ambos os grupos e sem diferença entre eles. Ao final do acompanhamento, o grupo 2	Grupo 1: Sensação de queimação (n=2), sialorreia temporária (n=1) Grupo 2: Xerostomia

			Grupo 2 (n=30): Tacrolimus 0,1% em gel adesivo de hidroxietilcelulose, 2x ao dia por 8 semanas + Miconazol gel 2% + Clorexidina 0.12% bochecho;	Thomgprasom et al. Resolução completa dos sinais: desaparecimento de lesões erosivas- atróficas, escore de 0 ou 1. Sintomatologia a partir do VAS. Avaliação do custo do tratamento. Níveis de Tacrolimus monitorados no início e final do tratamento.	apresentou maior estabilidade de remissão (p= 0.031). O custo diário do grupo 1 foi de 1.65 euros e do grupo 2 foi de 1.67 euros.	(n=2), Refluxo gastroesofágico (n=2)
McCaughey et al. (2011) EUA	Ensaio clínico randomizado duplo-cego e uma extensão de 6 semanas de ensaio aberto	Líquen plano oral erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=21): Pimecrolimus tópico 1% creme, 2x ao dia por 6 semanas; Grupo 2 (n=21): Creme veículo, 2x ao dia por 6 semanas;	Avaliação clínica geral da doença por escore segundo IGA (Investigators Global Assesment), graduação do eritema (de 0 a 3) , mensuração do tamanho da erosão	Apenas o grupo 1 apresentou redução significativa de IGA, dor e erosão ao final do tratamento comparado ao baseline. Na	Nenhum efeito adverso grave relatado.

				em milímetros e avaliação de dor espontânea. Os níveis sanguíneos de pimecrolimus foram monitorizados no dia 0 e repetidos no dia 7.	segunda fase do estudo, quando o grupo 2 recebeu pimecrolimus também apresentou melhora significativa do escore IGA, dor e eritema.	
Volz et al. (2008) Alemanha	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=10): Pimecrolimus 1% creme, 2x ao dia por 30 dias; Grupo 2 (n=10): Creme veículo, 2x ao dia por 30 dias;	Avaliação realizada no período inicial, após 30 dias (final) e 60 dias (acompanhamento). Avaliação clínica a partir do tamanho da área erosiva classificada por escore de 1 a 4 e IGA (investigator's global assessment) para status clínico geral. Sintomatologia	Houve redução significativa das erosões (p=0.019), dor causada por refeição (p=0.027) e dor contínua (p=0.049) no grupo 1 em relação ao baseline. Escore clínico composto (p = 0.025) e escore IGA (p=0.032) foram significativamente	Grupo 1: sensação de queimação (n=4), parestesia da mucosa (n=1) Grupo 2: Parestesia da mucosa (n=1)

				avaliada por VAS. Realizado escore composto a partir da avaliação clínica e VAS.	menores no grupo 1 em comparação ao 2. Na segunda fase do estudo, quando o grupo 2 recebeu pimecrolimus também apresentou melhora significativa do escore composto.	
Gorouhi et al. (2007) Irã	Ensaio clínico randomizado cego paralelo	Todos os tipos de líquen plano oral Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=20): Pimecrolimus 1% creme, 4x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=20): Triancinolona acetona 0.1% tópico, 4x ao dia por 8 semanas;	Realizadas 3 visitas mensais (curso do tratamento) e acompanhamento em 2 meses. Avaliação clínica realizada de acordo com Thongprasom et al. Sintomatologia avaliado por VAS. Qualidade de vida de acordo com OHIP. Análise de	Ambos os grupos apresentaram melhora geral da dor (VAS), qualidade de vida (OHIP) e média de escore clínico ao final do tratamento e follow-up em relação ao baseline (p <0,05). O grupo 2 apresentou maior	Grupo 1: sensação de queimação (n=2) , mas transitória.

				efeitos adversos.	redução do escore clínico estatisticamente significativa após 4 meses (final do acompanhamento) (p = 0.02).	
Passeron et al. (2007) França	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Líquen plano oral erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=6): Pimecrolimus 1% creme, 2x ao dia por 4 semanas; Grupo 2 (n=6): Creme veículo, 2x ao dia por 4 semanas;	Avaliação realizada semanalmente por 4 semanas. Avaliação clínica de acordo com escore (pior, nenhum efeito ou melhora leve, moderada ou importante), fotografia e análise da área superficial de erosões (de 1 a 4). Análise da pressão arterial. Sintomatologia avaliada por VAS (0 a 4) e avaliação	Apenas o grupo pimecrolimus apresentou redução do escore clínico total no dia 28 em relação ao baseline (p = 0,04). Porém, todos os pacientes do grupo do pimecrolimus que apresentaram melhora apresentaram recorrência das lesões no mês seguinte. As análises	Grupo 1: Sensação de queimação (n=2) nos primeiros 2 dias.

				subjetiva de eficácia no baseline e ao final.	sanguíneas não apresentaram anormalidades.	
Swift et al. (2005) EUA	Ensaio clínico randomizado cego	Líquen plano oral erosivo Exame clínico e histopatológico e imunofluorescência	Grupo 1 (n=10): Pimecrolimus 1% creme, 2x ao dia por 4 semanas; Grupo 2 (n=10): Creme placebo, 2x ao dia por 4 semanas;	Avaliação realizada nos dias 0, 15, e 30. Avaliação clínica por fotografia, área de ulceração, eritema, reticulação e realizada soma ponderada. Sintomatologia avaliada por VAS. Relato de efeitos adversos	Houve aumento significativo de áreas reticulares no grupo 2 (p=0.007) ao final do tratamento. Não houve diferença significativa após soma ponderada das áreas, nos grupos 1 e 2 ao final do tratamento. Apenas o grupo 1 apresentou diminuição da média de VAS (p=0,022).	Grupo 1: Sensação de queimação (n=1)

Tabela 3. Estudos que avaliaram o uso tópico de ciclosporina em LPO.

Estudo / País	Tipo de estudo	Tipo de Líquen plano avaliado / Forma de diagnóstico	Grupos / n amotral / esquema de administração	Método de avaliação / Desfechos avaliados	Resultados principais	Efeitos adversos
Thongprasom et al. (2007) Tailândia	Ensaio randomizado clínico	Líquen plano oral sintomático Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=7): Triancinolona Acetonida 0.1% orabase, 3x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=6): Solução Ciclosporina 100 mg/ml, bochecho 3x ao dia por 8 semanas;	Avaliação na semana 0, 2, 4, 8 e acompanhamento após 12 semanas, 3, 6, 9 e 12 meses. Avaliação clínica de acordo com Thongprasom et al. e mensuração do tamanho das lesões. Após o tratamento, as lesões foram graduadas pelo critério Asian Lichen planus Group. Lesões foram divididas após estudo em: remissão completa; remissão parcial e não resposta. Sintomatologia avaliada	Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à resposta clínica e sensação de queimação (p> 0.01). Na semana 8, 50% dos participantes do grupo apresentaram resposta clínica completa e 50% resposta parcial. No grupo 2, 33,33% apresentaram resposta clínica parcial e 66,66% não tiveram resposta;	Grupo 2: Sensação de queimação transitória (n=4), desconforto gastrointestinal (n=1), sensibilidade mamária (n=1), tontura (n=1), prurido (n=1), lábios inchados (n=1) e petequiais hemorrágicas (n=1);

por VAS.						
Yoke et al. (2006) Singapura, Coréia do sul, Índia e Tailândia	Ensaio clínico randomizado controlado	Todos os tipos de líquen plano oral Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=71): Triancinolona Acetonida 0.1% orabase, 3x ao dia por 8 semanas; Grupo 2 (n=68): Solução Ciclosporina 100mg/ml, bochecho 3x ao dia por 8 semanas;	Avaliação nas semanas 0, 2, 4 e 8 e acompanhamento em 12 semanas, 3, 6, 9 e 12 meses. Avaliação clínica por escore clínico segundo Thongprasom et al. Sintomatologia avaliada por VAS e autorrelato. Teste sanguíneo, pressão arterial e níveis de Ciclosporina no sangue total em 0, 2 e 8 semanas;	Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em 4 e 8 semanas.	Grupo 1 :sensação de queimação (n=3) Grupo 2: sensação de queimação (n=14), inchaço local e prurido (n=1), distúrbio gastrointestinal (n=4)
Conrotto et al. (2006) Itália	Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego	Líquen plano oral atrófico e erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=19): Propriionato de Clobetasol gel 0.025%, 2x ao dia por 8 semanas + Miconazol gel 1x ao	Avaliação nas semanas 0, 2, 4, 6 e 8 semanas de tratamento e acompanhamento 2 meses após tratamento. Avaliação clínica de	Ao final de 4 semanas, o grupo 1 apresentou maior número de pacientes (94,73%) com resposta completa ou	Grupo 1: dispepsia (n=3), erupções cutâneas (n=2); inchaço da parótida

			<p>dia + Bochecho Clorexidina 0,12%, 3x ao dia;</p> <p>Grupo 2 (n=20): Ciclosporina gel 1.5%; 2x ao dia por 8 semanas + Miconazol gel 1x ao dia + Bochecho Clorexidina 0,12%, 3x ao dia;</p>	<p>acordo com Thongprasom et al. Sintomatologia avaliada por VAS. Resposta completa definida como ausência de sintomas e resolução completa dos sinais clínicos.</p>	<p>parcial, enquanto que o grupo 2 apresentou 65% (p= 0.04). Não houve diferença entre os grupos quanto a redução parcial ou total dos sintomas. No grupo 2 houve maior estabilidade das lesões após dois meses de acompanhamento (p= 0.04).</p>	<p>possivelmente relacionado à clorexidina (n=1). Grupo 2: dispepsia (n=1). Grupo 1 apresentou maior número de efeitos adversos estatisticamente significativo que grupo 2. (p=0.04)</p>
<p>Sieg et al. (1995) Alemanha</p>	<p>Ensaio clínico randomizado controlado</p>	<p>Todos os tipos de líquen plano oral Exame clínico e histopatológico</p>	<p>Grupo 1(n=7): Triancinolona acetona 0,1% tópico, 3x ao dia por 6 semanas;</p> <p>Grupo 2 (n=6): Solução Ciclosporina</p>	<p>Avaliação clínica realizada a partir de escore clínico (1 a 7) no pré-tratamento, 2 dias, 1, 2, 4 e 6 semanas de tratamento e 6 meses e 1 ano após final do</p>	<p>Nenhum paciente obteve completa regressão. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos sintomas. Não houve alterações</p>	<p>Grupo 1: Sensação de queimação transitória nas primeiras 3 semanas (n=1); Grupo 2:</p>

A 100mg/ml, bochecho 3x ao dia por 5 minutos por 6 semanas;	tratamento. Realizadas fotografias, inspeção, palpação e mensuração direta das extensões das lesões. A cada visita, coleta de amostra de sangue em 2h-4h após bochecho.	relevantes nos testes sanguíneos e níveis de ciclosporina.	Precipitação de partículas cerosas durante bochecho (n=9)
--	--	--	--

Tabela 4. Estudos que avaliaram o uso tópico de talidomida e retinóides em LPO.

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
Singh et al. (2017) Índia	Ensaio clínico aberto randomizado paralelo e comparativo	Todos os tipos de líquen plano oral e Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=10): Triancionolona 0,1% tópico. 2x ao dia por 3 meses; Grupo 2 (n=10): Dapsnona oral 100mg + comprimido 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): Retinóide tópico, 2x ao dia por 3 meses;	Avaliação realizada a cada 15 dias por 3 meses. Acompanhamento mensal após final do tratamento para avaliar recorrência de sinais e sintomas. Sinais avaliados pelo escore de Kaliakatsou et al. (0 a 5) Sintomas avaliado pelo escore de Raj et al. (0 a 4) Efeito do tratamento avaliado pela soma do escore de sinais e sintomas: (0, sem doença; 1-3, doença	Os três grupos de tratamento apresentaram melhora clínica significativa de sinais e sintomas após três meses ($p < 0.05$), sem diferença entre eles. Entre drogas não esteroidais, a dapsona oral apresentou menor score de sinais e sintomas do que o retinóide tópico ($p < 0.05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.

				leve; 4-6, doença moderada; e 7-9, doença grave;		
Wu et al. (2010) China	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	Líquen plano oral erosivo Exame clínico e histopatológico	Grupo 1 (n=37): Talidomida 1% pasta, 3x ao dia durante 1 semana; Grupo 2 (n=32): Dexametasona 0.043% pasta, 3x ao dia durante 1 semana;	Avaliação realizada no início e após 1 semana. Acompanhamento realizado 1 mês e 3 meses após final do tratamento. Avaliação clínica a partir da mensuração da área da erosão. Sintomatologia avaliada por VAS. Pacientes que não obtiveram resposta completa, continuaram tratamento 3x diariamente por semana por mais 3 semanas.	Após 1 semana de aplicação, ambos os grupos mostraram reduções significativas nas áreas erosivas e nos escores VAS ($p < 0,001$), porém sem diferença entre eles. Em relação à recorrência das lesões, também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nos dois tempos analisados.	Grupo 1: Sensação de queimação e formigamento (n=2) Grupo 2: Sensação de queimação e formigamento (n=2) Não houve diferença entre grupos quanto efeitos adversos.

Tacrolimus Studies	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Siponen et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Singh et al., 2017	+	+	-	-	+	+
Sivaraman et al., 2016	?	?	?	?	-	-
Hettiarachchi et al., 2017	+	+	+	+	+	+
Vohra, Singal e Sharma, 2015	+	+	+	+	+	+
Arduino et al., 2014	+	+	+	+	+	+
Sonthalia S, Singal A. 2012	+	+	+	-	+	+
Corrocher et al., 2008	+	+	+	+	+	+
Radfar, Wild, Suresh. 2008	+	+	+	-	+	+
Azizi , Lawaf. 2007	?	-	-	-	-	-
Laeijendecker et al., 2006	+	-	-	-	-	-
Kaur et al., 2016	-	-	-	-	-	-
Agarwal, Gupta, Sayal, 2013	?	-	-	-	-	-

Figura suplementar 1. Análise de vieses dos estudos que avaliaram tacrolimus.

Pimecrolimus Studies	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Ezzatt OM, Helmy IM. 2018	+	+	+	+	+	+
Vohra, Singal e Sharma, 2016	+	+	+	+	+	+
Pakfetrat et al., 2015	?	+	+	+	+	+
Arunkumar et al., 2015	-	-	-	-	+	+
Arduino et al., 2014	+	+	+	+	+	+
McCaughey et al., 2011	+	+	+	?	-	-
Volz et al., 2008	+	+	+	+	+	+
Gorouhi et al., 2007	+	+	-	+	+	+
Passeron et al., 2007	+	-	-	-	-	-
Swift et al., 2005	?	?	+	?	+	-
Riaz et al., 2017	?	-	-	-	+	-

Figura suplementar 2. Análise de vieses dos estudos que avaliaram pimecrolimus.

Ciclosporina Studies	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
<u>Thongprasom et al., 2007</u>	?	+	?	-	-	-
Yoke et al., 2006	+	+	+	-	+	-
Conrotto et al., 2006	+	+	+	+	+	+
Sieg et al., 1995	?	-	-	-	-	-
<u>Eisen et al., 1990</u>	?	+	+	-	+	+

Figura suplementar 3. Análise de vieses dos estudos que avaliaram ciclosporina.

Retinoids/Thalidomide studies	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Singh et al. 2017						
Wu et al. 2010						

Figura suplementar 4. Análise de vieses dos estudos que avaliaram retinóide e talidomida.

DISCUSSÃO

Após a extração de dados a partir desta revisão, identificamos cinco imunomoduladores não esteroidais mais utilizados de forma tópica: tacrolimus, pimecrolimus, ciclosporina, retinóide e talidomida. Todos os estudos que compararam imunomoduladores frente ao placebo, demonstraram sua eficácia. Corticoides como triancinolona acetonida, proprionato de clobetasol, dexametasona e betametasona foram utilizados como controle positivos devido à sua eficácia já estabelecida na literatura no tratamento de LPO, em sua maioria para lesões sintomáticas.

A presente revisão de literatura parece apresentar superioridade do tacrolimus em comparação com a triancinolona acetonida e proprionato de clobetasol. A maioria dos estudos identificou eficácia semelhante entre o tacrolimus e os corticóides, no entanto o estudo de Corrocher (CORROCHER et al., 2008b) e Laeijendecker (LAEIJENDECKER et al., 2006) apresentaram resposta superior do Tacrolimus em relação ao clobetasol e triancinolona, respectivamente. Ambos estudos utilizaram um numero amostral semelhante, porém ambos apresentam alto risco de viés. Laeijendecker avaliou apenas a resposta clínica, sem uma análise específica da sintomatologia e apenas o estudo de Corrocher apresentou cegamento. Resultados semelhantes foram encontrados em relação ao pimecrolimus. Gorouhi (GOROUHI et al., 2007) demonstrou superioridade do pimecrolimus 1% sobre a triancinolona acetonida 0.1%, porém este é um estudo com alto risco de viés. O restante dos ensaios revisados não identificou diferença do pimecrolimus em comparação à triancinolona e betametasona. Portanto, os dois imunomoduladores tópicos tacrolimus e pimecrolimus demonstraram eficácia semelhante quando comparados aos corticoides tópicos, não apresentando nenhuma resposta inferior quando utilizados na concentração padrão. Apesar de variar o numero e tempo de aplicação entre os estudos, estas variáveis não parecem ter influenciado no resultado dos estudos, visto que o menor tempo utilizado foi de 1 semana (SIPONEN et al., 2017) e o maior de 12 semanas (SINGH et al., 2017).

Dessa forma, tanto tacrolimus quanto pimecrolimus podem ser utilizados como alternativa no tratamento do LPO de forma tópica, visto que apresentaram eficácia semelhante aos corticoides tópicos, sem apresentar efeitos colaterais importantes ou mais graves. Pimecrolimus e tacrolimus pertencem ao grupo de inibidores de calcineurina, são potentes imunomoduladores e apresentam mecanismo de ação semelhante. Porém, pimecrolimus é mais seletivo, pois não tem efeito sobre as células de Langerhans, enquanto que tacrolimus é considerado mais potente (MCCAUGHEY et al., 2011; PASSERON et al., 2007b; SWIFT et al., 2005; VOLZ; CAROLI; LU, 2008). Apenas dois estudos compararam diretamente

estes dois imunomoduladores (ARDUINO et al., 2014; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016), ambos encontraram eficácia semelhante em relação à diminuição do escore clínico, sendo que maior estabilidade da remissão dos sinais foi observado para o grupo tacrolimus em um dos estudos (ARDUINO et al., 2014). Em relação aos efeitos adversos um estudo observou frequência semelhante de efeitos adversos com as duas drogas, enquanto que no outro foi observada maior frequência de efeitos adversos para a droga tacrolimus (VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016). Análise de custo de tratamento foi realizada apenas no estudo de Arduino et al. (ARDUINO et al., 2014) que avaliaram o custo de uma nova formulação da produção do pimecrolimus 1% e tacrolimus 0,1% incorporados ao gel adesivo de hidroxietilcelulose aplicado 2 vezes ao dia por 8 semanas. O resultado foi de 1,65 e 1,67 euros/dia para pimecrolimus e tacrolimus, respectivamente.

A Ciclosporina, também inibidor de calcineurina, apresentou eficácia semelhante aos corticoides nos estudos revisados, no entanto inferior ao propionato de clobetasol em um estudo, porém este era um estudo com alto risco de viés. Quanto aos efeitos adversos, a ciclosporina parece promover uma maior variedade e maior frequência de diferentes efeitos adversos como sensação de queimação, desconforto gastrointestinal e dispepsia, sensibilidade mamária, tontura, prurido, aumento de volume labial e petéquias hemorrágicas, quando comparado aos demais imunomoduladores não esteroidais, inclusive tacrolimus e pimecrolimus. Portanto, não parece ser alternativa de primeira eleição entre os imunomoduladores não-esteroidais. Observa-se que a ciclosporina no tratamento do LPO parece estar caindo em desuso por alternativas superiores estarem sendo empregadas para o mesmo fim. Os ensaios clínicos randomizados são mais antigos em comparação aos outros fármacos estudados, o mais atual é de 2007 e o mais antigo de 1990.

Quando analisada a eficácia da talidomida e dos retinóides no tratamento de LPO, por meio de ensaios clínicos randomizados, essa revisão parece não ter encontrado evidência suficiente para inferir essa capacidade. Foi encontrado apenas um ensaio clínico randomizado para cada um dos imunomoduladores. Estes estudos (SINGH et al., 2017; WU; ZHOU; ZENG, 2010) não apresentaram diferença significativa entre esses imunomoduladores e corticoides na resposta clínica e redução da sintomatologia dos pacientes com LPO. Além do mais, esses imunomoduladores apresentaram poucos efeitos adversos e nada grave foi reportado, não sendo estatisticamente diferente dos grupos de comparação. Porém mais ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar se essas drogas são alternativas ao tratamento do LPO.

Todos os estudos avaliaram o sucesso do tratamento através da análise de resposta clínica, para tanto utilizaram diferentes escores clínicos que

avaliam a proporção e tamanho entre áreas atrófica/erosiva/ulceradas e áreas brancas ou então a resposta ao tratamento, se houve melhora ou cicatrização e através da categorização dessa resposta. O segundo desfecho mais utilizado é análise de sintomas por meio da escala VAS. Poucos estudos realizaram adicionalmente medição de níveis de diferentes interleucinas. Estudos futuros deveriam padronizar a forma de análise dos resultados a fim de facilitar a comparação de resultados entre os estudos. Escores clínicos que utilizam análises objetivas como área das lesões e desenvolvimento de estrias são mais facilmente reproduzíveis e diminuem a subjetividade da análise. Também análises baseadas na percepção dos indivíduos em relação a sua satisfação, conhecidas como PROMs (Patient-reported outcome measures) estão sendo cada vez mais valorizadas.

O veículo utilizado com maior frequência entre os imunomoduladores avaliados nesta revisão divergiram quanto ao tipo. A pomada foi o veículo mais utilizado nos estudos com tacrolimus, um total de 11 (AZIZI; LAWAF, 2007; CORROCHER et al., 2008a; HETTIARACHCHI et al., 2017; KAUR et al., 2016; LAEIJENDECKER et al., 2006; RADFAR; WILD; SURESH, 2008; SINGH et al., 2017; SIPONEN et al., 2017; SIVARAMAN et al., 2016; SONTHALIA; SINGAL, 2012; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016), e apenas 1 utilizou o gel como veículo (ARDUINO et al., 2014). Quanto ao pimecrolimus, o creme foi utilizado em 10 ensaios (ARUNKUMAR et al., 2015; EZZATT; HELMY, 2019; GOROUHI et al., 2007; MCCAUGHEY et al., 2011; PAKFETRAT et al., 2015; PASSERON et al., 2007b; RIAZ et al., 2017; SWIFT et al., 2005; VOHRA; SINGAL; SHARMA, 2016; VOLZ; CAROLI; LU, 2008), enquanto que o gel foi utilizado em apenas um (ARDUINO et al., 2014). O bochecho foi utilizado em 3 estudos com ciclosporina (SIEG et al., 1995; THONGPRASOM et al., 2007b; YOKE et al., 2006), e o gel em 1 ensaio (CONROTTO et al., 2006a). O estudo que abordou a eficácia do retinóide não descreveu o tipo de veículo (SINGH et al., 2017). A pasta foi utilizada no único estudo que utilizou talidomida (WU; ZHOU; ZENG, 2010). O tipo de veículo pode interferir no tratamento do LPO, visto que bochechos possuem maior interação com a superfície de toda a cavidade oral, enquanto que a pomada e o creme possuem contato localizado com mucosa oral. A ciclosporina foi o único fármaco estudado que foi utilizado na forma de bochecho, porém esta não foi comparada com tacrolimus ou pimecrolimus, portanto não podemos determinar se a forma de apresentação realmente influenciou nos achados desta revisão.

A partir da análise de vieses, observou-se que o cegamento do avaliador do desfecho foi o domínio menos reportado e utilizado pelos ensaios clínicos analisados. Essa situação pode ser decorrente do esquecimento no momento de reportar, ou dificuldade de obter um integrante só para essa ação. Artigos relacionados à ciclosporina apresentaram risco de viés superior quando comparado ao tacrolimus e pimecrolimus. Esse fato ocorre pois os estudos são

mais antigos em comparação aos demais, logo muitas vezes não seguiam guidelines, preconizados atualmente para condução de ensaios clínicos randomizados. Como consequência, apresentam descrição simples e direta, não reportando os dados essenciais para análise de rigor metodológico.

De forma geral, os ensaios clínicos que avaliaram os efeitos colaterais não demonstraram diferença na frequência e severidade entre os imunomoduladores não esteroidais e corticoides, com exceção do estudo de Conrotto et al. (CONROTTO et al., 2006a), que apresentou diferença significativa na frequência de efeitos, sendo maior no grupo que recebeu proprionato de clobetasol em comparação à ciclosporina. Quando avaliado os efeitos causados por este imunomodulador, o mais relatado foi a sensação de queimação temporária após aplicação sobre a lesão, o que é esperado devido ao contato e ação local no fármaco sobre áreas erosivas ou ulceradas. Quanto à segurança, foram avaliados níveis séricos dos imunomoduladores, além de outros testes sanguíneos, no entanto nenhum estudo demonstrou alteração clinicamente relevante. Dessa forma, podemos considerar que o uso tópico desses imunomoduladores no tratamento do LPO a curto prazo é seguro, porém nenhum estudo avaliou o tratamento a longo prazo.

Um fato muito importante a ser destacado é que os ECRs sobre o uso de imunomoduladores não esteroidais no tratamento do LPO apresentam em geral, curto prazo de acompanhamento. Considerando que o líquen plano oral é uma doença autoimune sem cura, que apresenta períodos de remissão e de exacerbação, pacientes que apresentam a doença usualmente necessitam de inúmeras intervenções durante a vida (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; GARCÍA-POLA; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ; GARCIA-MARTIN, 2017; MUTAFCHIEVA et al., 2018). Os estudos selecionados apresentaram apenas uma única intervenção, sem avaliar como seria a resposta em outras intervenções. Sabendo que o líquen plano possui possibilidade de não-resposta a diversos fármacos, e que mais opções de tratamento são necessárias, o acompanhamento a longo prazo desses pacientes é de extrema importância. Também é importante considerar que o LPO é considerado uma desordem potencialmente maligna. A taxa de malignização do LPO é de aproximadamente 1.09%, sendo maior em lesões erosivas e atróficas (BOMBECCARI et al., 2011; FITZPATRICK; HIRSCH; GORDON, 2014; WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007a). Existe uma discussão sobre uma possível atuação dos imunomoduladores sobre a transformação maligna da doença, haja visto a ação sobre o sistema imune. Já está descrito na literatura o risco do uso de ciclosporina e tacrolimus de forma sistêmica em pacientes transplantados e o desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma (BURKE et al., 2015; LICHTENBERG et al., 2017). No entanto, evidências relacionadas ao uso tópica dessas substâncias são escassas e não relatadas em relação ao tratamento do líquen plano oral.

Cai et al. (2016) em um estudo de coorte com 66176 indivíduos não encontraram associação entre desenvolvimento de câncer e uso de inibidores de calcineurina de forma tópica no tratamento de eczema atípico e endógeno. No entanto, na análise ajustada para tipos específicos de câncer, detectaram aumento na incidência de leucemia linfóide aguda em pacientes pediátricos que usaram tacrolimus tópico (CAI et al., 2016)

Em conclusão, esta revisão sistemática da literatura detectou que os imunomoduladores não esteroidais tacrolimus e pimecrolimus são alternativas eficazes e seguras no tratamento do líquen plano oral. Dentre estes, o tacrolimus é a primeira opção pois apresenta maior evidência científica disponível até o momento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S.; GUPTA, G.; SAYAL, S. K. Comparative study of the therapeutic efficacy of the dapsone (alone), dapsone plus tacrolimus (topical) and dapsone plus triamcinolone (topical) in oral lichen planus. **Indian Journal of Public Health Research and Development**, v. 4, p. 83–86, 1 jan. 2013.

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, n. SUPPL., 2007a.

AL-HASHIMI, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions : diagnostic and. 2007b.

ALRASHDAN, M. S. et al. Smoking habits and clinical patterns can alter the inflammatory infiltrate in oral lichenoid lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2015.

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.

ANDREASEN, J. O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 25, n. 1, p. 31–42, jan. 1968.

ANGELA, E. et al. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease : A 27-year study. v. 13, n. 2, 2008.

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. v. 6, n. 1, 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. 99–102, 2007.

BAGAN, J. et al. Topical Therapies for Oral Lichen Planus Management and their Efficacy : A Narrative Review. p. 5470–5480, 2012.

BAGAN, J. V et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 85, n. 5, p. 532–536, maio 1998.

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

p. 1–6, 2006.

BERMEJO-FENOLL, A.; LÓPEZ-JORNET, P. Familial oral lichen planus : presentation of six families. p. 12–15, 2006.

BIOCINA-LUKENDA, D. et al. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. **Collegium antropologicum**, v. 32, n. 1, p. 161–163, mar. 2008.

BODE, W. et al. Insights into MMP-TIMP interactions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 878, p. 73–91, 1999.

BOMBECCARI, G. P. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: A longitudinal cohort study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n. 3, p. 328–334, 2011.

BORNSTEIN, M. M. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. **Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)**, v. 37, n. 4, p. 261–271, abr. 2006.

BOSCH, J. A. et al. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression : a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. v. 17, p. 251–259, 2003.

BUAJEEB, W.; MEDICINE, O.; KRAIVAPHAN, P. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolonone acetonide in the treatment of oral lichen planus. p. 21–25, 1997.

BURKE, M. T. et al. Genetics and nonmelanoma skin cancer in kidney transplant recipients. **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 2, p. 161–172, jan. 2015.

CAI, S. C. S. et al. Topical calcineurin inhibitors in eczema and cancer association: A cohort study. **The Journal of dermatological treatment**, v. 27, n. 6, p. 531–537, nov. 2016.

CARBONE, M. et al. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus : a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. n. January 1998, p. 44–49, 1999.

CARROZZO, M. et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 25, n. 10, p. 527–533, nov. 1996.

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, 2004a.

CARROZZO, M. et al. 1. Carrozzo M, Ubaldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-

gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol.* 2004 Jan;122(1):87–94. Tumor nec. **The Journal of investigative dermatology**, v. 122, n. 1, p. 87–94, jan. 2004b.

CHAN, E. S. et al. Interventions for treating oral lichen planus. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 7, p. CD001168, 2000.

CONROTTO, D. et al. Ciclosporin vs . clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus : a double-blind , randomized controlled trial. p. 139–145, 2006a.

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

CONROTTO, D. et al. **Dramatic increase of tacrolimus plasma concentration during topical treatment for oral graft-versus-host disease.** *Transplantation* United States, out. 2006c.

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, 2008a.

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, mar. 2008b.

COTTONI, F. et al. **Lichen planus associated with anti-liver-kidney microsome-positive chronic active hepatitis and hyperthyroidism.** *Archives of dermatology* United States, nov. 1991.

CRINCOLI, V. et al. Oral lichen planus: Update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 33, n. 1, p. 11–20, 2011.

DE PANFILIS, G.; MANARA, G. C.; ALLEGRA, F. Remarks on early versus late lichen planus. **Archives of dermatological research**, v. 270, n. 2, p. 163–166, 1981.

DONOVAN, J. C. H. et al. Refractory Erosive Oral Lichen Planus Associated with Hepatitis C : Response to Topical Tacrolimus Ointment. n. December, p. 43–46, 2005.

EISEN, D. et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. **The New England journal of medicine**, v. 323, n. 5, p. 290–294, ago. 1990.

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

ELAD, S. et al. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions , a systematic review ; part II : miscellaneous agents. p. 183–202, 2011.

ERKEK, E.; BOZDOGAN, O.; OLUT, A. I. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. **Clinical and experimental dermatology**, v. 26, n. 6, p. 540–544, set. 2001.

EZZATT, O. M.; HELMY, I. M. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. **Clinical oral investigations**, v. 23, n. 2, p. 947–956, fev. 2019.

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.

FITZPATRICK, S. G.; HIRSCH, S. A.; GORDON, S. C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions A systematic review. **Journal of the American Dental Association**, v. 145, n. 1, p. 45–56, 2014.

FRANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. v. 363, p. 1802–1811, 2004.

GARCÍA-POLA, M. J.; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, L.; GARCIA-MARTIN, J. M. Tratamiento del liquen plano oral. Revisión sistemática y protocolo de actuación. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 8, p. 351–362, 2017.

GONZALEZ-MOLES, M. A.; SCULLY, C.; GIL-MONTOYA, J. A. Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation. **Oral Diseases**, v. 14, n. 3, p. 229–243, 2008.

GOROUHI, F. et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. p. 806–813, 2007.

GOROUHI, F. et al. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. **The Scientific World Journal**, v. 2014, n. 742826, p. 1–22, 2014.

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, nov. 2017.

HERSLE, K.; THILANDER, H. Topical Tretinoin Therapy and Oral Lichen Planus. p. 19–21, 2015.

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. 1–6, 2017.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 343, p. d5928, out. 2011.

HODGSON, T. A. et al. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. **European journal of dermatology : EJD**, v. 13, n. 5, p. 466–470, 2003.

IBRAHIM, S. S.; HAZZAA, H. H. Topical pimecrolimus effect on Fas inducing apoptosis in oral lichen planus : a clinical immunohistochemical study. n. i, 2011.

ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S.; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions : etiopathogenesis , diagnosis , management and malignant transformation. 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, out. 2005.

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, p. 2492–2499, 1 jan. 2016.

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, nov. 2003.

KRUTCHKOFF, D. J.; EISENBERG, E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 60, n. 3, p. 308–315, set. 1985.

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**, v. 15, n. 2, p. 127, 2011.

LICHTENBERG, S. et al. The incidence of post-transplant cancer among kidney transplant recipients is associated with the level of tacrolimus exposure during the first year after transplantation. **European journal of clinical pharmacology**, v. 73, n. 7, p. 819–826, jul. 2017.

LO MUZIO, L. et al. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. **Oral oncology**, v. 34, n. 4, p. 239–246, jul. 1998.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 100, n. 2, p. 164–178, 2005a.

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, 2005b.

LUENGVISUT, T.; BOONJATTURUS, W. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide : a 2-year follow-up. n. 2, p. 315–322, 2003.

LUKA, J. et al. Serum Autoantibodies to Desmogleins 1 and 3 in Patients with Oral Lichen Planus. p. 53–58, 2006.

MARSHALL, G. D. et al. Cytokine Dysregulation Associated with Exam Stress in Healthy Medical Students. v. 307, n. 12, p. 297–307, 1998.

MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Thalidomide : A Review of Approved and Investigational Uses. **Clinical Therapies**, v. 25, p. 342–395, 2003.

MATTSSON, U.; MAGNUSSON, B.; JONTELL, M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. **YMOE**, v. 110, n. 1, p. e19–e25, 2010.

MCCAUGHEY, C. et al. Pimecrolimus 1 % cream for oral erosive lichen planus : a study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety. p. 1061–1067, 2011.

MEIJ, E. H. VAN DER; MAST, H.; WAAL, I. VAN DER. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions : A prospective five-year follow-up study of 192 patients. p. 742–748, 2007.

MIGNOGNA, M. D. et al. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 28, n. 8, p. 838–843, dez. 2002.

MIGNOGNA, M. D. et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence ? **Oral oncology**, v. 40, n. 2, p. 120–130, fev. 2004.

MIGNOGNA, M. D.; FEDELE, S.; RUSSO, L. LO. Dysplasia / neoplasia surveillance in oral lichen planus patients : A description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. p. 819–824, 2006.

MIGNOGNA, M. D.; LO RUSSO, L.; FEDELE, S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 10, p. 1029–1033, out. 2005.

MILLARD, E. H. D.; LANGENDIJK, P. N. J.; NIEBOER, C. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. v. 78, n. 4, p. 437–441, 1994.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, v. 38, n. 4, p. 370–377, ago. 2000.

MUTAFCHIEVA, M. Z. et al. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a

- Review. **Folia medica**, v. 60, n. 4, p. 528–535, dez. 2018.
- NAGAO, Y. et al. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. **European journal of clinical investigation**, v. 25, n. 12, p. 910–914, dez. 1995.
- NIWA, Y.; TERASHIMA, T.; SUMI, H. Cutaneous Biology Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. p. 960–967, 2003.
- PAKFETRAT, A. et al. The effect of pimecrolimus cream 1% compared with triamcinolone acetonide paste in treatment of atrophic-erosive oral lichen planus. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 27, n. 79, p. 119–126, 2015.
- PARASHAR, P. Oral Lichen Planus. **Otolaryngologic Clinics of NA**, v. 44, n. 1, p. 89–107, 2011.
- PASSERON, T. et al. Treatment of Oral Erosive Lichen Planus With 1% Pimecrolimus Cream. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 4, 2007a.
- PASSERON, T. et al. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. **Archives of dermatology**, v. 143, n. 4, p. 472–476, abr. 2007b.
- PAYERAS, M. R. et al. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 9, p. 1057–1069, 2013.
- PB, S. et al. Heat shock protein expression in oral lichen planus. 1995.
- PETRUZZI, M. et al. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 226, n. 1, p. 61–67, 2013.
- PINAS, L. et al. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 22, n. 3, p. e264–e269, maio 2017.
- QUISPEL, R. et al. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus : a study using magnification chromoendoscopy. p. 187–193, 2009.
- 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.
- REPORT, C. Mucosal Pigmentation after Oral Lichen planus Treatment with Topical Tacrolimus. p. 229–232, 2005.
- RIAZ, H. M. A. et al. Efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. **Medical Forum Monthly**, v. 28, p. 76–80, 1 dez. 2017.

- ROJO-MORENO, J. L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 86, n. 6, p. 687–691, dez. 1998.
- ROOPASHREE, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 39, n. 10, p. 729–734, 2010.
- SAMYCIA, M.; LIN, A. N. Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in Lichen Planus. v. 16, n. 4, p. 221–229, 2012.
- SANTORO, A. et al. NF- κ B expression in oral and cutaneous lichen planus. n. September, p. 466–472, 2003.
- SAVAGE, N. W.; MCCULLOUGH, M. J. Topical corticosteroids in dental practice. n. 1, 2005.
- SCARDINA, G. A. et al. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. p. 67–71, 2006.
- SCULLY, C. et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. **Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists**, v. 9, n. 1, p. 86–122, 1998.
- SCULLY, C.; CARROZZO, M. Oral mucosal disease : Lichen planus. v. 46, p. 15–21, 2008.
- SCULLY, C.; EL-KOM, M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. **Journal of oral pathology**, v. 14, n. 6, p. 431–458, jul. 1985.
- SHICHINOHE, R. et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. p. 66–68, 2006.
- SHIRASUNA, K. Oral lichen planus : Malignant potential and diagnosis. **Oral Science International**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2014.
- SIEG, P. et al. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. **The British journal of dermatology**, v. 132, n. 5, p. 790–794, maio 1995.
- SINGH, A. R. et al. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: A randomised, open-label study. **Journal of Laryngology and Otology**, v. 131, n. 1, p. 69–76, 2017.
- SIPONEN, M. et al. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 110, n. 3, p. 319–324, set. 2010.
- 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, jul. 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–S89, out. 2016.

SOBANIEC, S. et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. p. 311–316, 2013.

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. **International journal of dermatology**, v. 51, n. 11, p. 1371–1378, nov. 2012.

SORIA, A. et al. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 218, n. 1, p. 22–25, 2009.

SOTO ARAYA, M.; ROJAS ALCAYAGA, G.; 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 Patologia y Medicina Bucal**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2004.

SOTOODIAN, B.; LO, J.; LIN, A. Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in Oral Lichen Planus. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 19, n. 6, p. 539–545, 2015.

SUGERMAN, P. B. et al. The pathogenesis of oral lichen planus. **Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists**, v. 13, n. 4, p. 350–365, 2002.

SWIFT, J. C. et al. The Effectiveness of 1 % Pimecrolimus Cream in the Treatment of Oral Erosive Lichen Planus. n. April, p. 627–635, 2005.

THONGPRASOM, K. et al. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 3, p. 142–146, 2007a.

THONGPRASOM, K. et al. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 3, p. 142–146, 2007b.

THONGPRASOM, K. et al. Interventions for treating oral lichen planus (Review). n. 7, 2011.

THONGPRASOM, K.; DHANUTHAI, K. Steroids in the treatment of lichen planus : a review. v. 50, n. 4, p. 377–385, 2008.

THONGPRASOM, K.; PRAPINJUMRUNE, C.; CARROZZO, M. Novel therapies for oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 42, n. 10, p.

721–727, 2013.

UNGPHAIBOON, S. et al. Formulation and efficacy of triamcinolone acetonide mouthwash for treating oral lichen planus. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 62, n. 5, p. 485–491, mar. 2005.

VALLEJO, M. J. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 203, n. 4, p. 303–307, 2001.

VAN DER MEIJ, E. H.; BEZEMER; VAN DER WAAL, I. Cost-effectiveness of screening for the possible development of cancer in patients with oral lichen planus. n. 4, p. 342–351, 2002.

VAN DER MEIJ, E. H.; MAST, H.; VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. **Oral oncology**, v. 43, n. 8, p. 742–748, set. 2007.

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 : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 32, n. 9, p. 507–512, out. 2003.

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.

VOLZ, T.; CAROLI, U.; LU, H. Pimecrolimus cream 1 % in erosive oral lichen planus — a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. p. 936–941, 2008.

VU, T. H.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases : effectors of development and normal physiology. n. 415, p. 2123–2133, 2000.

WAAL, I. VAN DER. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa ; terminology , classification and present concepts of management. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4–5, p. 317–323, 2009.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 10, p. 575–580, 2007a.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 36, n. 10, p. 575–580, nov. 2007b.

WU, Y.; ZHOU, G.; ZENG, H. A randomized double-blind , positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. **YMOE**, v. 110, n. 2, p. 188–195, 2010.

YANG, C. S.; BS, C. K.; ANTAYA, R. J. Review of thalidomide use in the pediatric population. **Journal of American Dermatology**, p. 1–9, 2015.

YANG, H. et al. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 121, n. 5, p. 496–509, 2016.

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.

ZHAO, Z. Z. et al. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. p. 246–251, 2001.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação realizou uma revisão sistemática de literatura sobre a eficácia de imunomoduladores não esteroidais tópicos no tratamento do líquen plano oral incluindo apenas ensaios clínicos randomizados. Foi realizado extrações de dados e análise de vieses a fim de garantir a avaliação.

Revisões sistemáticas e meta-análises se tornaram extremamente importantes para assistência à saúde, pois são consideradas a melhor forma de evidência científica disponível e muitas vezes são o ponto de partida para realização de *guidelines* de tratamento.

O tratamento e manejo do paciente portador de LPO é especialmente desafiador, pois requer intervenção que forneça redução dos sinais clínicos e sintomas de forma eficaz por diversas vezes ao longo da vida devido aos ciclos de remissão e exacerbação durante curso da doença. Entre as alternativas de tratamento devemos considerar, além de corticoides e imunomoduladores não esteroidais tópicos, os sistêmicos/via oral, porém estes apresentam efeitos adversos mais graves e necessitam monitoramento maior do paciente, incluindo exames laboratoriais, o que pode dificultar o manejo desses pacientes pelo cirurgião-dentista. São necessárias também revisões sistemáticas que avaliem a eficácia de imunomoduladores de via sistêmica e comparado ao de aplicação tópica. Além disso, meta-análises são necessárias a fim de desenvolver evidências sólidas.

Foi constatado que apesar de não ser primeira escolha no tratamento do LPO, os imunomoduladores tópicos tacrolimus e pimecrolimus apresentam-se como alternativa aos corticoides tópicos, visto que não apresentam diferença quanto à eficácia e efeitos adversos. Diversos fatores devem ser considerados na escolha de tratamento como eficácia, segurança e toxicidade, efeitos adversos, conveniência e custo. Corticoides e imunomoduladores apresentam preços elevados, tornando-se importante a avaliação do custo no momento de tomada de decisão.

Atualmente, não existem protocolos e *guidelines* que auxiliem o cirurgião-dentista na conduta de tratamento das lesões de LPO. O paciente

acometido pelo LPO recebe, frequentemente, diversas intervenções diferentes ao longo da vida, visto que é uma doença sem cura e o tratamento realizado busca diminuir o quadro de sinais e sintomas. No entanto, a maioria dos ensaios clínicos apresentam resultados de uma única intervenção, na maioria das vezes sem relatar quais os tratamentos prévios que os participantes receberam nem se são responsivos às diferentes opções terapêuticas.

A transformação maligna do LPO é um tema ainda discutido e bastante controverso na literatura, assim como a ação de imunomoduladores nesse processo. Devido à falta de evidências concentradas, devemos considerar esse risco no momento de escolha do tratamento a ser realizado.

A presente revisão apresentou um número reduzido de ensaios clínicos randomizados quando se tratava de imunomoduladores como retinóides e talidomida. Além disso, os ensaios incluídos apresentavam, em sua grande maioria, uma amostra pequena, e por muitas vezes com alto risco de viés, o que pode representar uma interferência direta nos resultados reportados. Nosso estudo não realizou meta-análise até o momento, não sendo possível uma comparação precisa entre os resultados dos estudos.

Nosso grupo pretende realizar meta-análise do presente estudo e novas revisões e meta-análises compreendendo o uso tópico e sistêmico dos imunomoduladores não esteroidais, comparando-os com outras intervenções, assim como auxiliar no estabelecimento de diretrizes de tratamento para o líquen plano oral.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, S.; GUPTA, G.; SAYAL, S. K. Comparative study of the therapeutic efficacy of the dapsona (alone), dapsona plus tacrolimus (topical) and dapsona plus triamcinolone (topical) in oral lichen planus. **Indian Journal of Public Health Research and Development**, v. 4, p. 83–86, 1 jan. 2013.

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, n. SUPPL., 2007a.

AL-HASHIMI, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions : diagnostic and. 2007b.

ALRASHDAN, M. S. et al. Smoking habits and clinical patterns can alter the inflammatory infiltrate in oral lichenoid lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2015.

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.

ANDREASEN, J. O. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 25, n. 1, p. 31–42, jan. 1968.

ANGELA, E. et al. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease : A 27-year study. v. 13, n. 2, 2008.

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. v. 6, n. 1, 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. 99–102, 2007.

BAGAN, J. et al. Topical Therapies for Oral Lichen Planus Management and their Efficacy : A Narrative Review. p. 5470–5480, 2012.

BAGAN, J. V et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 85, n. 5, p. 532–536, maio 1998.

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

BERMEJO-FENOLL, A.; LÓPEZ-JORNET, P. Familial oral lichen planus : presentation of six families. p. 12–15, 2006.

BIOCINA-LUKENDA, D. et al. Serum immunoglobulins IgG, IgA and IgM in patients with oral lichen ruber. **Collegium antropologicum**, v. 32, n. 1, p. 161–163, mar. 2008.

BODE, W. et al. Insights into MMP-TIMP interactions. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 878, p. 73–91, 1999.

BOMBECCARI, G. P. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: A longitudinal cohort study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n. 3, p. 328–334, 2011.

BORNSTEIN, M. M. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. **Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)**, v. 37, n. 4, p. 261–271, abr. 2006.

BOSCH, J. A. et al. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression : a potential pathway linking

immunologic reactivity to cardiovascular disease. v. 17, p. 251–259, 2003.

BUAJEED, W.; MEDICINE, O.; KRAIVAPHAN, P. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. p. 21–25, 1997.

BURKE, M. T. et al. Genetics and nonmelanoma skin cancer in kidney transplant recipients. **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 2, p. 161–172, jan. 2015.

CAI, S. C. S. et al. Topical calcineurin inhibitors in eczema and cancer association: A cohort study. **The Journal of dermatological treatment**, v. 27, n. 6, p. 531–537, nov. 2016.

CARBONE, M. et al. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus : a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. n. January 1998, p. 44–49, 1999.

CARROZZO, M. et al. Hepatitis C virus infection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 25, n. 10, p. 527–533, nov. 1996.

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, 2004a.

CARROZZO, M. et al. 1. Carrozzo M, Uboldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol.* 2004 Jan;122(1):87–94. Tumor nec. **The Journal of investigative dermatology**, v. 122, n. 1, p. 87–94, jan. 2004b.

CHAN, E. S. et al. Interventions for treating oral lichen planus. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 7, p. CD001168, 2000.

CONROTTO, D. et al. Ciclosporin vs . clobetasol in the topical management of

atrophic and erosive oral lichen planus : a double-blind , randomized controlled trial. p. 139–145, 2006a.

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

CONROTTO, D. et al. **Dramatic increase of tacrolimus plasma concentration during topical treatment for oral graft-versus-host disease.***Transplantation*United States, out. 2006c.

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, 2008a.

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, mar. 2008b.

COTTONI, F. et al. **Lichen planus associated with anti-liver-kidney microsome-positive chronic active hepatitis and hyperthyroidism.***Archives of dermatology*United States, nov. 1991.

CRINCOLI, V. et al. Oral lichen planus: Update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 33, n. 1, p. 11–20, 2011.

DE PANFILIS, G.; MANARA, G. C.; ALLEGRA, F. Remarks on early versus late lichen planus. **Archives of dermatological research**, v. 270, n. 2, p. 163–166, 1981.

DONOVAN, J. C. H. et al. Refractory Erosive Oral Lichen Planus Associated with Hepatitis C : Response to Topical Tacrolimus Ointment. n. December, p. 43–46, 2005.

EISEN, D. et al. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. **The New England journal of medicine**, v. 323, n. 5, p. 290–294, ago. 1990.

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

ELAD, S. et al. Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions , a systematic review ; part II : miscellaneous agents. p. 183–202, 2011.

ERKEK, E.; BOZDOGAN, O.; OLUT, A. I. Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. **Clinical and experimental dermatology**, v. 26, n. 6, p. 540–544, set. 2001.

EZZATT, O. M.; HELMY, I. M. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. **Clinical oral investigations**, v. 23, n. 2, p. 947–956, fev. 2019.

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.

FITZPATRICK, S. G.; HIRSCH, S. A.; GORDON, S. C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions A systematic review. **Journal of the American Dental Association**, v. 145, n. 1, p. 45–56, 2014.

FRANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. v. 363, p. 1802–1811, 2004.

GARCÍA-POLA, M. J.; GONZÁLEZ-ÁLVAREZ, L.; GARCIA-MARTIN, J. M. Tratamiento del liquen plano oral. Revisión sistemática y protocolo de actuación. **Medicina Clinica**, v. 149, n. 8, p. 351–362, 2017.

GONZALEZ-MOLES, M. A.; SCULLY, C.; GIL-MONTOYA, J. A. Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation. **Oral Diseases**, v. 14, n. 3, p. 229–243, 2008.

GOROUHI, F. et al. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. p. 806–

813, 2007.

GOROUHI, F. et al. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. **The Scientific World Journal**, v. 2014, n. 742826, p. 1–22, 2014.

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, nov. 2017.

HERSLE, K.; THILANDER, H. Topical Tretinoin Therapy and Oral Lichen Planus. p. 19–21, 2015.

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. 1–6, 2017.

HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 343, p. d5928, out. 2011.

HODGSON, T. A. et al. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. **European journal of dermatology : EJD**, v. 13, n. 5, p. 466–470, 2003.

IBRAHIM, S. S.; HAZZAA, H. H. Topical pimecrolimus effect on Fas inducing apoptosis in oral lichen planus : a clinical immunohistochemical study. n. i, 2011.

ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S.; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions : etiopathogenesis , diagnosis , management and malignant transformation. 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, out. 2005.

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, p. 2492–2499, 1 jan. 2016.

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, nov. 2003.

KRUTCHKOFF, D. J.; EISENBERG, E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 60, n. 3, p. 308–315, set. 1985.

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**, v. 15, n. 2, p. 127, 2011.

LICHTENBERG, S. et al. The incidence of post-transplant cancer among kidney transplant recipients is associated with the level of tacrolimus exposure during the first year after transplantation. **European journal of clinical pharmacology**, v. 73, n. 7, p. 819–826, jul. 2017.

LO MUZIO, L. et al. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. **Oral oncology**, v. 34, n. 4, p. 239–246, jul. 1998.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 100, n. 2, p. 164–178, 2005a.

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, 2005b.

LUENGVISUT, T.; BOONJATTURUS, W. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical \bar{u} ocinolone acetonide : a 2-year follow-up. n. 2, p. 315–322, 2003.

LUKA, J. et al. Serum Autoantibodies to Desmogleins 1 and 3 in Patients with Oral Lichen Planus. p. 53–58, 2006.

MARSHALL, G. D. et al. Cytokine Dysregulation Associated with Exam Stress in Healthy Medical Students. v. 307, n. 12, p. 297–307, 1998.

MATTHEWS, S. J.; MCCOY, C. Thalidomide : A Review of Approved and Investigational Uses. **Clinical Therapies**, v. 25, p. 342–395, 2003.

MATTSSON, U.; MAGNUSSON, B.; JONTELL, M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. **YMOE**, v. 110, n. 1, p. e19–e25, 2010.

MCCAUGHEY, C. et al. Pimecrolimus 1 % cream for oral erosive lichen planus : a study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety. p. 1061–1067, 2011.

MEIJ, E. H. VAN DER; MAST, H.; WAAL, I. VAN DER. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions : A prospective five-year follow-up study of 192 patients. p. 742–748, 2007.

MIGNOGNA, M. D. et al. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 28, n. 8, p. 838–843, dez. 2002.

MIGNOGNA, M. D. et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence ? **Oral oncology**, v. 40, n. 2, p. 120–130, fev. 2004.

MIGNOGNA, M. D.; FEDELE, S.; RUSSO, L. LO. Dysplasia / neoplasia surveillance in oral lichen planus patients : A description of clinical criteria

adopted at a single centre and their impact on prognosis. p. 819–824, 2006.

MIGNOGNA, M. D.; LO RUSSO, L.; FEDELE, S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. **Journal of clinical periodontology**, v. 32, n. 10, p. 1029–1033, out. 2005.

MILLARD, E. H. D.; LANGENDIJK, P. N. J.; NIEBOER, C. Cyclosporin A in an adhesive base for treatment of recalcitrant oral lichen planus. v. 78, n. 4, p. 437–441, 1994.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, v. 38, n. 4, p. 370–377, ago. 2000.

MUTAFCHIEVA, M. Z. et al. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. **Folia medica**, v. 60, n. 4, p. 528–535, dez. 2018.

NAGAO, Y. et al. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. **European journal of clinical investigation**, v. 25, n. 12, p. 910–914, dez. 1995.

NIWA, Y.; TERASHIMA, T.; SUMI, H. Cutaneous Biology Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. p. 960–967, 2003.

PAKFETRAT, A. et al. The effect of pimecrolimus cream 1% compared with triamcinolone acetonide paste in treatment of atrophic-erosive oral lichen planus. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 27, n. 79, p. 119–126, 2015.

PARASHAR, P. Oral Lichen Planus. **Otolaryngologic Clinics of NA**, v. 44, n. 1, p. 89–107, 2011.

PASSERON, T. et al. Treatment of Oral Erosive Lichen Planus With 1% Pimecrolimus Cream. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 4, 2007a.

PASSERON, T. et al. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. **Archives of dermatology**, v.

143, n. 4, p. 472–476, abr. 2007b.

PAYERAS, M. R. et al. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis.

Archives of Oral Biology, v. 58, n. 9, p. 1057–1069, 2013.

PB, S. et al. Heat shock protein expression in oral lichen planus. 1995.

PETRUZZI, M. et al. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 226, n. 1, p. 61–67, 2013.

PINAS, L. et al. The use of topical corticosteroides in the treatment of oral lichen planus in Spain: A national survey. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 22, n. 3, p. e264–e269, maio 2017.

QUISPEL, R. et al. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus : a study using magnification chromoendoscopy. p. 187–193, 2009.

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.

REPORT, C. Mucosal Pigmentation after Oral Lichen planus Treatment with Topical Tacrolimus. p. 229–232, 2005.

RIAZ, H. M. A. et al. Efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. **Medical Forum Monthly**, v. 28, p. 76–80, 1 dez. 2017.

ROJO-MORENO, J. L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 86, n. 6, p. 687–691, dez. 1998.

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

SAMYCIA, M.; LIN, A. N. Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in Lichen Planus. v. 16, n. 4, p. 221–229, 2012.

SANTORO, A. et al. NF- κ B expression in oral and cutaneous lichen planus. n. September, p. 466–472, 2003.

SAVAGE, N. W.; MCCULLOUGH, M. J. Topical corticosteroids in dental practice. n. 1, 2005.

SCARDINA, G. A. et al. A randomized trial assessing the effectiveness of different concentrations of isotretinoin in the management of lichen planus. p. 67–71, 2006.

SCULLY, C. et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. **Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists**, v. 9, n. 1, p. 86–122, 1998.

SCULLY, C.; CARROZZO, M. Oral mucosal disease : Lichen planus. v. 46, p. 15–21, 2008.

SCULLY, C.; EL-KOM, M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. **Journal of oral pathology**, v. 14, n. 6, p. 431–458, jul. 1985.

SHICHINOHE, R. et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. p. 66–68, 2006.

SHIRASUNA, K. Oral lichen planus : Malignant potential and diagnosis. **Oral Science International**, v. 11, n. 1, p. 1–7, 2014.

SIEG, P. et al. Topical cyclosporin in oral lichen planus: a controlled, randomized, prospective trial. **The British journal of dermatology**, v. 132, n. 5, p. 790–794, maio 1995.

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

SIPONEN, M. et al. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 110, n. 3, p.

319–324, set. 2010.

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, jul. 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–S89, out. 2016.

SOBANIEC, S. et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus. p. 311–316, 2013.

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. **International journal of dermatology**, v. 51, n. 11, p. 1371–1378, nov. 2012.

SORIA, A. et al. Treatment of refractory oral erosive lichen planus with topical rapamycin: 7 cases. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 218, n. 1, p. 22–25, 2009.

SOTO ARAYA, M.; ROJAS ALCAYAGA, G.; 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 Patologia y Medicina Bucal**, v. 9, n. 1, p. 1–7, 2004.

SOTOODIAN, B.; LO, J.; LIN, A. Efficacy of Topical Calcineurin Inhibitors in Oral Lichen Planus. **Journal of cutaneous medicine and surgery**, v. 19, n. 6, p. 539–545, 2015.

SUGERMAN, P. B. et al. The pathogenesis of oral lichen planus. **Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists**, v. 13, n. 4, p. 350–365, 2002.

- SWIFT, J. C. et al. The Effectiveness of 1 % Pimecrolimus Cream in the Treatment of Oral Erosive Lichen Planus. n. April, p. 627–635, 2005.
- THONGPRASOM, K. et al. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 3, p. 142–146, 2007a.
- THONGPRASOM, K. et al. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporin with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 3, p. 142–146, 2007b.
- THONGPRASOM, K. et al. Interventions for treating oral lichen planus (Review). n. 7, 2011.
- THONGPRASOM, K.; DHANUTHAI, K. Steroids in the treatment of lichen planus : a review. v. 50, n. 4, p. 377–385, 2008.
- THONGPRASOM, K.; PRAPINJUMRUNE, C.; CARROZZO, M. Novel therapies for oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 42, n. 10, p. 721–727, 2013.
- UNGPHAIBOON, S. et al. Formulation and efficacy of triamcinolone acetonide mouthwash for treating oral lichen planus. **American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists**, v. 62, n. 5, p. 485–491, mar. 2005.
- VALLEJO, M. J. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 203, n. 4, p. 303–307, 2001.
- VAN DER MEIJ, E. H.; BEZEMER; VAN DER WAAL, I. Cost-effectiveness of screening for the possible development of cancer in patients with oral lichen planus. n. 4, p. 342–351, 2002.
- VAN DER MEIJ, E. H.; MAST, H.; VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. **Oral oncology**, v. 43, n. 8, p. 742–748, set. 2007.

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 : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 32, n. 9, p. 507–512, out. 2003.

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.

VOLZ, T.; CAROLI, U.; LU, H. Pimecrolimus cream 1 % in erosive oral lichen planus — a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. p. 936–941, 2008.

VU, T. H.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases : effectors of development and normal physiology. n. 415, p. 2123–2133, 2000.

WAAL, I. VAN DER. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa ; terminology , classification and present concepts of management. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4–5, p. 317–323, 2009.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 36, n. 10, p. 575–580, 2007a.

WARNAKULASURIYA, S.; JOHNSON, N. W.; VAN DER WAAL, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. **Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 36, n. 10, p. 575–580, nov. 2007b.

WU, Y.; ZHOU, G.; ZENG, H. A randomized double-blind , positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. **YMOE**, v. 110, n. 2, p. 188–195, 2010.

YANG, C. S.; BS, C. K.; ANTAYA, R. J. Review of thalidomide use in the pediatric population. **Journal of American Dermatology**, p. 1–9, 2015.

YANG, H. et al. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 121, n. 5, p. 496–509, 2016.

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.

ZHAO, Z. Z. et al. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. p. 246–251, 2001.