

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

FRANCIANE MARIA MACHADO SCHROEDER

**INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM LÍQUEN
PLANO BUCAL E ESTOMATITE ULCERATIVA CRÔNICA: UM ENFOQUE
CLÍNICO E IMUNOLÓGICO**

Porto Alegre

2024

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

Linha de pesquisa:
Diagnóstico de Afecções Buco-Faciais

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

Área de concentração: Clínica Odontológica/
Estomatologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Visioli

Porto Alegre
2024

DEDICATÓRIA

A Deus, aos meus pais, Ademar e Maria de Fátima e ao meu esposo, Ricardo, pelo apoio e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

A pessoa que escreveu esta tese e está chegando perto do término do doutorado não é, nem de longe, a mesma de quatro anos atrás. O processo para chegar até aqui foi intenso, árduo e, ao mesmo tempo, gratificante. Cada palavra deste estudo representa inúmeras horas de dedicação, não apenas da minha parte, mas também de muitas pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta, e elas sempre terão minha gratidão.

Primeiramente, agradeço a Deus, pois sem Ele, nem mesmo o dom da vida eu teria. Sinto que o Senhor Jesus esteve perto de mim em cada momento, guiando-me para onde Ele queria que eu estivesse. Obrigada, meu Deus.

Agradeço à minha família. Aos meus pais, Ademar e Maria de Fátima, devo tudo o que sou. Vocês me ensinaram que o conhecimento é fruto de um trabalho árduo que nunca se perde, pois se torna parte de nós mesmos. Aos meus irmãos, Cássia e Francisco, por todo apoio ao longo da minha jornada até aqui. Ao meu esposo, Ricardo, pela compreensão em todos os momentos e por me ajudar nos momentos mais desafiadores. Todo o meu amor para vocês.

À minha orientadora, Fernanda, que foi um presente de Deus em minha vida. Não há palavras para expressar minha gratidão pelos ensinamentos recebidos. Muito obrigada por todo o carinho, compreensão, paciência e por tornar todo o processo do doutorado mais leve e enriquecedor. Tenho muito orgulho de ter sido orientada por alguém que nasceu para exercer a profissão que escolheu.

Aos meus colegas e amigos da Faculdade de Odontologia da UFRGS, em especial ao Victor e Erick. Obrigada por todo o apoio e por me ajudarem tanto na pesquisa do ensaio clínico, coletando dados e estando presentes quando eu não pude. Sem vocês, não teria conseguido realizar a pesquisa. Toda a minha gratidão.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRGS, especialmente da área de Estomatologia e Patologia, muito obrigada por todos os ensinamentos. Vocês são parte fundamental da minha trajetória e desta tese.

A todos os outros que, de alguma forma, contribuíram para minha jornada até aqui, e não foi possível mencioná-los nominalmente, muito obrigada.

EPÍGRAFE

“E ao conhecimento, o domínio próprio. Ao domínio próprio, juntem a perserverança e à perseverança, a devoção a Deus.” (2 Pedro 1:6)

RESUMO

Esta tese está embasada na necessidade de inovações terapêuticas para o tratamento de lesões sintomáticas do líquen plano bucal (LPB), além de aprofundar o entendimento da etiopatogenia e diagnóstico diferencial da doença, contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, foi avaliada a eficácia do tacrolimo 0,1% e do propionato de clobetasol 0,05% no tratamento de lesões sintomáticas de LPB, por meio de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, ambos em orabase, uma vez que essas formulações não tinham sido previamente comparadas. Doze pacientes receberam tacrolimo a 0,1%, e nove receberam propionato de clobetasol a 0,05%, ambos em orabase, por 30 dias, com acompanhamento de dois meses. Ambos os tratamentos foram eficazes na melhoria clínica, na sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes durante um período de três meses, sem diferença estatística entre eles. No entanto, no acompanhamento de 1 mês, os pacientes que receberam clobetasol apresentaram maior redução percentual no escore clínico em comparação ao valor basal, com uma redução de 50% ($p = 0,02$) e valores médios significativamente menores ($p = 0,03$) do que aqueles que receberam tacrolimo. Além disso, devido ao custo mais baixo, na escolha pela formulação orabase, o propionato de clobetasol pode ser considerado a primeira opção de tratamento, enquanto o tacrolimo pode ser uma alternativa promissora para lesões refratárias. Aliado a busca por inovações terapêuticas, o diagnóstico diferencial entre a estomatite ulcerativa crônica (CUS) e o LPB continua sendo um desafio, visto à semelhança clínica e histológica entre as duas entidades. Através de uma revisão sistemática da literatura, foram exploradas as características demográficas, microscópicas e imunológicas, bem como as respostas terapêuticas relacionadas à CUS. Foram identificados 81 casos em 25 estudos, os quais apontaram que, da mesma forma que o LPB, a CUS afeta principalmente mulheres de meia-idade. Porém, o padrão-ouro diagnóstico é através da imunofluorescência direta, além da hidroxicloroquina ser o tratamento eficaz. Devido à maior prevalência de LPB em mulheres de meia-idade, adicionalmente, foi realizada uma revisão narrativa buscando entender como as mudanças hormonais nas mulheres influenciam o desenvolvimento do LPB. Foi apontado que, durante a menopausa, a diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona pode afetar a resposta imune e agravar as lesões. Estudos sugerem que o estrogênio desempenha um papel importante na progressão da doença, mas são necessárias mais evidências para entender seu impacto no tratamento do LPB, especialmente se a terapia de reposição hormonal influencia nas características e na gravidade das lesões.

Palavras-chave: Líquen plano bucal; Tratamento; Etiopatogenia; Diagnóstico diferencial; Estomatite ulcerativa crônica; Menopausa.

ABSTRACT

This thesis is based on the need for therapeutic innovations for the treatment of symptomatic oral lichen planus (OLP) lesions, as well as deepening the understanding of the etiopathogenesis and differential diagnosis of the disease, contributing to improving patients' quality of life. In this context, the efficacy of 0.1% tacrolimus and 0.05% clobetasol propionate in the treatment of symptomatic OLP lesions was evaluated through a double-blind randomized clinical trial, both in orabase, since these formulations had not been previously compared. Twelve patients received 0.1% tacrolimus, and nine received 0.05% clobetasol propionate, both in orabase, for 30 days, with a two-month follow-up. Both treatments were effective in clinical improvement, symptomatology, and quality of life of the patients over a three-month period, with no statistical difference between them. However, at the one-month follow-up, patients who received clobetasol showed a greater percentage reduction in the clinical score compared to baseline, with a 50% reduction ($p = 0.02$) and significantly lower mean values ($p = 0.03$) than those who received tacrolimus. Furthermore, due to the lower cost, in choosing the orabase formulation, clobetasol propionate can be considered the first treatment option, while tacrolimus may be a promising alternative for refractory lesions. Alongside the search for therapeutic innovations, the differential diagnosis between chronic ulcerative stomatitis (CUS) and OLP remains a challenge due to the clinical and histological similarity between the two entities. Through a systematic literature review, demographic, microscopic, and immunological characteristics, as well as therapeutic responses related to CUS, were explored. Eighty-one cases were identified in 25 studies, which indicated that, like OLP, CUS mainly affects middle-aged women. However, the gold standard diagnosis is through direct immunofluorescence, and hydroxychloroquine is an effective treatment. Due to the higher prevalence of OLP in middle-aged women, a narrative review was additionally conducted to understand how hormonal changes in women influence the development of OLP. It was noted that during menopause, the decrease in estrogen and progesterone levels can affect the immune response and worsen lesions. Studies suggest that estrogen plays an important role in the progression of the disease, but more evidence is needed to understand its impact on OLP treatment, especially if hormone replacement therapy influences the characteristics and severity of the lesions.

Keywords: Oral lichen planus; Treatment; Etiopathogenesis; Differential diagnosis; Chronic ulcerative stomatitis; Menopause.

SUMÁRIO

ANTECEDENTES	8
1 LÍQUEN PLANO BUCAL	8
1.1 Introdução	8
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Etiologia	9
1.4 Patogênese	12
1.5 Características clínicas	17
1.6 Potencial de malignização do líquen plano bucal	19
1.7 Diagnóstico diferencial e lesões relacionadas	21
1.8 Histopatologia	26
1.9 Manejo e tratamento	29
2 TACROLIMO	32
JUSTIFICATIVA	46
OBJETIVOS	47
GERAL	47
ESPECÍFICOS	47
DELINEAMENTO DO ESTUDO	48
REFERÊNCIAS	49
CAPÍTULO 1	67
CAPÍTULO 2	68
CAPÍTULO 3	69
CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
ANEXO 1 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética (UFRGS)	72
ANEXO 2 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética (HCPA)	73

ANTECEDENTES

1 LÍQUEN PLANO BUCAL

1.1 Introdução

O líquen plano (LP) é uma condição inflamatória crônica autoimune que pode afetar a pele, mucosas bucais, genitais, unhas e couro cabeludo (CANTO *et al.*, 2010; GUPTA & JAWANDA, 2015; ALRASHDAN *et al.*, 2016; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2023), sendo a doença dermatológica com maior frequência de manifestações bucais (VAN DER WAAL, 2009; CASSOL-SPANEMBERG *et al.*, 2018). Enquanto as lesões cutâneas do LP costumam ser autolimitadas e pruriginosas, as lesões bucais tendem a apresentar diversas morfologias, com períodos de remissão e exacerbação característicos (PARASHAR, 2011; KRUPAA *et al.*, 2015; ALRASHDAN *et al.*, 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al.*, 2018).

1.2 Epidemiologia

Devido à heterogeneidade dos estudos epidemiológicos, que carecem de critérios diagnósticos claros e metodologia comum, a incidência e prevalência exatas do líquen plano bucal (LPB) são desconhecidas (GUPTA & JAWANDA, 2015; CHENG *et al.*, 2016; BOÑAR-ALVAREZ *et al.*, 2019; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021).

Em um estudo transversal de base populacional, realizado com uma população urbana de 1586 indivíduos no sul do Brasil, a prevalência do LPB foi de 1,02% (CARRARD *et al.*, 2011). Recentemente, em uma revisão sistemática e meta-análise, Gonzáles-Moles e colaboradores (2021) apontaram que a prevalência global agrupada é de 1,01%, com uma diferença geográfica acentuada, com a prevalência mais elevada na Europa (1,43%) e a mais baixa na Índia (0,49%). Além disso, os estudos realizados por especialistas em medicina oral/patologia oral reportaram prevalências significativamente mais elevadas (1,8%) do que dentistas (0,61%) e dermatologistas (0,33%), apontando a necessidade de melhorar o conhecimento dos critérios diagnósticos (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021).

Casos infantis raramente foram relatados, com uma prevalência estimada em cerca de 0,03% (ALAM & HAMBURGER, 2001; PATEL *et al.*, 2005; KANWAR, 2010; WALTON *et al.*, 2010). Até o momento, apenas 65 casos pediátricos de LPB foram relatados na literatura, com uma média de idade de 11 anos (SPIRITO *et al.*, 2024).

Mulheres entre 40 e 80 anos de idade possuem maior predisposição para desenvolver LPB, quando comparadas aos homens, na proporção de 2:1 (CANTO *et al.*, 2010; FARHI & DUPIN, 2010; GOROUHI *et al.*, 2014; GUPTA & JAWANDA, 2015). Não parece existir predileção racial (SHEKAR GANESAN, 2011; SRINIVAS *et al.*, 2011; WESTON & PAYETTE, 2015). Em alguns casos, os pacientes com LPB podem apresentar concomitante a variação da doença em pele (15%), na mucosa genital (25% das mulheres e 2%-4% dos homens), no couro cabeludo, nas unhas, nas mucosa esofágica, na laringe e no tecido conjuntivo ocular (CANTO *et al.*, 2010; KRUPAA *et al.*, 2015).

1.3 Etiologia

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

Apesar de vários casos familiares terem sido relatados, sugerindo uma possível predisposição genética para o desenvolvimento do LPB, esta associação ainda não é consistente (WATANABE *et al.*, 1986; CARROZZO *et al.*, 2004; BERMEJO-FENOLL & LÓPEZ-JORNET, 2006; SRINIVAS *et al.*, 2011; ALRASHDAN *et al.*, 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al.*, 2018; NEGI *et al.*, 2019). Polimorfismos genéticos de diferentes marcadores do antígeno leucocitário humano, bem como citocinas inflamatórias e quimiocinas, foram associados à presença do LPB (WATANABE *et al.*, 1986; MCCARTAN & LAMEY, 1997; CARROZZO *et al.*, 2004; BERMEJO-FENOLL & LÓPEZ-JORNET, 2006; GOROUHI *et al.*, 2014; GUPTA & JAWANDA, 2015). Um estudo indiano encontrou que o polimorfismo genético no genótipo -137GG e no alelo G parece estar associado à suscetibilidade genética do LPB, enquanto o -137GC e o alelo C podem desempenhar um papel protetor contra o seu desenvolvimento, porém falta correlação estatística clara e as diferenças observadas podem ser atribuídas a questões de amostragem (NEGI *et al.*, 2019).

Ainda assim, a propensão genética tem sido observada em estudos de associação baseados em HLA, que identificaram uma variedade de genótipos de risco. Genótipos como HLA-A3, -Aw19, -B7, -B18 e -Cw8 estão frequentemente associados à forma familiar de LP. Por outro lado, genótipos como HLA-DR1, -DRB1, -DQ1 e -Bw35 são mais comuns em casos esporádicos de LP cutâneo, enquanto HLA-B8, -B51, -Bw57, -Bw61 tendem a ser encontrados principalmente nos casos das manifestações bucais da doença (TZIOTZIOS *et al.*, 2018).

Há controvérsia sobre o envolvimento dos distúrbios psiquiátricos na etiologia do LPB. Alguns autores afirmaram que pacientes com líquen plano bucal exibiam níveis mais altos de ansiedade, maior depressão e maior vulnerabilidade a distúrbios psicológicos, em oposição a controles saudáveis (KORAY *et al.*, 2003; SOTO *et al.*, 2004; ADAMO *et al.*, 2023). Ainda, pacientes com LP relataram agravamento frequente de sua doença durante períodos de estresse (BURKHART *et al.*, 1997; IVANOVSKI *et al.*, 2005; BLANCO-CARRIÓN *et al.*, 2008). Outros estudos apontaram que distúrbios psiquiátricos seriam capazes de tornar a doença crônica ou induzir a aparição de formas clínicas sintomáticas (CHAUDHARY, 2004; ADAMO *et al.*, 2023). Por outro lado, além de alguns autores não encontrarem relação causal entre ansiedade ou depressão e LPB (HIROTA *et al.*, 2011), permanece em aberto identificar se os fatores psicológicos contribuem para a etiologia deste ou são meramente motivados pela morbidade associada à condição, sendo resultado da presença de lesões crônicas dolorosas (NEVILLE *et al.*, 2009; ALRASHDAN *et al.*, 2016; CASSOL-SPANEMBERG *et al.*, 2018; MAHON-SMITH *et al.*, 2023). Recente estudo indicou que pacientes com LPB com formas erosivas e não erosivas apresentam maior estresse psicológico e níveis salivares de ARs $\alpha 1$ e $\beta 1$ do que controles saudáveis; no entanto, o papel dos ARs $\alpha 1$ e $\beta 1$ como marcadores salivares no que diz respeito ao desenvolvimento, gravidade dos sintomas e resultado da doença, necessitam de mais investigação (GHOLIZADEH *et al.*, 2023).

O LPB foi associado com alguns tipos de vírus, como o Vírus Epstein Barr (EBV) (CRUZ *et al.*, 1997; SAND *et al.*, 2002, ASHRAF *et al.*, 2020), o Vírus do Papiloma Humano (HPV) (WEN *et al.*, 1997; GORSKY & EPSTEIN, 2011; AGHA-HOSSEINI & HAFEZI MOTLAGH, 2023), o Vírus Herpes Humano 6 (HHV-6) (YILDIRIM *et al.*, 2011) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (PARDO & KERDEL, 1988; EMADI *et al.*, 2010).

Estudos epidemiológicos, em todo o mundo, evidenciaram associação entre o Vírus da Hepatite C (HCV) às lesões de LPB (MIGNOGNA *et al.*, 2000; HARDEN *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2009; DE CARLI *et al.*, 2016). García-Pola *et al.* (2023) analisaram a relação entre LP e HCV, em uma revisão sistemática e meta-análise com 192 estudos selecionados. Os resultados apontaram que pacientes com LP têm uma prevalência de 9,42% de serem positivos para HCV, quatro vezes mais do que o grupo controle, enquanto 7,05% dos pacientes com HCV apresentam LP, três vezes mais do que o grupo controle. No entanto, houve variações geográficas significativas na prevalência, sendo prevalência mais elevada no Mediterrâneo Oriental. Esses resultados, semelhantes a outros estudos, sublinham uma relação recíproca entre LP e HCV, especialmente em regiões com alta prevalência de HCV, sugerindo a importância do rastreio direcionado nessas áreas (LODI *et al.*, 2010; GARCÍA-POLA *et al.*, 2023). Outra recente revisão-sistemática e meta-análise não só apontou a associação de LPB com HCV, mas também com outras doenças hepáticas, como hepatite B, esteatose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2023). A replicação do HCV foi descrita nas células epiteliais da mucosa das lesões de LP por transcrição reversa, causando uma interação com células T ativadas ou uma possível atuação através de uma modulação da qualidade da resposta imune do hospedeiro (SRINIVAS *et al.*, 2011). Conquanto, a patogênese entre LPB e o HCV permanece controversa e necessita de estudos prospectivos e de intervenção para uma melhor compreensão (PATIL *et al.*, 2012; GUPTA & JAWANDA, 2015).

Há indícios de associação entre bactérias anaeróbias Gram-negativas, como a *Leptotrichia* e a *Helicobacter pylori*, além microrganismos periodontopatogênicos às lesões de LPB, que sugere possível associação com a doença periodontal (MORAVVEJ *et al.*, 2007; ERTUGRUL *et al.*, 2013; ERIBE & OLSEN, 2017; MOK *et al.*, 2017, NUNES *et al.*, 2022). Alguns estudos apontaram como inconsistente a relação com infecção por *Candida* (MEHDIPOUR *et al.*, 2010; SHIVANANDAPPA *et al.*, 2012).

Outras morbidades foram citadas como fatores etiológicos ao LPB, como diabetes mellitus (LUNDSTRÖM *et al.*, 1983; TOVARU *et al.*, 2013; AHMED *et al.*, 2017; DE PORRAS-CARRIQUE *et al.*, 2022), hipertensão (TORRENTE CASTELLS *et al.*, 2010; ARIAS-SANTIAGO *et al.*, 2011a; DE PORRAS-CARRIQUE *et al.*, 2023), dislipidemia (DREIHER *et al.*, 2009; ARIAS-SANTIAGO *et al.*, 2011b), doenças

intestinais (colite ulcerosa, doença celíaca e doença de Crohn) (JOKINEN *et al.*, 1998; GEORGAKOPOULOU *et al.*, 2012), alterações autoimunes (cirrose biliar primária, miastenia gravis e doenças do sistema musculoesquelético) (ABBATE *et al.*, 2006; LÓPEZ-JORNET *et al.*, 2014) e disfunções tireoidianas (COTTONI *et al.*, 1991; SIPONEN *et al.*, 2010; DE PORRAS-CARRIQUE *et al.*, 2022).

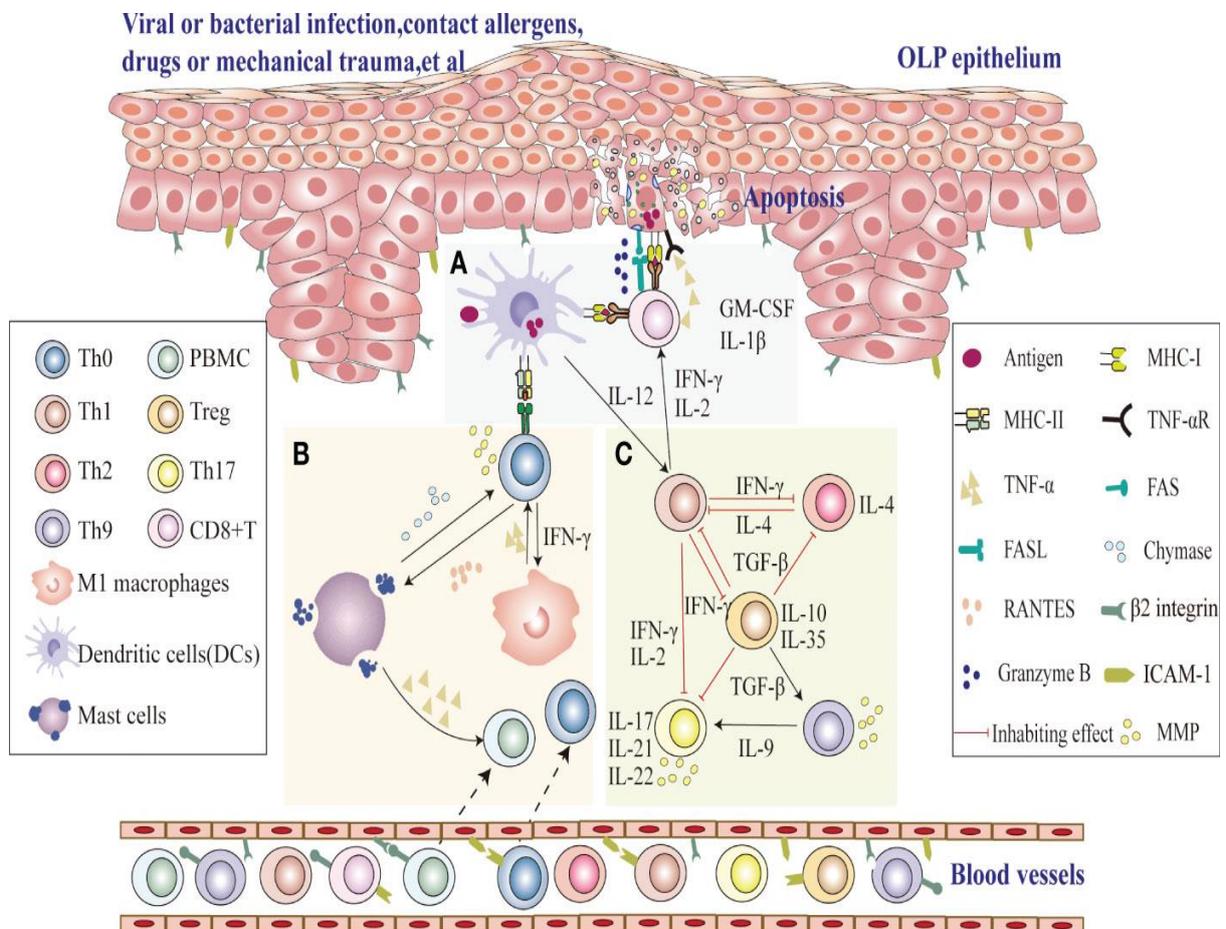
Materiais utilizados em tratamentos restauradores dentários foram relatados como desencadeadores das lesões devido à hipersensibilidade ao contato, como amálgama, cobalto, níquel, ouro, paládio e não metais (acrílico e compósito) (THORNHILL *et al.*, 2003; ISSA *et al.*, 2004; SCULLY & CARROZZO, 2008; RASUL *et al.*, 2022). Porém, devido à provável relação etiológica às reações liquenoides, por mais que tenha sido sugerido que o contato direto de alguns materiais dentários com a mucosa bucal pode alterar a antigenicidade dos ceratinócitos basais, desencadeando uma reação imune facilitadora, a substituição de restaurações ou quaisquer componentes metálicos devem ser analisados individualmente no atendimento clínico (BACCAGLINI *et al.*, 2013; ALRASHDAN *et al.*, 2016; RASUL *et al.*, 2022).

Trauma na mucosa bucal, como o uso prolongado de próteses, pode ser um mecanismo pelo qual outros fatores etiológicos exerçam seus efeitos (ISSA *et al.*, 2004; GUPTA & JAWANDA, 2015).

1.4 Patogênese

A patogênese no líquen plano bucal é complexa e parcialmente compreendida, envolvendo predominantemente uma resposta imune celular mediada por linfócitos T, que direcionada aos ceratinócitos basais, resulta em uma reação imune específica ao antígeno. A doença, também, é influenciada pela atividade de outros tipos celulares, proteínas da matriz extracelular, quimiocinas, mastócitos e metaloproteinases (MMP), que juntos contribuem para uma resposta imune não específica. A presença de autoanticorpos circulantes contra desmogleína 1 e 3, além das imunoglobulinas IgA e IgM, aponta para mecanismos que envolvem componentes da imunidade humoral (SUGERMAN *et al.*, 2002; ROOPASHREE *et al.*, 2010; PAYERAS *et al.*, 2013; DENG *et al.*, 2023). Além disso, embora os principais linfócitos envolvidos sejam células T CD8+ citotóxicas e CD4+ Th1 polarizadas, evidências recentes indicam o envolvimento de outros subconjuntos Th, como Th9, Th17 e Tregs, sugerindo que

existe uma relação mais complexa de células imunes durante o desenvolvimento do LPB (EL-HOWATI *et al.*, 2023). O possível papel do microambiente imune na patogênese é ilustrado na Figura 1.



Fonte: Deng *et al.* (2023).

Figura 1. Imunogênese no Lúquen Plano Bucal.

O evento inicial para o desenvolvimento do LPB pode ser pela expressão antigênica dos ceratinócitos e pela produção de quimiocinas, através da indução, no local da lesão, por infecções bacterianas e virais, uso de drogas sistêmicas, trauma crônico ou outro agente etiológico não identificado (LODI *et al.*, 2005; ROOPASHREE *et al.*, 2010). As células dendríticas, que são células apresentadoras de antígenos, ativam células T CD4+ auxiliares (Th1) através das moléculas de MHC classe II. A interleucina-12 (IL-12) secretada por elas induz a liberação de citocinas dessas células T CD4+, incluindo interferon gama (IFN-γ) e IL-2, que recrutam células T CD8+ para regiões subepiteliais, ativam essas células T CD8+ e macrófagos pró-

inflamatórios do tipo M1, levando eventualmente ao início de inflamação crônica (DENG *et al.*, 2023). Em seguida, as células lesionadas de T CD8+ causam apoptose ao entrarem em contato com queratinócitos doentes com os antígenos correspondentes. Os possíveis mecanismos subjacentes à apoptose incluem: (a) interações do ligante FAS-FAS entre queratinócitos e células T citotóxicas. (b) As células T citotóxicas produzem granzima B nos queratinócitos através dos poros da membrana induzidos pela perforina. (c) O TNF- α secretado pelas células T citotóxicas liga-se ao receptor de TNF- α na superfície dos queratinócitos, levando à ocorrência do LPB (SUGERMAN *et al.*, 2002; ZHOU *et al.*, 2002; LODI *et al.*, 2005; ROOPASHREE *et al.*, 2010; LAGE *et al.*, 2011; LAVANYA *et al.*, 2011; GUPTA & JAWANDA, 2015; DENG *et al.*, 2023).

As células Th1, que secretam as citocinas específicas IFN- γ , IL-2 e TNF- α , recrutam monócitos para as lesões para diferenciá-los em macrófagos pró-inflamatórios M1, intensificando a inflamação ao secretarem citocinas pró-inflamatórias que regulam positivamente moléculas de adesão celular na superfície de células endoteliais e ceratinócitos e induzem a expressão de quimiocinas de células T (RANTES) para promover o recrutamento de células inflamatórias (SUGERMAN *et al.*, 2002; ZHOU *et al.*, 2002; PAYERAS *et al.*, 2013). O RANTES (Regulação sob Ativação, Normalização e Expressão de Células T), que pertence à família de quimiocinas CC, influencia o recrutamento dos linfócitos e mastócitos nas lesões (ZHAO *et al.*, 2001; PAYERAS *et al.*, 2013). A regulação positiva de MMP-9 afeta indiretamente a polarização das células T e a produção de citocinas diferenciadas, como IL-12 \rightarrow Th1 ou IL-4 e IL-5 \rightarrow Th2, aumentando a taxa de ruptura da membrana basal. A interação das células T com mastócitos ativa e desgranula os mastócitos. O TNF- α derivado de mastócitos aumenta a expressão de moléculas de adesão de células endoteliais e promove a adesão e extravasão de linfócitos, e as células T secretam RANTES e MMP. O RANTES resulta em desgranulação sustentada de mastócitos, enquanto MMP diretamente ou indiretamente interrompe a membrana basal epitelial (ZHAO *et al.*, 2002; FERRISSE *et al.*, 2021; DENG *et al.*, 2023; EL-HOWATI *et al.*, 2023).

As células T CD4+ predominam no tecido conjuntivo abaixo do epitélio afetado, enquanto as células T CD8+ são tipicamente encontradas na interface entre os tecidos epitelial e conjuntivo, frequentemente próximas a ceratinócitos em apoptose (SUGERMAN *et al.*, 2002; DENG *et al.*, 2023). As células T auxiliares CD4+ são

classificadas em subconjuntos como Th1, Th2, Th17, Treg, Th9 e Tfh, com base nas citocinas que secretam. Células Th1, que liberam IL-2, TNF- α e IFN- γ , ativam macrófagos e células T citotóxicas, participando ativamente da imunidade celular (WANG *et al.*, 2018; DENG *et al.*, 2023). Já as células Th2 fomentam a produção de anticorpos por linfócitos B, principalmente através da IL-4. A relação IFN- γ /IL-4 é utilizada para avaliar o equilíbrio Th1/Th2, que está desregulado em pacientes com LPB, indicando o papel crucial das células Th1 no desenvolvimento da doença (WANG *et al.*, 2015). Recente revisão sistemática apontou diversos estudos que indicam que as células Th17, que secretam IL-17, IL-21 e IL-22, estão envolvidas na patogênese do LPB, especialmente na sua forma erosiva, enquanto as células Th2 podem predominar em lesões reticulares. Foi observado que a citocina IL-23, da família IL-12, é crucial para a manutenção de células Th17, com níveis elevados de IL-23 e IL-17 observados no LB, sugerindo o papel regulador do eixo IL-23/IL-17 na doença (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2023).

Os principais marcadores das células Tregs são CD25 e Foxp3, essenciais para manter a tolerância imunológica e a homeostase durante a resposta imune, influenciando o equilíbrio entre Th1 e Th2. Essas células Tregs secretam citocinas específicas como TGF- β , IL-10 e IL-35, sendo o TGF- β a citocina principal, que ajuda a ajustar o equilíbrio entre Th1 e Th2. Adicionalmente, a IL-10 produzida por células Tregs tem o efeito de suprimir a proliferação de células Th1 e Th2, enquanto a IL-35 pode inibir células Th17 e Th1, promovendo a proliferação de Tregs robustas e aumentando a expressão de IL-10 (MUCIDA *et al.*, 2009; TAO *et al.*, 2010; JOSEFOWICZ *et al.*, 2012; DENG *et al.*, 2023).

A integridade da membrana basal é mantida por ceratinócitos vivos que secretam colágeno-4 e laminina-5 na zona epitelial. No LPB, os ceratinócitos são as células-alvo e sofrem apoptose. Esses ceratinócitos necessitam de um sinal de sobrevivência derivado das células em contato com a membrana basal, pois os ceratinócitos apoptóticos não conseguem enviá-lo. Como a membrana basal não está intacta, o sinal não é enviado, ocorrendo, assim, um ciclo vicioso que é característico da natureza crônica do LPB (LODI *et al.*, 2005; SRINIVAS *et al.*, 2011; PAYERAS *et al.*, 2013). As MMPs, que degradam proteínas da matriz tecidual, clivam o colágeno-4, juntamente com seus ativadores e regulam positivamente as células T lesionais, corroborando para a ruptura da membrana basal (ZHOU *et al.*, 2002; GUPTA & JAWANDA, 2015).

A localização dos linfócitos atraídos por citocinas também pode desempenhar um papel importante na patogênese do líquen plano. Esses linfócitos infiltrantes expressam receptores recíprocos (CD11a) às moléculas de adesão vascular (CD62E, CD54 e CD106), as quais são reguladas pelas células endoteliais do plexo vascular subepitelial da lesão. Algumas das citocinas presentes na regulação positiva dessas moléculas são TNF- α , IFN- γ e IL-1 (LAVANYA *et al.*, 2011; SRINIVAS *et al.*, 2011; GUPTA & JAWANDA, 2015).

Resumidamente, interações periódicas entre células T e secreção de mastócitos podem ser responsáveis pela duração longa e crônica da doença. IL-2, TNF- α e IFN- γ , citocinas representativas das células Th1, podem exacerbar a gravidade da doença e inibir a diferenciação de células Th17. Ao mesmo tempo, os subconjuntos Th2 e Tregs podem manter a cronicidade de longo prazo da doença ao liberarem IL-4 e TGF- β . Além disso, células Th17 secretando IL-17, IL-21 e IL-22 podem aumentar a reação inflamatória. Adicionalmente, MMP derivado de células Th17 pode danificar a membrana basal epitelial, enquanto células Th9/IL-9 podem exacerbar a ocorrência da doença do LPB ao aumentarem diretamente os níveis de células Th17 ou indiretamente elevarem os níveis de MMP-9, em coordenação com células Th17 (MUCIDA *et al.*, 2009; DENG *et al.*, 2023).

Como dito anteriormente, apesar do líquen plano ser classificado como uma condição autoimune, ainda não foi identificado um autoantígeno específico que consistentemente desencadeie a doença. Pesquisas recentes identificaram alterações na expressão de proteínas como a ceratina-19 e a desmogleína (Dsg)-1, indicando uma perda do fenótipo de células basais no LPB. Além disso, foi descoberta a reatividade das células Th1/Th17 contra Dsg-3 e o antígeno 180 do penfigoide bolhoso, evidenciando uma complexidade maior na resposta imune envolvida no LPB (SCHMIDT *et al.*, 2018; SHIMADA *et al.*, 2018; MANCHANDA *et al.*, 2024).

A presença de múltiplos autoanticorpos em pacientes com LPB também tem sido investigada, sugerindo um papel significativo da imunidade humoral. Estudos revelaram um aumento nos níveis de autoanticorpos contra ceratinócitos, núcleos celulares, Dsg-1 e -3, mitocôndrias e tireoglobulina em pacientes com LPB. Chiang *et al.* (2018) observaram elevados níveis de autoanticorpos séricos em 61% dos 320 pacientes avaliados, com muitos desses pacientes também apresentando deficiências nutricionais, incluindo baixos níveis de hemoglobina, ferro, vitamina B12 e ácido fólico, além de altos níveis de homocisteína. Eles recomendaram a análise

desses parâmetros em pacientes com LPB para diagnóstico e tratamento mais eficazes (CHIANG *et al.*, 2018; MANCHANDA *et al.*, 2024). No entanto, uma revisão recente apontou que a patogenicidade dos autoanticorpos IgG contra Dsg-1 e -3 no LPB não foi avaliada em modelos animais e nem avaliada *in vitro*, sendo que os casos descritos na literatura são estudos de relatos de casos e estudos retrospectivos. Sendo assim, estudos mais robustos são necessários para esclarecer essa associação, especialmente tendo em vista o potencial papel da detecção de anticorpos IgG contra Dsg-1 e -3 para o diagnóstico e tratamento do LPB, visto que a presença destes autoanticorpos pode estar ligada a uma doença refratária, que poderia ser tratada com terapias sistêmicas (DIDONA & HERTL, 2022).

1.5 Características clínicas

O líquen plano bucal possui seis apresentações clínicas, que podem ser vistas individualmente ou em combinação: reticular, erosiva, atrófica, tipo placa, papular e bolhosa. Os mais comuns são os subtipos reticular, erosivo/ulcerativo e do tipo placa (SCULLY & CARROZZO, 2008; CANTO *et al.*, 2010; FARHI & DUPIN, 2010; ALRASHDAN *et al.*, 2023).

A lesão reticular é a forma clínica mais comum e reconhecida do líquen plano bucal. Aparece como múltiplas linhas, ou em alguns casos pápulas, como uma rede de lesões pequenas, elevadas, cinza-esbranquiçadas, que formam estrias brancas que se entrelaçam, denominadas estrias de Wickham (Figura 2 - a). Geralmente, são lesões assintomáticas, com padrão bilateral simétrico e acometem principalmente a mucosa jugal posterior (NEVILLE *et al.*, 2009; ALRASHDAN *et al.*, 2016; MÜLLER, 2017).

A variação do tipo placa (Figura 2 - b) é semelhante à leucoplasia, sendo uma lesão esbranquiçada, homogênea, levemente elevada, multifocal e lisa, que não pode ser removida. Ocorre com maior frequência em dorso de língua e mucosa jugal (ISMAIL *et al.*, 2007; MÜLLER, 2017; ALRASHDAN *et al.*, 2023). Pequenas pápulas brancas com estrias finas em sua periferia caracterizam a forma papular (Figura 2 – a), que é incomum e normalmente é acompanhada por outra variante clínica (CANTO *et al.*, 2010; MÜLLER, 2017; ALRASHDAN *et al.*, 2023).

As formas clínicas descritas acima, usualmente, não apresentam sintomatologia dolorosa. No entanto, as lesões podem apresentar momentos de

exacerbação e evoluírem para as formas sintomáticas descritas a seguir (MÜLLER, 2017; ALRASHDAN *et al.*, 2023).

Na forma erosiva, observam-se áreas avermelhadas da mucosa, enquanto na forma ulcerativa observa-se uma ulceração central irregular que é coberta ou não por placa de fibrina ou pseudomembrana (Figura 2 - c). A periferia pode apresentar estrias ceratóticas reticulares ou rendilhadas (MÜLLER, 2017).

A forma atrófica exhibe lesões vermelhas difusas, com a presença de estrias brancas características do tipo reticular, cercadas por uma área de eritema epitelial que indica um adelgaçamento da mucosa associado à inflamação crônica (CANTO *et al.*, 2010; ALRASHDAN *et al.*, 2023). As lesões atróficas e erosivas/ulcerativas do líquen plano bucal podem ser extremamente dolorosas, resultando em vários graus de desconforto (ISMAIL *et al.*, 2007; NEVILLE *et al.*, 2009; CANTO *et al.*, 2010; ALRASHDAN *et al.*, 2023).

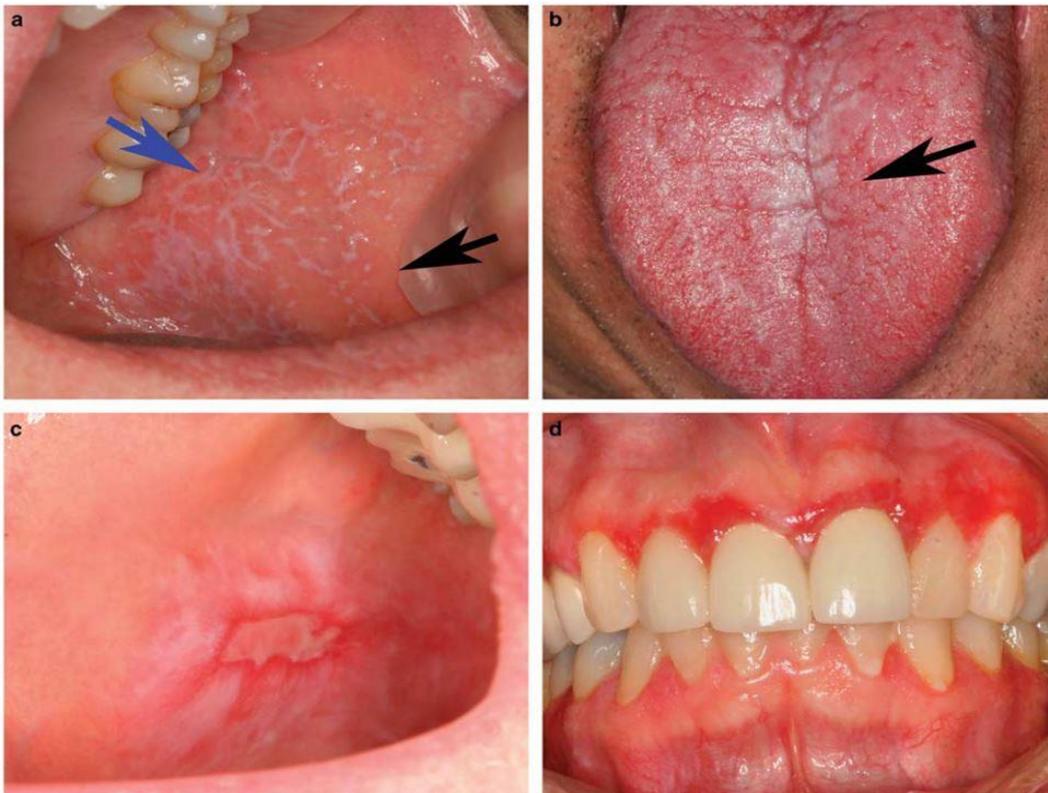
O tipo bolhoso exhibe bolhas que aumentam de tamanho e tendem a se romper, deixando a superfície ulcerada e dolorosa. O sinal de Nikolsky nessa forma pode ser positivo (CANTO *et al.*, 2010; GUPTA & JAWANDA, 2015). As formas papulares e bolhosas do líquen plano, em geral, são raras na mucosa bucal (PARASHAR, 2011; MANCHANDA *et al.*, 2024).

Em cerca de 10% dos pacientes, o subtipo erosivo/ulcerativo do líquen plano bucal pode afetar apenas o tecido gengival (Figura 2 - d), sendo denominado clinicamente de gengivite descamativa (SCULLY & CARROZZO, 2008; CANTO *et al.*, 2010; MÜLLER *et al.*, 2017). Quando ocorrem lesões bolhosas, a gengivite descamativa pode estar associada a outras doenças, como penfigoide, pênfigo vulgar, dermatite herpetiforme ou doença IgA linear (CANTO *et al.*, 2010; ALRASHDAN *et al.*, 2023).

Os sinais e sintomas clínicos das lesões de LPB são variados. Muitos pacientes desconhecem sua condição bucal devido à característica assintomática de algumas lesões, enquanto outros relatam rugosidade e sensibilidade da mucosa bucal, manchas vermelhas ou brancas e ulcerações bucais (ISMAIL *et al.*, 2007; MANCHANDA *et al.*, 2024). Cerca de dois terços dos pacientes relatam desconforto com as lesões, principalmente no período de exacerbação da doença, onde ocorre um aumento dos sintomas e sinais clínicos (PARASHAR, 2011).

Lesões orais com aspectos clínicos característicos do líquen plano bucal (distribuição bilateral simétrica), com envolvimento de lesões clássicas de pele ou

unhas, são suficientes, segundo alguns pesquisadores, para fazer um diagnóstico correto. No entanto, uma biópsia incisional com estudo histopatológico, é o procedimento recomendado para diferenciar esta entidade de outras lesões e para excluir neoplasia e malignidade (EISEN *et al.*, 2005; AL-HASHIMI *et al.*, 2007; ISMAIL *et al.*, 2007; GUPTA & JAWANDA, 2015; ALRASHDAN *et al.*, 2023; MANCHANDA *et al.*, 2024).



Fonte: Müller (2017).

Figura 2. Padrões clínicos do líquen plano bucal. **a)** Reticular (seta azul) e papular (seta preta); **b)** Padrão de placa no dorso da língua (seta); **c)** Erosivo e **d)** Forma atrófica apresentando-se como gengivite descamativa.

1.6 Potencial de malignização do líquen plano bucal

Em 2020, um simpósio de especialistas organizado pelo Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) para Câncer Bucal no King's College London, realizou a apresentação da classificação revisada das Desordens Bucais Potencialmente Malignas (DBPMs), com nomenclatura e definições para cada distúrbio. Leucoplasia, eritroplasia, queilite actínica, fibrose submucosa bucal,

leucoplasia verrucosa proliferativa, lesões palatinas em fumantes reversos, lúpus eritematoso, disceratose congênita, lesões liquenoides bucais, doença crônica do enxerto *versus* hospedeiro e líquen plano bucal foram classificados como DBPMs (WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021). Mesmo assim, o potencial de malignização do LPB ainda continua sendo uma questão controversa. Ainda não está claro se o LPB é por si só um fator independente para a transformação maligna ou se a inflamação crônica observada é um fator definitivo para essa malignização, como visto no câncer associado à colite (ALSHRADAN *et al.*, 2023; MANCHANDA *et al.*, 2024).

Recentes revisões sistemáticas com ou sem meta-análise avaliaram a taxa de transformação maligna do LPB, evidenciando taxas semelhantes no seu comportamento como desordem potencialmente maligna: 1,1% (AGHBARI *et al.*, 2017), 1,37% (GIULIANI *et al.*, 2019), 1,14% (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019), 1,4% (IOCCA *et al.*, 2020) e 2,28% (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021c).

A última revisão sistemática e meta-análise publicada, até o momento, avaliaram 101 estudos, com 38.083 pacientes. A taxa de transformação maligna agrupada foi de 1,43%, porém os autores ressaltaram que esse valor pode estar subestimado, apontando seu estudo antigo, quando incluíram na meta-análise apenas estudos de nível primário realizados com alta qualidade metodológica e a taxa de malignidade aumentou para 2,28% (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021c; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2024). Essa tendência se deve, também, a aplicação de critérios diagnósticos restritivos e a exclusão de casos de líquen plano bucal com displasia epitelial, além de períodos de acompanhamento inadequados. Os fatores que tiveram impacto significativo com maior risco de transformação maligna foram a presença de displasia epitelial, consumo de tabaco e álcool, localização de lesões na língua, presença de lesões atróficas e erosivas e infecção pelo vírus da hepatite C (GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2024).

Outras pesquisas têm avaliado assinaturas de expressão gênica do LPB e do Carcinoma Espinocelular em estágios iniciais e avançados, revelando que os principais supressores tumorais e oncogenes, como *PI3K*, *SPRR1B* e *KRT17*, bem como genes associados a diferentes processos imunológicos, como *CXCL13*, *HIF1A* e *IL1B*, estão desregulados no LPB (DE LANNA *et al.*, 2022). Além disso, foi sugerido que o LPB apresenta resistência à apoptose mediada pelas proteínas caspase-3 e p53. A superexpressão de p53 pode ser um indicador importante de transformação maligna no LPB (CALENIC *et al.*, 2014; TAMPA *et al.*, 2018). Os marcadores BAX e

BCL-2 também foram identificados como potenciais indicadores de malignização, além da expressão de survivina e do Ki-67 serem potenciais biomarcadores úteis nesse contexto (SUGANYA *et al.*, 2016; TAMPA *et al.*, 2018).

1.7 Diagnóstico diferencial e lesões relacionadas

O diagnóstico diferencial do líquen plano bucal reticular ou em placa incluem ceratose por mastigação/fricção da bochecha, leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, lesões liquenoides e reações liquenoides. Já as lesões erosivas/ulcerativas devem ser distinguidas clinicamente de carcinoma de células escamosas, candidíase eritematosa, eritema multiforme, doença do hospedeiro versus enxerto e de outras doenças autoimunes crônicas como lúpus eritematoso, pênfigo, penfigoide membranoso benigno da mucosa e estomatite ulcerativa crônica (LAVANYA *et al.*, 2011; GUPTA & JAWANDA, 2015; CARROZZO *et al.*, 2019; WARNAKULASURIYA *et al.*, 2021; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2022).

As lesões liquenoides possuem características clínicas e histológicas semelhantes às lesões de LPB, mas possuem causas e evolução distintas, sendo importante a distinção, pois as modalidades de tratamento diferem (AL-HASHIMI *et al.*, 2007; ALRASHDAN *et al.*, 2016; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023). No entanto, existem muitos desafios para estabelecer critérios de diagnóstico para o líquen plano bucal (CHENG *et al.*, 2016). Realizar o diagnóstico com base apenas nas características histopatológicas das lesões apresenta falhas, pois há variabilidade inter e intraobservador (RAD *et al.*, 2009; CHENG *et al.*, 2016; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023).

Em 1978, a OMS publicou o primeiro conjunto de critérios histopatológicos para o diagnóstico de líquen plano bucal, pelo Centro Colaborador para Lesões Pré-Cancerosas Bucais (KRAMER, 1978). No ano de 2003, a OMS publicou uma redefinição dos critérios de diagnóstico clínico e histológico do líquen plano bucal, onde lesões semelhantes ao LPB que não preenchem rigorosamente os critérios clínico-patológicos do LPB por eles propostos, deveriam ser classificadas como lesões liquenoides bucais (Tabela 1) (VAN DER MEIJ & VAN DER WAAL, 2003; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023).

Tabela 1. Critérios da OMS modificados (2003) para o diagnóstico de líquen plano bucal.

Critérios clínicos

Presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas.

Presença de uma rede em forma de renda de linhas branco-acinzentadas, levemente elevadas (padrão reticular).

As lesões erosivas, atróficas, bolhosas e do tipo placa são aceitas apenas como um subtipo na presença de lesões reticulares em outras partes da mucosa oral.

Em todas as outras lesões que se assemelham ao LPB, mas não preenchem os critérios acima mencionados, o termo “cl clinicamente compatível com” deve ser usado.

Critérios histopatológicos

Presença de uma zona bem definida, em forma de faixa de infiltração celular, que está confinada à parte superficial do tecido conjuntivo, consistindo principalmente de linfócitos.

Sinais de ‘degeneração por liquefação’ na camada de células basais..

Ausência de displasia epitelial.

Quando as características histopatológicas são menos óbvias, o termo “histopatologicamente compatível com” deve ser usado.

O termo lesão liquenoide bucal (LLB) deverá ser usado quando:

1. Clinicamente típico de LPB, mas histopatologicamente apenas “compatível com” LPB.
 2. Histopatologicamente típico de LPB, mas clinicamente apenas “compatível com” LPB.
 3. Clinicamente “compatível com” LPB e histopatologicamente “compatível com” LPB.
-

Fonte: Van Der Meij & Van Der Waal (2003).

A justificativa para a mudança de nomenclatura/definição e, portanto, para a diferenciação entre LPB e LLB, baseia em atribuir potencial pré-malignidade as LLBs, enquanto que o LPB não apresentaria esse risco. Porém, como já foi visto, diversas revisões sistemáticas com ou sem revisões sistemáticas já demonstraram, com base em evidências, que a malignização aparece tanto nos casos de LPB como nos de LLB (AGHBARI *et al.*, 2017; GIULIANI *et al.*, 2019; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019; IOCCA *et al.*, 2020; GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2021c; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2024). Além disso, questionamentos foram levantadas sobre displasia epitelial como critério de diagnóstico de exclusão, uma vez que a presença de displasia é o padrão-ouro para a previsão de transformação maligna em DBPMs, que frequentemente desenvolvem displasia epitelial ao longo do caminho para a

malignidade (GONZALEZ-MOLES *et al.*, 2008; FLESKENS & SLOOTWEG, 2009; ODELL *et al.*, 2021).

A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (AAOMP), em 2016, publicou um conjunto de critérios clínicos e histopatológicos, com o objetivo de excluir LLBs que são obviamente potencialmente malignas e para tornar o grupo de pacientes com diagnóstico de LPB uma população mais homogênea para pesquisas futuras. Para o diagnóstico final de LPB, todos os critérios clínicos e histopatológicos propostos devem ser cumpridos, além de uma lista de verificação de características clínicas para auxiliar o clínico na identificação e coleta de dados pertinentes ao diagnóstico de LPB e à exclusão de LLB (CHENG *et al.*, 2016). O resumo das três propostas citadas está descrito na Tabela 2.

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

Reações liquenoides de contato são lesões semelhantes ao LPB, mas um fator etiológico bem definido pode ser identificado. São caracterizadas por reações de hipersensibilidade tardia que requerem um longo período de tempo (meses ou anos) para se desenvolver. São geradas principalmente, pelo contato com alguns dos metais que compõem o amálgama de prata, especialmente mercúrio ou substâncias como a canela. São lesões que não respondem ao tratamento habitual do LPB e, geralmente, ocorre resolução após remoção do agente causador (MCPARLAND & WARNAKULASURIYA, 2012; CHENG *et al.*, 2016; MÜLLER, 2017; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023).

Tabela 2. Comparação dos critérios da OMS (1978), dos critérios da OMS modificados (2003) e dos critérios propostos pela AAOMP (2016) para líquen plano bucal.

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

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

Quando as reações liquenoides surgem após o uso de fármacos, são denominadas reações liquenoides medicamentosas. Como as lesões bucais levam muito tempo – até meses – para sua resolução após a retirada da droga e o uso de diversos fármacos por patologias distintas podem causar fator de confusão, estabelecer o diagnóstico dessas lesões pode ser um desafio (CHENG *et al.*, 2016; MÜLLER, 2017; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023).

A reação liquenoide no contexto da doença crônica do enxerto *versus* hospeiro é um distúrbio autoimune, decorrente das complicações mais frequentes e graves que ocorrem em cerca de 50% dos receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Caracterizada como uma DBPM, o risco é 2 a 3 vezes maior do que a população em geral em desenvolver tumores sólidos, especialmente da pele e mucosas, onde 50% dos casos são carcinomas de células escamosas. Os padrões reticulares, ulcerações e atrofia da mucosa são semelhantes ao LPB, porém a história de transplante de células-tronco já é suficiente para estabelecer o diagnóstico diferencial (FILIPOVICH, 2008; IMANGULI *et al.*, 2008; PIDALA *et al.*, 2014; BOTARI *et al.*, 2014; JAGASIA *et al.*, 2015; SHULMAN *et al.*, 2015; GERVAZIO *et al.*, 2022).

Por sua vez, a lesão liquenoide da mucosa labial superior consiste em um grupo de lesões localizadas exclusivamente no lábio superior ou em combinação com lesões gengivais anterossuperiores, em forma de estrias reticulares brancas ou lesões papulares com eritema. Porém, os relatos, até o momento, são incompletos, além de não ser possível de estabelecer a etiologia ou prognóstico (GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023; HALONEN & SIPONEN, 2023).

A estomatite ulcerativa crônica é uma condição imunopatológica mucocutânea rara, que se manifesta por meio de lesões bucais e, ocasionalmente, cutâneas. Foi descrita por Jaremko *et al.* (1990) e Parodi *et al.* (1990) como ulcerações bucais crônicas semelhante ao LPB erosivo, mas associadas a um anticorpo antinuclear específico do epitélio estratificado (SES-ANA). Ao contrário de outras doenças autoimunes crônicas semelhantes, em que a corticoterapia costuma ser a primeira escolha, essa entidade não responde bem a esses medicamentos, sendo relatados os antimaláricos com maiores taxas de sucesso. Porém, mais estudos são necessários para esclarecer se a estomatite ulcerativa crônica é uma entidade distinta ou uma variante do LPB (JAREMKO *et al.*, 1990; PARODI *et al.*, 1990; ISLAM *et al.*, 2007; RAMESHKUMAR *et al.*, 2015; FELLER *et al.*, 2017; REDDY *et al.*, 2019).

O líquen plano penfigoide é uma dermatose bolhosa de origem autoimune, rara, com menos de 100 casos na literatura. As lesões bucais ocorrem em menos de 40% dos casos, podendo ser em forma de estrias liquenoides, lesões eritematosas e ulcerativas ou bolhosas. A imunofluorescência direta apresenta uma bolha subepidérmica, com deposição linear de IgG e/ou C3 ao longo da junção dermoepidérmica. No entanto, tem se especulado que a inflamação mediada por células T no LP pode distorcer o tecido epitelial na junção dermo-epidérmica e expor moléculas de hemidesmosmos deficientes, o que levanta a hipótese dessa entidade ser um epifenômeno inespecífico secundário à distorção tecidual que normalmente ocorre no LP (HÜBNER *et al.*, 2019; LIAKOPOULOU & RALLIS, 2017; CARROZZO *et al.*, 2019; DE PORRAS-CARRIQUE *et al.*, 2022).

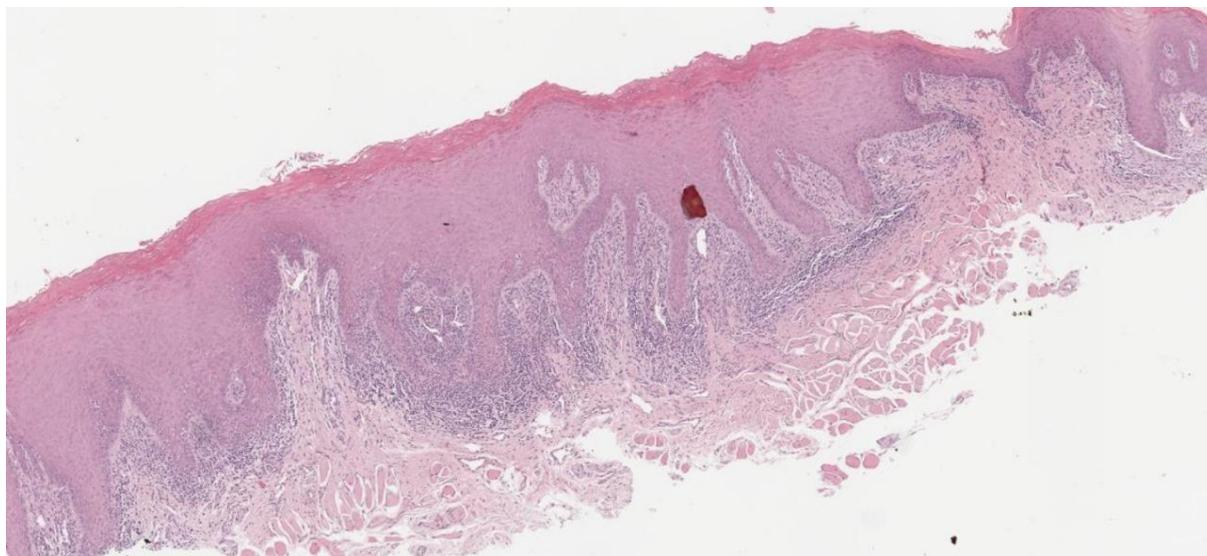
Recentemente, a possibilidade de que alguns casos de leucoplasia verrucosa proliferativa possam surgir da evolução do LPB começou a ser considerada. Essa ideia decorre da coexistência, não rara, de lesões que apresentam aspectos clínicos absolutamente compatíveis com o LPB, nas quais aparecem lesões reticulares, atróficas e erosivas, com placas brancas que se estendem ao longo da mucosa bucal, da mesma forma que ocorre na leucoplasia verrucosa proliferativa. Mais estudos são necessários para determinar se realmente corresponde a uma entidade diferente e, em caso afirmativo, se esse “espectro” evolutivo tem alguma influência no risco de malignidade destes DBPMs. (MCPARLAND & WARNAKULASURIYA, 2021; BARBAMONTERO *et al.*, 2022; GONZÁLEZ-MOLES & RAMOS-GARCÍA, 2023).

Importante ressaltar que mudanças de nomenclatura devem visar aprimorar o diagnóstico, manejo, prognóstico e compreensão da doença. Lesões que não são suficientemente justificadas e baseadas em evidências, ao invés de esclarecer, podem confundir clínicos e pesquisadores, além das prevalências das doenças poderem ser sub ou superestimadas.

1.8 Histopatologia

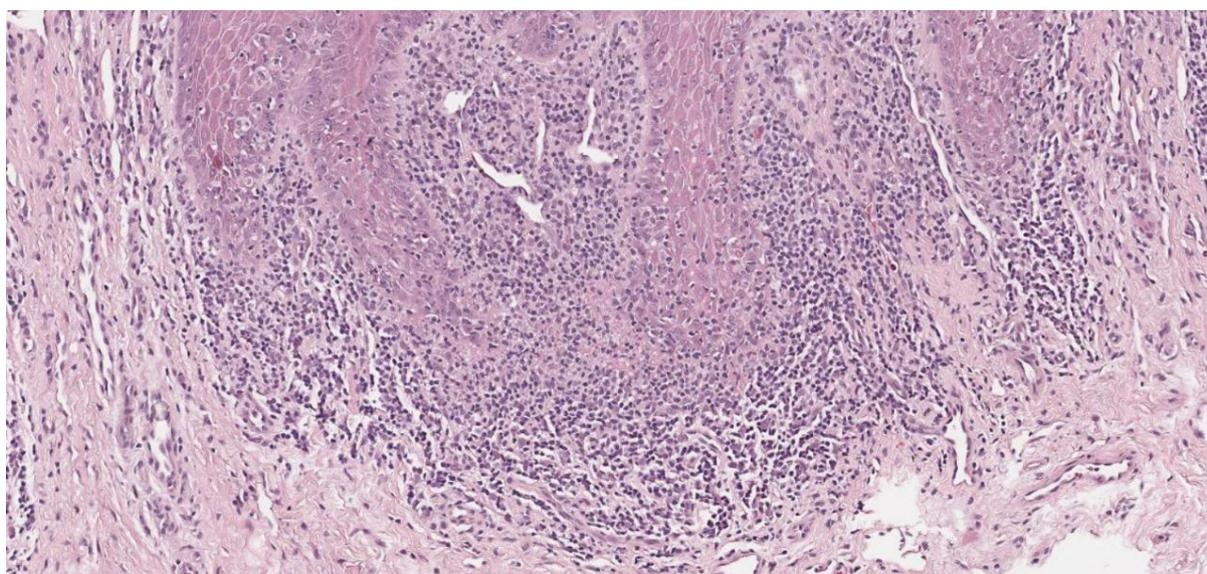
As características histopatológicas clássicas do líquen plano bucal incluem: infiltrado inflamatório linfocitário justaepitelial em forma de banda; áreas focais do epitélio hiperqueratinizado, que dão origem às estrias de Wickham clinicamente aparentes; áreas ocasionais do epitélio atrófico, onde as cristas epiteliais podem

apresentar-se encurtadas e pontiagudas, sendo uma característica conhecida como dente de serra (Figura 3) e degeneração liquefativa da camada basal, com ceratinócitos disceratóticos dispersos, denominados corpos de Civatte ou coloides (Figura 4) (CANTO *et al.*, 2010, NEVILLE *et al.*, 2016; MÜLLER, 2017).



Fonte: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Figura 3. Epitélio escamoso estratificado da mucosa bucal exibindo hiperparaceratose, cristas epiteliais em dentes de serra e um infiltrado inflamatório linfocitário em banda justa epitelial.

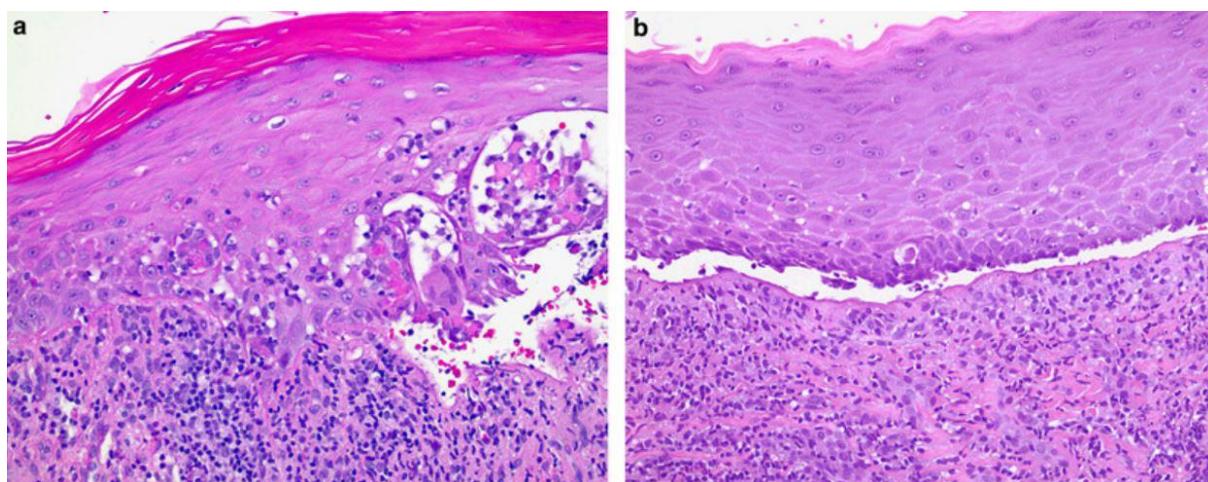


Fonte: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Figura 4. Liquefação da camada basal do epitélio, com apoptose dos ceratinócitos – Corpos de Civatte.

A atipia epitelial não está presente no LPB, porém a resposta inflamatória crônica do hospedeiro a células atípicas da displasia epitelial pode ser quase indistinguível histopatologicamente do LP, principalmente nos casos mais leves de displasia epitelial. No entanto, critérios objetivos, como infiltrado predominante de linfócitos *versus* infiltrado inflamatório misto, podem às vezes ser úteis. Essa ambiguidade contribui para a controvérsia relacionada ao potencial de transformação maligna do LP (NEVILLE *et al.*, 2016; MÜLLER, 2017).

Além dos achados clássicos, a microscopia do LPB pode ter outras variações, pois biópsias de locais hipertróficos, atróficos ou erosivos podem apresentar diferentes características histológicas. O epitélio pode apresentar-se acantótico ou atrófico, correspondendo à apresentação clínica. Em geral, a inflamação é superficial e não profunda e a inflamação perivascular normalmente não está presente (MÜLLER, 2017; ALSHRADAN *et al.*, 2023). A degeneração dos ceratinócitos basais e a ruptura dos elementos de sustentação da membrana basal enfraquecem a interface do tecido conjuntivo epitelial e, como resultado, fendas histológicas podem ser formadas e bolhas na mucosa podem ser vistas no exame clínico. Em biópsias da gengivite descamativa, essa fenda subepitelial pode mimetizar o penfigoide da membrana mucosa, podendo ser necessária a imunofluorescência direta para distinguir essas duas entidades (Figura 5) (SHEKAR & GANESAN, 2011; MÜLLER, 2017; ALSHRADAN *et al.*, 2023).



Fonte: Müller (2017).

Figura 5. a e b) Mucosa bucal exibindo separação subbasal com numerosos corpos de Civatte. Muitas vezes, na área da ulceração, observa-se uma inflamação mista. A fenda subepitelial pode mimetizar o penfigoide da membrana mucosa.

A positividade da imunofluorescência direta para LPB é considerada quando há deposição de IgA, IgG, IgM ou C3 ao longo da zona da membrana basal, além de fibrinogênio na membrana basal em padrão desordenado e corpos citoides com marcação positiva da imunoglobulina M. Esse padrão de imunofluorescência direta pode ser observado em outras condições inflamatórias, bem como em lesões bucais pré-malignas e maligna. Porém, como já mencionado, esse exame pode ser útil para distinguir o LPB de outras doenças vesiculobolhosas, como penfigoide da membrana mucosa e estomatite ulcerativa crônica. A imunofluorescência indireta é negativa no LPB (SANO *et al.*, 2008; MONTAGUE *et al.*, 2015; MÜLLER, 2017).

Visto que o diagnóstico de líquen plano requer avaliação da zona da membrana basal, as biópsias de líquen plano bucal devem, preferencialmente, incluir o epitélio intacto, com espessura total. Uma biópsia apenas do componente ulcerativo não mostrará as alterações de interface necessárias para o diagnóstico correto (MÜLLER, 2017).

1.9 Manejo e tratamento

As lesões reticulares assintomáticas, em sua maioria, não necessitam de terapia, sendo o acompanhamento clínico suficiente. O manejo objetiva tratar lesões atróficas e erosivas/ulcerativas, aliviando a sintomatologia associada e reduzindo o risco potencial de transformação maligna (AL-HASHIMI *et al.*, 2007; ALRASHDAN *et al.*, 2023). Eliminar fatores exacerbadores locais, como próteses ou restaurações mal adaptadas e manter uma boa higiene bucal são medidas preventivas (EISEN *et al.*, 2005; GUPTA & JAWANDA, 2015; MANCHANDA *et al.*, 2024).

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

Os esteroides tópicos são amplamente empregados, sendo que os mais utilizados são propionato de clobetasol (0,025% a 0,05%), flucinonida (0,025 a 0,05%), acetato de triancinolona (0,05% a 0,5%), propionato de fluticasona e dipropionato de betametasona (0,05%) (GARCÍA-POLA & MARTÍN, 2008; GONZÁLEZ-MOLES, 2010; LODI *et al.*, 2020). Estes fármacos são utilizados em veículos adesivos ou como soluções para bochecho (ALRASHDAN *et al.*, 2016). Os

efeitos colaterais relatados dos corticoides tópicos incluem candidíase secundária, náusea, atrofia da mucosa bucal, dor de garganta, mau gosto e cicatrização tardia (THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008; GONZÁLEZ-MOLES, 2010; LEONG *et al.*, 2023). Duas revisões sistemáticas de literatura, ambas somente com ensaios clínicos randomizados, descreveram que o propionato de clobetasol é o corticoide tópico de primeira escolha no tratamento do líquen plano bucal, devido à sua maior eficácia em comparação com outros corticoides (SURESH *et al.*, 2016; OBERTI *et al.*, 2019). Porém, nem todos os pacientes respondem favoravelmente aos esteroides, sendo necessárias opções alternativas de tratamento (SANDHU *et al.*, 2022).

Os esteroides sistêmicos são administrados quando há falha na terapia tópica, principalmente nos períodos de exacerbação aguda do LPB erosivo, ou em lesões recalcitrantes, sendo a dexametasona e a prednisolona as opções de escolha comuns. A prednisolona é administrada na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg de peso corporal por 3 a 6 semanas e depois é gradualmente reduzida (AL-HASHIMI *et al.*, 2007; THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008; MANCHANDA *et al.*, 2024). Porém, alguns autores relatam sua prescrição com cautela, devido aos efeitos adversos com o uso prolongado, como supressão adrenal, candidíase secundária, hipertensão arterial, osteoporose, náusea, atrofia da mucosa e da pele, interferência na síntese do colágeno e síndrome de Cushing (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; SCULLY & CARROZZO, 2008; GUJJAR *et al.*, 2015; PEDRAÇA *et al.*, 2023). As injeções intralesionais de corticosteroides representam outra opção para casos que não respondam à terapia tópica, mas seus resultados na literatura ainda são controversos (THONGPRASOM & DHANUTHAI, 2008; LIU *et al.*, 2013; OBERTI *et al.*, 2019).

Uma alternativa a ser considerada antes da terapia sistêmica é a utilização de imunossuppressores tópicos não esteroidais, sendo os inibidores de calcineurina a primeira escolha (DA SILVA *et al.*, 2021; PINTO *et al.*, 2023). Os inibidores de calcineurina são drogas imunomoduladoras que inibem a primeira fase da ativação das células T e exercem efeitos imunossuppressores, impedindo a expressão de interleucinas. Esse grupo de drogas inclui ciclosporina, tacrolimo e pimecrolimo (GUPTA *et al.*, 2017; HETTIARACHCHI *et al.*, 2017; DA SILVA *et al.*, 2021). Eles estão disponíveis como cremes, pomadas e enxaguantes bucais (ciclosporina apenas) e têm sido utilizados para tratamento do LPB devido à sua atividade anti-inflamatória, capacidade imunomodulatória e poucos efeitos imunossuppressores sistêmicos (MCCAUGHEY *et al.*, 2011; GUPTA *et al.*, 2017). Ensaios clínicos

randomizados apontaram que a ciclosporina não forneceu resultados satisfatórios em comparação aos esteroides, além do seu uso não ser justificado pelo seu alto custo, baixa absorção e efeitos adversos persistentes, como sensação de queimação (CONROTTO *et al.*, 2006; YOKE *et al.*, 2006; SURESH *et al.*, 2016; GUPTA *et al.*, 2017; OBERTI *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2021). Os efeitos colaterais do tacrolimo e pimecrolimo mais comuns são hiperpigmentação das mucosas e sensação transitória de queimação, porém mais leves quando comparados à ciclosporina (ARUNKUMAR *et al.*, 2015; OBERTI *et al.*, 2019). Além disso, demonstraram ser eficazes na melhora dos sintomas e na redução da aparência clínica das lesões, representando alternativas satisfatórias para pacientes com lesões de líquen plano bucal (SONTHALIA & SINGAL, 2012; GUPTA *et al.*, 2017; OBERTI *et al.*, 2019; LEONG *et al.*, 2023). No entanto, estão disponíveis comercialmente apenas na forma de pomada, que é inadequada para uso intrabucal. Novas formulações, específicas para utilização em mucosa bucal, são necessárias.

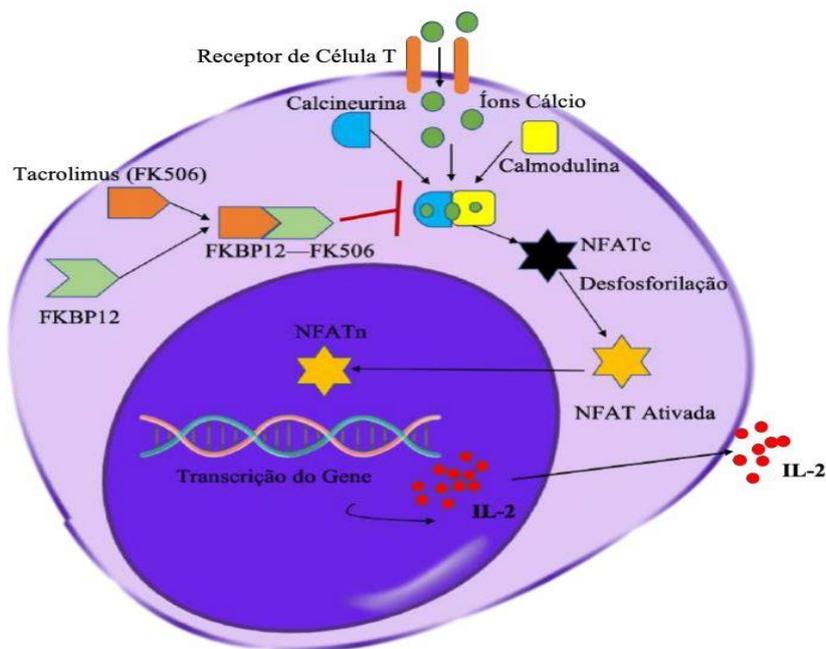
Imunossupressores não esteroidais sistêmicos também podem ser utilizados para o tratamento de lesões refratárias de LPB. Em uma recente revisão de escopo, Pedraça *et al.* (2023) avaliaram diversos imunomoduladores sistêmicos, dentre eles: metotrexato, dapsona, levamisol, hidroxicloroquina, talidomida, metronidazol, azatioprina, micofenolato mofetil e colchicina. O metotrexato e a dapsona foram os medicamentos com melhor evidência entre as opções incluídas, quanto ao número e à qualidade dos estudos. Além disso, o metotrexato resultou em melhora significativa do quadro clínico e remissão dos sintomas, variando entre 63 e 93% dos casos, enquanto que a dapsona apresentou efeito semelhante aos esteroides tópicos e tacrolimo (PEDRAÇA *et al.*, 2023). Vale ressaltar que o metotrexato foi administrado simultaneamente a uma pasta tópica de triancinolona 0,1%, em um estudo prospectivo, resultando em uma resposta mais eficaz em comparação quando ambos, em outros dois grupos, foram utilizados isoladamente (CHAUHAN *et al.*, 2018). Outros autores também encontraram respostas satisfatórias para os tratamentos com azatioprina, micofenolato mofetil, hidroxicloroquina e metotrexato, mas alertaram que são necessárias maiores evidências com ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos adversos (VERMA *et al.*, 2001; DALMAU *et al.*, 2007; TORTI *et al.*, 2007; WEE *et al.*, 2012; BENDAS *et al.*, 2013; ALRASHDAN *et al.*, 2016; RIVAS-TOLOSA *et al.*, 2016; GUPTA *et al.*, 2017).

2 TACROLIMO

O tacrolimo é um potente imunossupressor macrolídeo, conhecido por seu uso na prevenção da rejeição de transplante de órgãos. Este composto é produzido pela bactéria *Streptomyces tsukubaensis*, encontrada no solo perto de Tsukuba, no Japão (BECKER *et al.*, 2006; LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; GOUNDEN & SOLDIN, 2014).

O tacrolimo reduz a atividade da peptidil-prolil-isomerase ligando-se à imunofilina FKBP-12 (proteína de ligação do FK506), criando um novo complexo. Esse complexo FKBP12-FK506 interage e inibe a calcineurina impedindo a desfosforilação do fator nuclear de células ativadas (NF-AT) e do fator de transcrição das células T ativadas e, portanto, há uma atividade reprimida dos genes que codificam a IL-2 no núcleo, evitando assim a transdução do sinal dos linfócitos T e a transcrição da IL-2 (Figura 6) (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; GOUNDEN & SOLDIN, 2014; OLIVEIRA, 2019; DENG *et al.*, 2023). A ação imunomodulatória do tacrolimo ocorre quando este inibe a transcrição do gene, penetrando nas células T e se unindo à imunofilina. Quando este complexo bloqueia a calmodulina, a calcineurina não é ativada, sendo incapaz de realizar a desfosforilação do complexo NF-AT. Por sua vez, quando ocorre a inibição do complexo NF-AT, ocorre uma diminuição da receptividade das células T para os antígenos. Portanto, os inibidores da calcineurina interferem na ativação das células T (GUPTA *et al.*, 2002; RESENDE *et al.*, 2013; GOUNDEN & SOLDIN, 2014; OLIVEIRA, 2019).

Através da inibição da calcineurina o tacrolimo previne a transcrição e a síntese de citocinas, como a IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α e, adicionalmente, inibe a produção de citocinas T auxiliares 1 (Th1) e citocinas T auxiliares 2 (Th2). Além disso, o tacrolimo tópico parece diminuir o nível de RNAm das citocinas IL-1 α , IL-1 β e proteína inflamatória dos macrófagos 2 (MIP-2), que ativam a proliferação de células linfonodais (Figura 6) (GUPTA *et al.*, 2002; RABANAL *et al.*, 2007; SCULLY & CAROZZO, 2008; RESENDE *et al.*, 2013).



Fonte: Oliveira (2019).

Figura 6. Mecanismo de ação do tacrolimo.

O tacrolimo também se une a receptores esteroides da superfície das células, o que inibe a adesão e a liberação de mediadores dos mastócitos, leucócitos e basófilos, diminui a molécula de adesão intercelular I (ICAM) e a expressão da selectina E lesional dos vasos sanguíneos, além da desregulação da expressão do receptor IL-8 e receptor I do fragmento cristalino da Ig-E das células de Langerhans (GUPTA *et al.*, 2002; RABANAL *et al.*, 2007; DENG *et al.*, 2023). Essa característica que afeta a função dos mastócitos, leucócitos, basófilos e células de Langerhans explica o interesse em aplicar o tacrolimo topicamente em inflamações da pele e mucosas e, particularmente, para condições recalcitrantes (RESENDE *et al.*, 2013). Adicionalmente, o tacrolimo reduz a proliferação de Treg e regula negativamente a sinalização de NF- κ B (TAO *et al.*, 2010; DENG *et al.*, 2023).

Além do tratamento de diversas doenças inflamatórias da pele, como a dermatite atópica, o tacrolimo pode ser usado no tratamento sistêmico para psoríase, doença de Behçet, pioderma gangrenoso e síndrome nefrótica (GUPTA *et al.*, 2002; SONTALIA & SINGAL, 2012; ELMETS *et al.*, 2021).

O tacrolimo pode ser encontrado em três concentrações: 0,03%, 0,1% e 0,3%. Sua veiculação tópica é em creme ou pomada, sendo a versão mais utilizada a

pomada a 0,1% (Protopic®) (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; SHICHINOHE *et al.*, 2006). Apesar da aplicação tópica do tacrolimo ter baixa absorção, a pele ou a mucosa absorvem uma quantidade decrescente do agente à medida que cicatrizam, o que resulta em poucos efeitos adversos no tratamento (GUPTA *et al.*, 2002; SHICHINOHE *et al.*, 2006). O tempo médio para se obter altos níveis de tacrolimo no sangue está entre 5 a 6 horas após a aplicação em adultos e 2,5 horas em crianças. A biodisponibilidade varia de 5% a 67%, sendo metabolizado pelo fígado e excretado pela bile (GUPTA *et al.*, 2002).

Em meados do ano 2000, a “Food and Drug Administration” (FDA) aprovou o tratamento com tacrolimo tópico tanto para crianças acima de 2 anos como para adultos, em concentrações que podem variar de 0,03%, 0,1% e 0,3%, para o tratamento de dermatite atópica, líquen plano bucal erosivo e outras morbidades, como pioderma gangrenoso (FLEISCHER JR *et al.*, 1999; LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006). Tacrolimo é um imunossupressor que atua inibindo a atividade dos linfócitos T, o que é benéfico em condições inflamatórias e autoimunes.

Em 2006, a FDA atualizou o rótulo do Protopic, que é uma das marcas comerciais do tacrolimo, adicionando um aviso em caixa sobre um possível risco de câncer, juntamente com um guia de medicação para informar melhor os pacientes e profissionais de saúde (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006). Este aviso surgiu em resposta a preocupações sobre a possível relação entre o uso de tacrolimo sistêmico e a ocorrência de câncer, especialmente linfoma. No entanto, recente revisão sistemática com meta-análise segeriu que existe baixo risco absoluto de linfoma com o uso sistêmico de inibidores tópicos calcineurina, sendo que o risco potencial aumentado atribuível ao uso individual para qualquer paciente é provavelmente muito pequeno (LAM *et al.*, 2021). Além disso, o uso tópico, que é limitado a áreas específicas e não entra na circulação sistêmica de maneira significativa, não apresenta os mesmos riscos elevados (ORMEROD *et al.*, 2005).

O efeito adverso mais comum com o uso do tacrolimo tópico é sensação de queimação transitória no local da aplicação (LOZADA-NUR & SROUSSI, 2006; CORROCHER *et al.*, 2008; SONTALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al.*, 2014; VOHRA *et al.*, 2016). Durante o tratamento também foi observada sialorreia transitória, xerostomia, aumento do risco de ocorrer infecção por candidíase, herpes simples e varicela-zoster, refluxo gastroesofágico e disgeusia (LOEB *et al.*, 2005; SONTALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al.*, 2014; VOHRA *et al.*, 2016).

A pomada de tacrolimo 0,1% é uma terapia tópica que tem sido eficaz e bem tolerada para as lesões de líquen plano bucal, com poucos efeitos colaterais locais (HODGSON *et al.*, 2003; LODI *et al.*, 2012; SAMYCIA & LIN, 2012; SONTHALIA & SINGAL, 2012; ARDUINO *et al.*, 2014; GUPTA *et al.*, 2017; OBERTI *et al.*, 2019). Estudos que avaliaram o tratamento tópico do tacrolimo para líquen plano bucal estão descritos na Tabela 3.

Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise avaliaram a eficácia do tacrolimo para o tratamento do líquen plano bucal. Chamani *et al.* (2015) compararam a eficácia das pomadas de tacrolimo 0,1% e propionato de clobetasol 0,05%. Os resultados mostraram que tanto o clobetasol quanto o tacrolimo são eficazes no tratamento de líquen plano bucal, porém, as chances de melhora das lesões em pacientes em uso de tacrolimo foram maiores que os que usaram clobetasol, quando comparados com pacientes que não usaram esses medicamentos, com odds ratio (OR) de 8,00 e 1,19, respectivamente. Sun *et al.* (2019) e Da Silva *et al.* (2021) compararam a eficácia e segurança dos inibidores de calcineurina tópicos (tacrolimo, pimecrolimo e ciclosporina) aos esteroides tópicos para lesões de LPB. As evidências sugeriram que os inibidores de calcineurina podem ser uma abordagem alternativa quando as lesões não respondem aos protocolos padrão, com o tacrolimo 0,1% como medicamento de primeira escolha. Em uma revisão recente da Cochrane, Lodi *et al.* (2020) concluíram que há evidências de baixo nível sobre a eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento do LPB, com alguma incerteza sobre os seus possíveis efeitos adversos. Além disso, apontaram que, em alguns estudos, o tacrolimo tópico pode ser mais eficaz do que os corticosteroides, mas a evidência disponível deste achado é muito limitada. Guo *et al.* (2015) e Pinto *et al.* (2023) não encontraram diferenças significativas entre os tratamentos com tacrolimo e esteroides tópicos, enquanto que Su *et al.* (2022) apoiaram a aplicação a curto prazo do tacrolimo como um regime eficaz em pacientes com LPB resistentes a outras terapias tópicas e sistêmicas.

Quatro ensaios clínicos randomizados compararam a pomada de tacrolimo 0,1% e propionato de clobetasol tópico 0,05%. Corrocher *et al.* (2008) trataram 32 pacientes por 4 semanas, em um ensaio duplo-cego, sendo o tacrolimo significativamente mais eficaz que o clobetasol no alívio dos sintomas dos pacientes. Em outro estudo, foram tratados 30 pacientes, por 6 semanas. Os perfis dos tamanhos médios das lesões e das medidas médias de dor não diferiram entre os

grupos de tratamento com tacrolimo e clobetasol, concluindo que ambos foram eficazes no tratamento (RADFAR *et al.*, 2008). Sonthalia & Singal (2012) selecionaram 40 pacientes, em um período de 8 semanas e obtiveram taxa de resposta completa ao tratamento em 70% para o tacrolimo em comparação à 40% para o clobetasol. Por fim, Hettiarachchi *et al.* (2017) trataram 68 pacientes, sendo 34 pacientes em cada grupo, por 3 semanas, onde ambos os grupos tiveram redução significativa da sintomatologia e do escore clínico, entre o final do tratamento e após 5 semanas, quando comparados ao baseline.

Dois ensaios clínicos randomizados também comparam a pomada de tacrolimo 0,1% com a triancinolona 0,1% tópica. No primeiro, Laeijendecker *et al.* (2006) avaliaram 40 pacientes por um período de 6 semanas. Apesar do grupo tratado com tacrolimo ter apresentado resolutividade maior, dos 18 pacientes do grupo do tacrolimo que obtiveram melhora, 13 tiveram recidivas, em comparação à recidiva de 7 pacientes de 9 que melhoraram das lesões do grupo da triancinolona. No outro ensaio, foram selecionados 60 pacientes para o tratamento tópico, em um período de 4 semanas. Ambos os grupos obtiveram melhora das lesões e diminuição da gravidade da dor, sem diferença estatística entre eles (AZIZI & LAWAF, 2007).

O pimecrolimo é outro fármaco da mesma classe do tacrolimo, que atua inibindo a calcineurina. Dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, compararam às eficácias da pomada de tacrolimo 0,1% e o creme de pimecrolimo 1% no tratamento de lesões de líquen rgesplano bucal. Em um deles, Arduino *et al.* (2014) trataram 30 pacientes, por um período de 8 semanas, com acompanhamento por 6 meses. O grupo tratado com pimecrolimo obteve melhor resposta na resolutividade das lesões. No outro estudo, selecionaram 40 pacientes, com um período de tratamento de 8 semanas e acompanhamento de 12 semanas. Ambos obtiveram melhora significativamente estatística no “Net Clinical Score” (VOHRA *et al.*, 2016).

Os ensaios clínicos randomizados descritos anteriormente utilizaram o tacrolimo 0,1% em pomada para o tratamento do líquen plano bucal. No entanto, as formulações pomada e creme, disponíveis comercialmente, não são adequadas para uso bucal, visto que estas formulação não aderem à mucosa bucal e rapidamente são removidas pelo fluxo salivar e deglutidas. Um ensaio clínico randomizado comparou o tacrolimo 0,1% e a triancinolona 0,1%, ambos em formulação orabase. Revanappa *et al.* (2012) trataram 60 pacientes, 30 em cada grupo, por 2 semanas. O grupo que recebeu tacrolimo teve melhora significativa dos escores clínicos e da sintomatologia

quando comparado ao grupo que recebeu triancinolona. Outros dois ensaios clínicos, não randomizados, utilizaram o pó de tacrolimo 0,1% na orabase. Lozada-Nur & Sroussi (2006) selecionaram 7 pacientes com líquen plano bucal e 3 pacientes com lesões liquenoides bucais, por 2 semanas. A remissão das lesões e o controle da sintomatologia dolorosa foi obtido em todos os pacientes. Malik *et al.* (2012) trataram 20 pacientes com lesões de líquen plano bucal, com duração de tratamento que variou de 30 a 183 dias. Em 16 dos 20 pacientes, houve acentuada resolução dos sintomas e 11 pacientes tiveram resolução completa das lesões.

Apesar de promissor, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para comprovação da eficácia do uso do tacrolimo na formulação orabase para o tratamento do líquen plano bucal. Além disso, ainda não foi realizado um ensaio clínico randomizado que comparasse o tacrolimo e propionato de clobetasol, ambos em formulação orabase. Como já visto, quando empregados para o tratamento do LPB, o tacrolimo e o propionato de clobetasol, geralmente, são utilizados em suas formulações comerciais, que são pomadas próprias para o uso dermatológico. Porém, essa formulação é inadequada para uso intrabucal, visto que não possui as propriedades mucoadesivas necessárias, sendo facilmente removida pelo fluxo salivar (LOZADA-NUR *et al.*, 2006; KINI *et al.*, 2011; MALIK *et al.*, 2021).

Tabela 3. Estudos que avaliaram o uso tópico de tacrolimo em líquen plano bucal.

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Polizzi <i>et al.</i> (2023) Itália	ECR	Todos os tipos de LPB. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n=19): tacrolimo 0,1% pomada, 2x ao dia, por 12 semanas. Grupo 2 (n=19): enxaguante bucal (hidróxido de cálcio 10% + ácido hialurônico 0,3% + umbeliferona e proantocianidinas oligoméricas) 2x ao dia, por 12 semanas.	Avaliação: a cada 30 dias, por 3 meses. Sinais: escore de Kaliakatsou <i>et al.</i> Sintomatologia: escore de 0 a 4 (ausente, leve, moderado, grave e intolerável). Efeito do tratamento: soma do escore de sinais e sintomas.. de acordo com Singh <i>et al.</i>	Grupos 1 e 2: melhora do escore clínico ao final do tratamento; em ambos com os grupos (p<0.05). Sintomatologia: diminuiu nos dois grupos, só no grupo 1 houve diferença estatística (p<0,05).	Grupo 1: sensação de queimação (n=4), alteração de paladar (n=1).
Mahdi (2019) Iraque	ECR duplo-cego	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n=14): tacrolimo 0,1% gel, 4x ao dia, por 6 semanas. Grupo 2 (n=14): isotretinoína 0,1% gel, 4x ao dia, por 6 semanas.	Avaliação: antes do tratamento (baseline), 4 semanas (metade do tratamento) e 6 semanas (final do tratamento) após o início do tratamento. Sintomatologia: EVA. Escore clínico: Thomgprasom <i>et al.</i>	Grupos 1 e 2: melhora dos sintomas ao final do tratamento; grupo 1 com maior redução (p<0.05). Escore clínico diminuiu nos dois grupos, porém não houve diferença estatística entre eles (p>0,05).	Nenhum efeito adverso foi relatado.

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Singh <i>et al.</i> (2017) Índia	ECR	Todos os tipos de LPB. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n=10): triancinolona 0,1% tópico, 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 2 (n=10): dapsnona oral 100 mg + cp. de ferro e ác. fólico, 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 3 (n=10): tacrolimo tópico 0,1%, 2x ao dia, por 3 meses. Grupo 4 (n=10): retinoide tópico, 2x ao dia, por 3 meses.	Avaliação: a cada 15 dias, por 3 meses. Acompanhamento mensal após final do tratamento: recorrência de sinais e sintomas. Sinais: escore de Kaliakatsou <i>et al.</i> Sintomatologia: escore de Raj <i>et al.</i> Efeito do tratamento: soma do escore de sinais e sintomas.	3 grupos: melhora clínica significativa de sinais e sintomas após 3 meses ($p<0,05$), sem diferença entre eles. Drogas não esteroidais: dapsona oral com menor score de sinais e sintomas do que o retinoide tópico ($p<0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Hettiarachchi <i>et al.</i> (2017) Sri Lanka	ECR duplo-cego	Todos os tipos de LPB. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 34): clobetasol 0,05% creme, 2x ao dia, por 3 semanas. Grupo 2 (n = 34): tacrolimo tópico 0,1%, 2x ao dia, por 3 semanas.	Avaliação: antes do tratamento (baseline), 3 semanas (final do tratamento) e 5 semanas após o início do tratamento. Sintomatologia: EVA para alimentos picantes e não picantes. Escore clínico: Thomgprasom <i>et al.</i>	Redução significativa da média do EVA e escore clínico, entre final do tratamento (3 semanas) e após 5 semanas, comparado com o baseline nos grupos 1 e 2 ($p<0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.

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
Vohra <i>et al.</i> (2016) Índia	ECR duplo- cego	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): tacrolimo 0,1% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas. Grupo 2 (n = 20): pimecrolimo 1%, 2x ao dia, por 8 semanas.	Avaliação: 2, 4 e 8 semanas durante o tratamento e 4 semanas após o tratamento. Avaliação clínica a partir do "Net Clínical Score" (NCS), versão modificada da proposta por Piboonniyom <i>et al.</i> e fotografias (pré e pós- tratamento). Níveis de IL-6 sérica IL-8 foram medidos no baseline e 8 semanas (final).	Grupo 1 e 2 apresentaram redução significativa do escore clínico e dos níveis séricos médios de IL-6 e IL-8 ao final do tratamento, comparado ao baseline ($p < 0,05$), porém sem diferenças significativas entre os grupos.	Grupo 1: sensação de queimação (n=6), disgeusia (n=1). Grupo 2: sensação de queimação transitória (n=1).
Kaur <i>et al.</i> (2016) Índia	Ensaio clínico aberto	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n =20): clobetasol 0,025%, 3x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 20): tacrolimo 0,1%, 3x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: a cada 15 dias, por 6 semanas. Avaliação clínica: Thongprasom <i>et al.</i> e tamanho da lesão. Sintomatologia: EVA. Caso recorrências, acompanhamento de 3 e 6 meses.	Escore clínico e EVA diminuíram nos dois grupos, porém não houve diferença estatística entre eles ($p > 0,05$).	Todos os pacientes relataram sensação de queimação transitória.

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Sivaraman <i>et al.</i> (2016) Índia	ECR triplo-cego	Todos os tipos de LPB. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 10): triancionolona acetonida 0,1% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas. Grupo 2 (n = 10): clobetasol 0,05% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas. Grupo 3 (n = 10): tacrolimo 0,03% tópico, 3x ao dia, por 6 semanas.	Avaliação: após 1, 3 e 6 semanas do início do tratamento. Consulta de acompanhamento: 3 meses após. Resposta clínica: mensuração do tamanho das lesões, com escore de Farzaneh Agha-Hosseini <i>et al.</i>	Ao final do tratamento, houve diferença estatística entre os 3 grupos (p=0,004), com o grupo 2 superior ao grupo 3 (p=0,007). Sem recorrência após 3 meses do final do tratamento.	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Arduino <i>et al.</i> (2014) Itália	ECR duplo-cego	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 30): pimecrolimo 1% em gel adesivo, 2x ao dia, por 8 semanas + miconazol gel 2%. Grupo 2 (n = 30): tacrolimo 0,1% em gel adesivo, 2x ao dia, por 8 semanas + miconazol gel 2%. Ambos os grupos: clorexidina 0,12% bochecho.	Avaliação: a cada 2 semanas, pelas 8 semanas de tratamento e a cada 3 meses, durante acompanhamento de 6 meses. Avaliação clínica: Thomgprasom <i>et al.</i> Resolução completa dos sinais: escore de 0 ou 1. Sintomatologia: EVA. Avaliação do custo do tratamento.	Melhora dos sintomas e do escore clínico em ambos os grupos e sem diferença entre eles. Grupo 2 teve maior estabilidade de remissão (p=0,031). Custo diário: grupo 1 - 1,65 euros, grupo 2 - 1,67 euros.	Grupo 1: sensação de queimação (n=2), sialorreia. temporária (n=1). Grupo 2: xerostomia (n=2), refluxo (n=2).

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Revanappa <i>et al.</i> (2012) Índia	ECR	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 30): tacrolimo 0,1% orabase, 3x ao dia, por 2 semanas. Grupo 2 (n = 30): triancionolona acetonida 0,1% orabase, 3x ao dia, por 2 semanas.	Avaliação: 2 semanas (final) e em 3, 4, 5 e 6 semanas depois do tratamento. Resposta clínica: Thongprasom <i>et al.</i> (de 0 a 5). Sintomatologia: EVA..	Melhora significativa dos escores clínicos e sintomas do grupo 1 em comparação ao grupo 2 (p=0,002).	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Sonthalia & Singal (2012) Índia	ECR duplo- cego	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): clobetasol 0,05% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas. Grupo 2 (n = 20): tacrolimo 0,1% pomada, 2x ao dia, por 8 semanas. Ambos: bochecho de clorexidina 0,12%, 3x ao dia.	Avaliação: 2, 4 e 8 semanas (final) e em 12 semanas depois do tratamento. Escore clínico: "Net Clínic Score" (NCS), proposta por Piboonniyom <i>et al.</i> Sintomatologia: muito boa; boa; média e pobre.	Na semana 2, 4, 8 e 12, escore clínico médio diminuiu em comparação com o baseline e significativo (p<0,05) para ambos os grupos, sem diferença entre eles.	Grupo 1: sensação de queimação (n=3), desenvolvimento de candidíase (n=4). Grupo 2: sensação de queimação (n=3).

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
Malik <i>et al.</i> (2012)	Estudo prospectivo	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	(N = 20). “Wash-out”: 2 semanas antes do estudo. Tacrolimo 0,1% orabase, 3x ao dia, até a remissão das lesões.	Pontuação clínica medida através de Kaliakatsou <i>et al.</i> Avaliação: a cada 15 dias. Sintomatologia: EVA.	Tratamento: 30 a 183 dias. 20 pacientes tiveram redução da pontuação clínica e no EVA ($p < 0,05$).	Sensação de queimação transitória.
Corrocher <i>et al.</i> (2008) Itália	ECR duplo-cego	Todos os tipos de LPB. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 16): tacrolimo 0,1% pomada, 2ml (equivalente a 0,2mg de tacrolimo), 4x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 16): clobetasol 0,05% pomada, 2ml (equivalente a 1 mg de clobetasol), 4x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: escore de Corrocher <i>et al.</i> (de 0 a 3) antes do tratamento, 4 semanas (final) e 6 semanas após o início do tratamento. Sintomatologia: escore de 0 a 3 (ausente, leve, moderado e severo).	Grupos 1 e 2: melhora dos escores clínicos e da sintomatologia ao final do tratamento; grupo 1 com maior redução ($p < 0,05$). 6 semanas do tratamento: escores clínicos e de sensação de queimação aumentaram no grupo 2 ($p < 0,05$).	Grupo 1: (56,3%) sensação de queimação durante os primeiros 2 dias de tratamento. Grupo 2: sem efeitos relatados.

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Radfar <i>et al.</i> (2008) EUA	ECR duplo-cego	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 15): tacrolimo 0,1% pomada, 4x ao dia por 2 semanas, 3x ao dia por 2 semanas, 2x ao dia por 1 semana e 1x ao dia por 1 semana. Grupo 2 (n = 14): clobetasol 0,05% pomada, 4x ao dia por 2 semanas, 3x ao dia por 2 semanas, 2x ao dia por 1 semana e 1x ao dia por 1 semana. Nistatina solução oral adicionada para ambos os grupos (1x ao dia).	Avaliação: 3 momentos (inicial, 2 semanas e 6 semanas) do tamanho da lesão (resposta clínica) e sintomatologia: EVA.	Grupo 1 e 2: diminuição significativa do EVA e tamanho da lesão ao longo do tempo de tratamento, quando comparados os tempos entre si e com baseline, mas sem diferença entre os grupos.	Nenhum efeito adverso foi relatado.
Azizi & Lawaf (2007) Irã	ECR	LPB erosivo/atrófico. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 30): triancinolona orabase, 4x ao dia, por 4 semanas. Grupo 2 (n = 30): tacrolimo 0,1% tópico pomada, 4x ao dia, por 4 semanas.	Avaliação: após 4 semanas de tratamento. Resposta clínica: Thongprasom <i>et al.</i> (de 0 a 5). Sintomatologia: EVA.	Ambos os grupos: redução significativa da dor ao final do tratamento ($p < 0,05$), mas sem diferença entre eles. Não foi observada redução significativa do escore clínico ($p > 0,05$).	Nenhum efeito adverso foi relatado.

<i>Estudo/País</i>	<i>Tipo de estudo</i>	<i>Tipo de líquen plano avaliado/ Forma de diagnóstico</i>	<i>Grupos/ N amostral/ Esquema de administração</i>	<i>Método de avaliação/ Desfechos avaliados</i>	<i>Resultados principais</i>	<i>Efeitos adversos</i>
Lozada-Nur & Sroussi (2006) EUA	Estudo prospectivo	LPB sintomático e lesão liquenoide. Exame clínico e histopatológico.	Líquen plano bucal (n = 7); lesão liquenoide (n = 3). Todos os pacientes: 100 mg de fluconazol, 1 semana antes do estudo; tacrolimo 0,1% orabase 3x ao dia, por 2 semanas, com avaliação após o tratamento em 2 semanas.	Avaliação clínica e fotografias: 7, 14, 21 e 28 dias. Sintomatologia: "escala analógica visual da dor", variando de 1 (sem dor) a 5 (dor intensa). Medição da lesão no início e final do tratamento (dia 14). Resposta clínica: completa, parcial e nenhuma.	Redução significativa das lesões e da dor em todos os pacientes, durante o tratamento e após o tratamento, em 2 semanas (p=0,001).	Sensação de queimação e dor de cabeça.
Laeijendecker <i>et al.</i> (2006) Holanda	ECR	LPB sintomático. Exame clínico e histopatológico.	Grupo 1 (n = 20): tacrolimo 0,1% pomada, 4x ao dia, por 6 semanas. Grupo 2 (n = 20): triancionolona acetonida 0,1% em hipomelose 20% pasta, 4x ao dia, por 6 semanas.	Avaliação clínica: após 6 semanas de tratamento. Acompanhamento: 3 meses. Severidade da lesão avaliada como: pior, inalterada, melhora ou cicatrizada. Aumento menor de 30% na extensão e severidade foi classificado como inalterado e um aumento maior de 30% foi considerado como melhora.	Após 6 semanas de tratamento, o grupo 1 apresentou melhora clínica significativa maior que o grupo 2 (p=0,007). Ambos os grupos apresentaram recorrência acima de 70%, entre 3 a 9 semanas após o tratamento.	Irritação temporária com sensação de queimação e ardor no local. Não houve diferença estatística entre os grupos. Grupo 1: (40%). Grupo 2: (15%).

*ECR: Ensaio Clínico Randomizado; LPB: Líquen Plano Bucal; EVA: Escala Visual Analógica.

JUSTIFICATIVA

Tratar de forma eficaz as lesões de líquen plano bucal, principalmente as formas erosivas/ulceradas, têm sido um desafio (CHAMANI *et al.*, 2015). Embora a primeira escolha de tratamento sejam os esteroides tópicos, dentre eles o propionato de clobetasol 0,05%, uma grande variedade das lesões não responde a esta terapia, apontando para a necessidade de outras abordagens terapêuticas (SURESH *et al.*, 2016; OBERTI *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2021).

Uma vez que o tacrolimo e o clobetasol em formulação orabase ainda não foram comparados, esta tese teve como objetivo principal avaliar a eficácia do tacrolimo 0,1% e do propionato de clobetasol 0,05% no tratamento de lesões sintomáticas de líquen plano bucal, por meio de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Paralelamente, buscou-se aprofundar o entendimento da etiopatogenia e diagnóstico diferencial do líquen plano bucal, contribuindo para uma melhor compreensão e manejo da doença. Foram resumidas e exploradas as características demográficas, microscópicas e imunológicas, bem como as respostas terapêuticas relacionadas à estomatite ulcerativa crônica, uma condição clinicamente e histologicamente semelhante ao líquen plano bucal. Adicionalmente, foram reunidas e sintetizadas evidências científicas sobre a relação entre alterações hormonais sexuais em mulheres na menopausa e a etiopatogenia do líquen plano bucal.

OBJETIVOS

GERAL

O objetivo principal desta tese foi comparar a eficácia do tacrolimo 0,1% e do propionato de clobetasol 0,05%, ambos em formulação orabase, para o tratamento de lesões sintomáticas de líquen plano bucal, através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Adicionalmente, esta tese propôs aprimorar o conhecimento da etiopatogenia e diagnósticos diferenciais referentes ao líquen plano bucal.

ESPECÍFICOS

- Comparar a eficácia do tacrolimo 0,1% orabase e do propionato de clobetasol 0,05% orabase na remissão clínica e sintomatológica das lesões sintomáticas do líquen plano bucal;
- Comparar o impacto dos tratamentos com tacrolimo 0,1% orabase e com propionato de clobetasol 0,05% orabase na qualidade de vida relacionada com a saúde bucal e nos níveis de ansiedade dos participantes;
- Comparar a satisfação dos participantes e a incidência de efeitos adversos aos tratamentos com tacrolimo 0,1% orabase e propionato de clobetasol 0,05% orabase;
- Resumir as características demográficas, microscópicas e imunológicas, bem como respostas terapêuticas referentes à estomatite ulcerativa crônica;
- Reunir e sintetizar evidências científicas sobre a relação entre as alterações hormonais sexuais em mulheres na menopausa e a etiopatogenia do líquen plano bucal.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Para alcançar os objetivos, a condução desse trabalho ocorreu em três etapas principais, que são apresentadas no formato de três artigos. Para cada etapa e para cada objetivo a ser alcançado, utilizou-se um conjunto de metodologias experimentais específicas. A estrutura do trabalho, com os artigos, seus objetivos e métodos, está sintetizada a seguir (Figura 7).

Estudos	Objetivos	Questão de pesquisa	Objeto de estudo	Metodologia
Artigo 1 (*)	Resumir as características clínicas, demográficas, microscópicas, imunológicas e terapêuticas da estomatite ulcerativa crônica.	Quais são as características clínicas, demográficas, microscópicas, imunológicas, bem como a resposta terapêutica da estomatite ulcerativa crônica?	1. Relatos de casos. 2. Série de casos. 3. Série de casos e relatos de casos combinados com revisões e estudos observacionais.	Revisão sistemática (PRISMA-ScR). Pesquisa teórica qualitativa.
Artigo 2 (**)	Sintetizar evidências científicas sobre a relação entre as alterações hormonais sexuais e a etiopatogenia do LPB.	Qual a relação entre as alterações hormonais sexuais de mulheres na menopausa e a etiopatogenia do LPB?	1. Estudos <i>in vitro</i> , em humanos ou animais. 2. Estudos experimentais ou observacionais. 3. Revisões de literatura.	Revisão narrativa. Pesquisa teórica qualitativa.
Artigo 3 (***)	Comparar a eficácia do tacrolimo 0,1% e do propionato de clobetasol 0,05%, ambos em orabase, para o tratamento do LPB, através de um ECR duplo-cego.	Qual tratamento é mais eficaz na remissão clínica e sintomatológica no tratamento do LPB, tacrolimo 0,1% orabase ou propionato de clobetasol 0,05% orabase?	1. Indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB sintomático, de acordo com a AAPOM. 2. Sintomatologia mensurada pela EVA de no mínimo 3.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, de acordo com as recomendações do grupo CONSORT.

Figura 7. Estrutura da tese. * Artigo publicado. ** Artigo submetido. *** Artigo que será submetido.

REFERÊNCIAS

ABBATE, G. et al. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. **Acta Otorhinolaryngologica Italica**, v. 26, n. 1, p. 47, 2006.

ADAMO, D. et al. Anxiety and depression in keratotic oral lichen planus: a multicentric study from the SIPMO. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, n. 6, p. 3057-3069, 2023.

AGHA-HOSSEINI, F.; HAFEZI MOTLAGH, K. The correlation between human papillomavirus and oral lichen planus: A systematic review of the literature. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 11, n. 8, p. e960, 2023.

AGHA-HOSSEINI, F.; MOOSAVI, M. S.; BAHRAMI, H. A Systematic Review of Interleukin-17 in Oral Lichen Planus: From Etiopathogenesis to Treatment. **Clinical Medicine Research**, v. 21, n. 201-215.

AGHBARI, S. M. H. et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. **Oral Oncology**, v. 68, p. 92-102, 2017.

AHMED, I. et al. Frequency of oral lichen planus in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. **Journal of Pakistan Association of Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 30-34, 2017.

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

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

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

ALRASHDAN, S. et al. Immune-mediated oral mucosal pathology: a comprehensive review and update for clinicians. Part I. **Italian Journal of Dermatology and Venereology**, v 158, n. 5, p. 408-418, 2023.

AOKI, V. et al. Imunofluorescência direta e indireta. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 490-500, 2010.

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.

ARIAS-SANTIAGO, S. et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. **The American Journal of Medicine**, v. 124, n. 6, p. 543-548, 2011a.

ARIAS-SANTIAGO, S. et al. Lipid levels in patients with lichen planus: a case-control study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 12, p. 1398-1401, 2011b.

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

ASHRAF, S. et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 49, n. 10, p. 969-976, 2020.

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

BACCAGLINI, L. et al. Urban legends series: lichen planus. **Oral Diseases**, v. 19, n. 2, p. 128-143, 2013.

BARBA-MONTERO, C. et al. Lichenoid areas may arise in early stages of proliferative verrucous leukoplakia: A long-term study of 34 patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 51, n. 6, p. 573-581, 2022.

BARNES, L. et al. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. **Geneva: World Health Organization**, v. 309, 2005.

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

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

BENDAS, E. R. et al. Hydroxychloroquine niosomes: a new trend in topical management of oral lichen planus. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 458, n. 2, p. 287-295, 2013.

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

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

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

BOTARI, C. M. E. et al. Oral chronic graft-versus-host disease: analysis of dendritic cells subpopulations. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, p. 632-637, 2014.

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

CALENIC, B. et al. Role of p53-mediated apoptotic pathway in oral lichen planus: relationship among pro-apoptotic, anti-apoptotic, and keratinocytic markers. **J Oral Maxillofac Surg Med Pathol**, v. 26, p. 221–227, 2014.

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

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

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

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

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

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

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

CHAUHAN, P. et al. A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1% and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus, **Dermatologic Therapy**, v. 31, n. 1, p. e12563, 2018.

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

CHIANG, C. P. et al. Oral lichen planus—differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 117, n. 9, p. 756-765, 2018.

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

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

COTTONI, F. et al. Lichen planus associated with anti-liver-kidney microsome-positive chronic active hepatitis and hyperthyroidism. **Archives of Dermatology**, v. 127, n. 11, p. 1730-1731, 1991.

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

DA SILVA, A. T.; REZENDE, S. E. Lesões potencialmente malignas da cavidade oral: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Cabeça e Pescoço**, v.45, nº 2, p. 67-71, 2016.

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

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

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

DE LANNA, C. A. et al. Oral Lichen Planus and Oral Squamous Cell Carcinoma share key oncogenic signatures. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 20645, 2022.

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

DE PORRAS-CARRIQUE, T. et al. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, 2022.

DE PORRAS-CARRIQUE, T.; RAMOS-GARCÍA, P.; GONZÁLEZ-MOLES, MÁ. Hypertension in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, 2023.

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

DENG, X. et al. Updates on immunological mechanistic insights and targeting of the oral lichen planus microenvironment. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p.1023213, 2023.

DIDONA, D.; HERTL, M. Detection of anti-desmoglein antibodies in oral lichen planus: What do we know so far. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1001970, 2022.

DREIHER, J.; SHAPIRO, J.; COHEN, A. D. Lichen planus and dyslipidaemia: a case–control study. **British Journal of Dermatology**, v. 161, n. 3, p. 626-629, 2009.

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

EL-HOWATI, A. et al. Immune mechanisms in oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 29, n. 4, p.1400-1415, 2023.

ELMETS, C. A. et al. Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 2, p. 432–470, 2021.

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

EPSTEIN, J. B. et al. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. **Canadian Family Physician**, v. 54, n. 6, p. 870-875, 2008.

ERIBE, E. R. K.; OLSEN, I. Leptotrichia species in human infections II. **Journal of Oral Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 1368848, 2017.

ERTUGRUL, A. S. et al. Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. **International Journal of Oral Science**, v. 5, n. 2, p. 92-97, 2013.

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.

FELLER, L.; KHAMMISSA, R. A. G; LEMMER, J. Is chronic ulcerative stomatitis a variant of lichen planus, or a distinct disease?. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, n. 10, p. 859-863, 2017.

FERRISSE, T. M. et al. The role of CD68+ and CD163+ macrophages in immunopathogenesis of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. **Immunobiology**, v. 226, n. 3, p. 152072, 2021.

FILIPOVICH, A. H. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host disease. **Best Practice & Research Clinical Haematology**, v. 21, n. 2, p. 251-257, 2008.

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

FLESKENS, S.; SLOOTWEG, P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. **Head & Neck Oncology**, v. 1, n. 1, p. 11, 2009.

FORTUNA, G.; ARIA, M.; SCHIAVO, J. H. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, p. 1523-1537, 2017.

GARCÍA-POLA, M. et al. Bidirectional Association between Lichen Planus and Hepatitis C—An Update Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 18, p. 5777, 2023.

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

GEORGAKOPOULOU, E. A. et al. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. **BioMed Research International**, v. 2012, 2012.

GERVAZIO, T. C. et al. Risk of oral cancer in patients with Graft-versus-Host disease: a systematic review and meta-analysis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, 2022.]

GHOLIZADEH, N. et al. Saliva Levels of Adrenergic Receptors in Relation to Psychological Factors in Patients with Oral Lichen Planus. **Chinese Journal of Dental Research**, v. 26, n. 3, 2023.

GIULIANI, M. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 25, n. 3, p. 693-709, 2019.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 106, p. 104688, 2020.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 96, p. 121-130, 2019.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 27, n. 4, p. 813-828, 2021a.

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

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; DE PORRAS-CARRIQUE, T.; RAMOS-GARCÍA, P. Association of oral lichen planus with hepatic disorders and hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analysis. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 28, n. 3, p. e229, 2023.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; RAMOS-GARCÍA, P. An Evidence-Based Update on the Potential for Malignancy of Oral Lichen Planus and Related Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cancers**, v. 16, n. 3, p. 608, 2024.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A.; RAMOS-GARCÍA, P. Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence?. **Oral Diseases**, v. 29, n. 7, p. 2624-2637, 2023.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. A scoping review on gaps in the diagnostic criteria for proliferative verrucous leukoplakia: A conceptual proposal and diagnostic evidence-based criteria. **Cancers**, v. 13, n. 15, p. 3669, 2021b.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A. et al. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1908-1918, 2021c.

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

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

GOUNDEN, V.; SOLDIN, S. J. Tacrolimus Measurement: Building a Better Immunoassay. **Clinical Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 575-576, 2014.

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

GRUDEN POKUPEC, J. S.; GRUDEN, V.; GRUDEN JR, V. Lichen ruber planus as a psychiatric problem. **Psychiatria Danubina**, v. 21, n. 4, p. 514-516, 2009.

GUJJAR, P. et al. Recent update on treatment modalities of oral lichen planus-a review. **IJSS Case Reports & Reviews**, v. 2, n. 4, p. 40–44, 2015.

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

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

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

HALONEN, M.; SIPONEN, M. Lichenoid lesions of the upper labial mucosa: a systematic review and a report of a new case with extensive follow-up. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 81, n. 1, p. 29-39, 2023.

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

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

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

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**, v. 13, n. 5, p. 466-470, 2003.

HÜBNER, F.; LANGAN, E. A.; RECKE, A. Lichen planus pemphigoides: from lichenoid inflammation to autoantibody-mediated blistering. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1389, 2019.

IMANGULI, M. M. et al. Oral graft-versus-host disease. **Oral Diseases**, v. 14, n. 5, p. 396-412, 2008.

IOCCA, O. et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head & Neck**, v. 42, n. 3, p. 539-555, 2020.

ISLAM, M. N. et al. Chronic ulcerative stomatitis: diagnostic and management challenges—four new cases and review of literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 104, n. 2, p. 194-203, 2007.

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

ISSA, Y. et al. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 98, n. 5, p. 553-565, 2004.

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

JAGASIA, M. H. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 3, p. 389-401. e1, 2015.

JAREMKO, W. M. et al. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 22, n. 2, p. 215-220, 1990.

JOKINEN, J. et al. Celiac sprue in patients with chronic oral mucosal symptoms. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 26, n. 1, p. 23-26, 1998.

JOSEFOWICZ, S. Z.; LU, L. F.; RUDENSKY, A. Y. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. **Annal Review of Immunology**, v. 30, p. 531–564, 2012.

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

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

KINI, R. et al. Therapeutic management of oral lichen planus: A review for the clinicians. **World Journal of Dentistry**, v. 2, n. 3, p. 249-53, 2011.

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

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

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

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

LAGE, D. et al. Perforin and granzyme b expression in oral and cutaneous lichen planus - a comparative study. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 38, n. 12, p. 973-978, 2011.

LAM, M. et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Dermatology**, v. 157, n. 5, p. 549-558, 2021.

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

LEONG, X. Y. et al Comparative Efficacy and Safety of Interventions for the Treatment of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 8, p. 2763, 2023.

LIAKOPOULOU, A.; RALLIS, E. Bullous lichen planus—a review. **Journal of Dermatological Case Reports**, v. 11, n. 1, p. 1, 2017.

LIU, C. et al. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 116, n. 5, p. 584-590, 2013.

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

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

LODI, G.; PELLICANO, R.; CARROZZO, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 16, n. 7, p. 601-612, 2010.

LOEB, I. DAELEMANS, A.; ANDRÉ, J. Lichen plan buccal érosif et onguent de tacrolimus. **Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale**, v. 106, n. 4, p. 255-256, 2005.

LOPEZ JORNET, P.; AZNAR-CAYUELA, C. Efficacy of topical chamomile management vs. placebo in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 30, n. 10, p. 1783-1786, 2016.

LÓPEZ-JORNET, P.; PARRA-PEREZ, F.; PONS-FUSTER, A. Association of autoimmune diseases with oral lichen planus: a cross-sectional, clinical study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 28, n. 7, p. 895-899, 2014.

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

LUNDSTRÖM, I. M. C. Incidence of diabetes mellitus in patients with oral lichen planus. **International Journal of Oral Surgery**, v. 12, n. 3, p. 147-152, 1983.

MAHDI, K. A. Comparative Effect of Topical Tacrolimus and Topical Isotretinoin in Patients with Oral Lichen Planus. **Indian Journal of Public Health Research & Development**, v. 10, n. 2, p. 1-7, 2019.

MAHON-SMITH, A. et al. Patient experience of lichen planus: a qualitative exploration of signs, symptoms, and health-related quality of life impacts. **Dermatology and Therapy**, v. 13, n. 9, p. 2001-2017, 2023.

MALIK, S. et al. Topical Tacrolimus vs Topical Triamcinolone equally effective in the Treatment of Oral Lichen Planus. **PJMHS**, v. 15, n. 7, p. 1500-1502, 2021.

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

MANCHANDA, Y. et al. Oral Lichen Planus: An Updated Review of Etiopathogenesis, Clinical Presentation, and Management. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 15, n. 1, p. 08-23, 2024.

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

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

MCPARLAND, H.; WARNAKULASURIYA, S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n. 2, p. 229-235, 2021.

MEHDIPOUR, M. et al. Prevalence of Candida species in erosive oral lichen planus. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 4, n. 1, p. 14, 2010.

MELLO, F. W. et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 47, n. 7, p. 633-640, 2018.

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

MOK, S. F. et al. The oral microbiome community variations associated with normal, potentially malignant disorders and malignant lesions of the oral cavity. **The Malaysian Journal of Pathology**, v. 39, n. 1, p. 1-15, 2017.

MONTAGUE, L. J. et al. Direct immunofluorescence testing results in cases of premalignant and malignant oral lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 119, p. 675–683, 2015.

MORAVVEJ, H. et al. Association of Helicobacter pylori with lichen planus. **Indian Journal of Dermatology**, v. 52, n. 3, p. 138, 2007.

MORO, J. S. et al. Oral and oropharyngeal cancer: epidemiology and survival analysis. **Einstein (São Paulo)**, v. 16, n. 2, 2018.

MUCIDA, D. et al. Retinoic acid can directly promote TGF-beta-mediated Foxp3(+) treg cell conversion of naive T cells. **Immunity**, v. 30, n. 4, p. 471–482, 2009.

MÜLLER, S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. **Modern Pathology**, v. 30, p. S54-S67, 2017.

NEGI, D. et al. Assessment of Interleukin-18 gene polymorphism and serum levels in oral lichen planus in an Indian population. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 48, n. 3, p. 244-250, 2019.

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

NUNES, G. P. et al. Does oral lichen planus aggravate the state of periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Investigations**, v. 26, n. 4, p. 3357-3371, 2022.

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

ODELL, E. et al. Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1947-1976, 2021.

OLIVEIRA, V. S. D. **Carreadores lipídicos nanoestruturados de óleo de andiroba (carapa guianensis aublet) contendo tacrolimus para tratamento da psoríase**. Tese (Doutorado em Nanotecnologia Farmacêutica) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

ORMEROD, A. D. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? **British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 4, p. 701-705, 2005.

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

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

PARODI, A. et al. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 6, p. 974-978, 1990.

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

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

PAYERAS, M. R. et al. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 9, p. 1057-1069, 2013.

PEDRAÇA, E. S. et al. Systemic non-steroidal immunomodulators for oral lichen planus treatment—a scoping review. **Clinical Oral Investigations**, v. 27, p. 7091–7114, 2023.

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

PIDALA, J. et al. Biologic markers of chronic GVHD. **Bone Marrow Transplantation**, v. 49, n. 3, p. 324-331, 2014.

PINA, G. et al. Efficacy of propolis on the denture stomatitis treatment in older adults: A multicentric randomized trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 20, 2017.

PINTO, J. et al. Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Comparison with Topical Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, Retinoids and Placebo in Oral Lichen Planus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 2, p. 389-40, 2023.

POLIZZI, A. et al. Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: A randomized clinical trial. **Oral Diseases**, v. 29, n. 2, p. 755-763, 2023.

QUEIROZ, S. I. M. L. et al. Clinical and histopathological evaluation and habits associated with the onset of oral leukoplakia and erythroplakia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 50, n. 2, p. 144-149, 2014.

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

RAD, M. et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 107, n. 6, p. 796-800, 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.

RAMESHKUMAR, A. et al. Oral mucocutaneous lesions—a comparative clinicopathological and immunofluorescence study. **Journal of International Oral Health: JIOH**, v. 7, n. 3, p. 59, 2015.

RAMOS-GARCÍA, P. et al. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1896-1907, 2021.

RASUL, T. F. et al. Gold Dental Implant-Induced Oral Lichen Planus. **Cureus**, v. 14, n. 22, 2022.

REDDY, R. et al. Chronic ulcerative stomatitis: a lichenoid or vesiculobullous disease?. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 128, n. 1, p. e84, 2019.

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

REVANAPPA, M. M. et al. Evaluation of efficacy of tacrolimus 0.1% in Orabase and triamcinolone acetonide 0.1% in Orabase in the management of symptomatic oral lichen planus randomized single blind control study. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 24, n. 4, p. 269-273, 2012.

RIVAS-TOLOSA, N. et al. Antimalarial drugs for the treatment of oral erosive lichen planus. **Dermatology**, v. 232, n. 1, p. 86-90, 2016.

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

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

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

SANDHU, S. et al. Oral lichen planus: comparative efficacy and treatment costs—a systematic review. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, p. 161, 2022.

SANO, S. M. et al. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 13, n. 5, p. 287, 2008.

SCHMIDT, T. et al. TH1/TH17 cell recognition of desmoglein 3 and bullous pemphigoid antigen 180 in patients with lichen planus. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 2, p. 669-672, 2018.

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

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

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

SHICHINOHE, R. et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n. 1, p. 66-68, 2006.

SHIMADA, K. et al. Phenotypic alteration of basal cells in oral lichen planus; switching keratin 19 and desmoglein 1 expression. **Journal of Oral Science**, v. 60, n. 4, p. 507-513, 2018.

SHIVANANDAPPA, S. G. et al. Candida in oral lichen planus. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 24, n. 3, p. 16, 2012.

SHULMAN, H. M. et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. The 2014 Pathology Working Group Report. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v. 21, n. 4, p. 589-603, 2015.

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

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

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

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

SPIRITO, F. et al. Oral lichen planus in children: A systematic review. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, p. 25938-25938, 2024.

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

SU, Z. et al. Efficacy and safety of topical Administration of Tacrolimus in Oral lichen planus: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 51, n. 1, p. 63-73, 2022.

SUGANYA, G. et al. Survivin expression in oral lichen planus: role in malignant transformation. **Journal of Oral Maxillofacial Pathology**, v. 20, p. 234–248, 2016.

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

SUGERMAN, P. B.; SATTERWHITE, K.; BIGBY, M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. **British Journal of Dermatology**, v. 142, n. 3, p. 449-456, 2000.

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

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

TAMPA, M. et al. Markers of oral lichen planus malignant transformation. **Disease Markers**, p. 1959506, 2018.

TAO, X. A. et al. FOXP3 T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity. **Oral Diseases**, v. 16, n. 1, p. 76–82, 2010.

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

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

THORNHILL, M. H. et al. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 95, n. 3, p. 291-299, 2003.

TORRENTE CASTELLS, E. et al. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 15, n. 5, p. 685-690, 2010.

TORTI, D. C.; JORIZZO, J. L.; MCCARTY, M. A. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. **Archives of Dermatology**, v. 143, n. 4, p. 511-515, 2007.

TOVARU, S. et al. Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 18, n. 2, p. e201, 2013.

TZIOTZIOS, C. et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: clinical overview and molecular basis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 5, p. 789-804, 2008.

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

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

VILLA, A.; GOHEL, A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. **Journal of Applied Oral Science**, v. 22, n. 6, p. 473-476, 2014.

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.

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

WANG, Y. et al. A study of association between oral lichen planus and immune balance of Th1/Th2 cells. **Inflammation**, v. 38, n.1874–1889, 2015.

WARNAKULASURIYA, S. et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral Diseases**, v. 27, n. 8, p. 1862-1880, 2021.

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

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

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

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

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

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

ZHAO, Z. Z. et al. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 31, n. 4, p. 189–95, 2002.

ZHAO, Z. Z. et al. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 7, n. 4, p. 246-251, 2001.

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

CAPÍTULO 1

Este capítulo tem como objetivo fornecer uma análise abrangente e atualizada das características clínicas, demográficas, microscópicas, imunológicas e respostas terapêuticas da estomatite ulcerativa crônica, entidade que é diagnóstico diferencial do líquen plano bucal. Para atingir esse objetivo, foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)”. Os critérios de inclusão foram artigos ou resumos que relatassem pelo menos um caso com diagnóstico final da estomatite ulcerativa crônica. Ao sintetizar as evidências disponíveis, fornecemos uma revisão das principais características da estomatite ulcerativa crônica, identificando possíveis lacunas na literatura e orientando pesquisas futuras e profissionais da assistência para estabelecer o diagnóstico diferencial desta entidade com o líquen plano bucal. O artigo foi publicado na revista *Journal of Oral Pathology & Medicine*, qualis A1 na área da odontologia, fator de impacto 3.5.

CAPÍTULO 2

Até o momento, a etiologia do líquen plano bucal permanece incerta. Porém, estudos epidemiológicos apontam que esta entidade é mais prevalente em mulheres de meia-idade. Foi realizada uma revisão narrativa abrangente da literatura, objetivando sintetizar evidências científicas sobre a relação entre mudanças hormonais sexuais em mulheres e a etiopatogênese do líquen plano bucal. A diminuição de estrogênio e progesterona, que ocorre durante a menopausa, pode causar atrofia da mucosa bucal e afetar as respostas imunes, afetando as células T regulatórias, que contribuem para a progressão do líquen plano bucal. Essa relação e demais fatores apontados nesta revisão podem nortear futuras pesquisas para evidenciar se a terapia de reposição hormonal impacta na resposta ao tratamento do líquen plano bucal. Este artigo foi submetido e está em análise na revista *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, qualis B2 na área da odontologia, fator de impacto 1.8.

CAPÍTULO 3

A dificuldade em identificar os fatores etiológicos e estabelecer o diagnóstico diferencial do líquen plano bucal impacta no manejo terapêutico, podendo ser um desafio tratar as lesões sintomáticas. Este capítulo tem como objetivo relatar uma pesquisa que comparou a eficácia do tacrolimo 0,1% e do propionato de clobetasol 0,05%, ambos em orabase, para tratar o líquen plano bucal sintomático. Foi feito um estudo piloto, randomizado e controlado, conduzido em 21 pacientes com líquen plano bucal sintomático. Os pacientes foram examinados quanto aos escores de sinais, sintomas, qualidade de vida, ansiedade e satisfação com o tratamento. Os dois protocolos testados foram eficazes ao longo de um acompanhamento de três meses, sendo que o tacrolimo orabase pode ser uma alternativa promissora no tratamento de lesões refratárias. Este artigo está formatado com as normas da revista *Clinical Oral Investigations*, qualis A1 na área da odontologia, fator de impacto 3.4.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O líquen plano bucal (LPB) é uma condição crônica de origem autoimune, cuja etiologia permanece incerta. Os pacientes enfrentam desafios significativos, pois as lesões podem ser persistentes e não têm cura. Embora haja períodos de remissão, as lesões podem ser extremamente dolorosas, afetando negativamente a saúde física, qualidade de vida e o bem-estar emocional dos pacientes. Além disso, o LPB é considerado uma desordem potencialmente maligna, exigindo monitoramento contínuo e conscientização sobre o risco de câncer. No entanto, a incerteza na etiopatogenia e os desafios no diagnóstico complicam o planejamento de medidas preventivas e terapêuticas eficazes. Mudanças nos critérios clínicos e histopatológicos e diferentes terminologias têm sido sugeridas periodicamente, o que também, muitas vezes, pode atrapalhar na decisão diagnóstica e terapêutica.

Um dos objetivos desta tese foi fornecer uma análise abrangente e atualizada da estomatite ulcerativa crônica (CUS), uma condição rara, frequentemente subdiagnosticada, caracterizada por lesões ulceradas e erosivas muito semelhantes clinicamente às lesões de LPB, portanto um diagnóstico diferencial difícil de ser estabelecido. No entanto, apesar da semelhança clínica e histológica, as duas condições respondem de forma diferente às opções terapêuticas. Portanto, aumentar o conhecimento sobre a CUS é fundamental para fomentar formas de estabelecer o diagnóstico diferencial entre as condições. Foi possível concluir que a CUS afeta principalmente mulheres de meia-idade e pode causar lesões tanto na boca quanto na pele, com achados clínicos e microscópicos semelhantes ao LPB erosivo. A exploração do padrão de imunofluorescência ainda é necessária para estabelecer correlações clinicopatológicas e, como a CUS não responde aos corticosteroides, a hidroxicloroquina tem se mostrado a escolha de tratamento ideal. Entretanto, devido ao custo elevado da imunofluorescência direta, muitos casos de CUS são tratados como lesões refratárias de LPB, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil e ainda não há evidências suficientes na literatura para determinar se a CUS é uma entidade distinta ou uma variante do LPB.

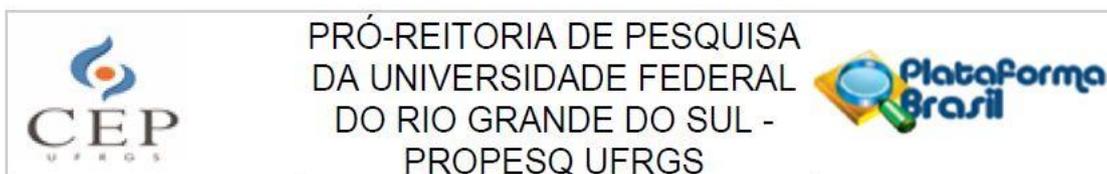
Devido à maior prevalência do LPB em mulheres de meia-idade, esta tese procurou investigar a relação entre mudanças hormonais sexuais em mulheres, especialmente durante a menopausa, e a etiopatogênese desta condição. Embora as

flutuações do estrogênio possam regular a resposta imune desequilibrada, seu papel específico no tratamento do LPB não está claro. Pesquisas adicionais são necessárias, especialmente comparando as manifestações clínicas do LPB em mulheres que iniciam terapia de reposição hormonal com aquelas que não recebem essa terapia. Essa análise pode contribuir para esclarecer se a terapia de reposição hormonal influencia as características e a gravidade das lesões.

Apesar dos esteroides tópicos serem a primeira escolha de tratamento para as lesões sintomáticas de LPB, muitas lesões são refratárias e não respondem da forma esperada. Além disso, as formulações utilizadas, seja em forma de enxaguante bucal ou pomadas, podem ter custos elevados, exigindo alternativas mais acessíveis economicamente. Nesse contexto, esta tese buscou inovar, realizando um ensaio clínico randomizado para comparar o propionato de clobetasol e o tacrolimo em formulações orabase, que ao permanecerem por mais tempo em contato com a mucosa bucal devido à sua mucoadesividade, podem ser opções mais acessíveis em termos de custo e tempo de uso. Observamos que ambas as formulações são promissoras, mas o clobetasol se mostrou mais viável em termos de eficácia e custo quando comparado ao tacrolimo. Porém, é importante destacar que esses achados devem ser interpretados com cautela, devido ao número pequeno da amostra desse ensaio. Devido à realização deste estudo durante a pandemia de COVID-19, enfrentamos desafios na captação de pacientes, possivelmente devido à prevalência do LPB em pessoas de idade mais avançada, o que pode ter gerado receios em relação à participação na pesquisa.

Para pesquisas futuras, estudos que utilizem análises moleculares, explorando a assinatura de expressões gênicas do LPB, podem ter o potencial não apenas de aprofundar nossa compreensão da etiopatogênese da doença, mas também de orientar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e prognósticas mais precisas. Além disso, a realização de estudos multicêntricos, para comparar diferentes opções farmacológicas no tratamento do LPB sintomático, pode oferecer resultados mais robustos e generalizáveis, devido ao maior tamanho da amostra e ao acompanhamento prolongado, permitindo uma avaliação mais abrangente da eficácia e segurança dos tratamentos em diferentes contextos clínicos.

ANEXO 1 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética (UFRGS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DO TACROLIMO 0,1% ORABASE VS. PROPIONATO DE CLOBETASOL 0,05% ORABASE NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO BUCAL EM UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Fernanda Visioli

Área Temática:

Versão: 2

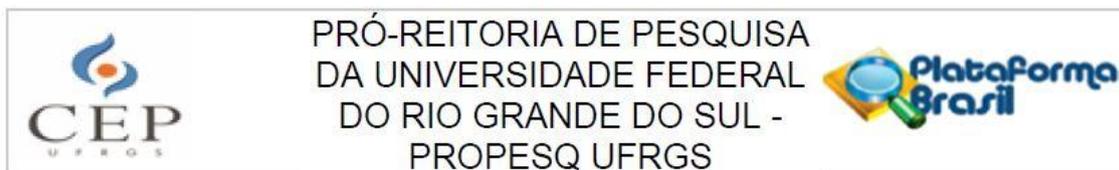
CAAE: 47604921.4.3001.5347

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.155.669



Continuação do Parecer: 5.155.669

código do participante.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

- Questionário sobre Efeitos Adversos (ANEXO 7) Excluir "nome completo". Já há espaço para inserção do código do participante.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

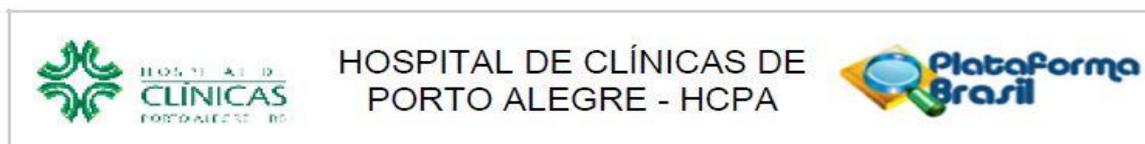
- Como serão realizadas fotografias das lesões e posterior publicação, solicita-se a inclusão de um Termo de Autorização para Uso de Imagens.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

ANEXO 2 – Parecer de aprovação do Comitê de Ética (HCPA)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DO TACROLIMO 0,1% ORABASE VS. PROPIONATO DE CLOBETASOL 0,05% ORABASE NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO BUCAL EM UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Fernanda Visioli

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47604921.4.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Solicitação Divulgação / recrutamento

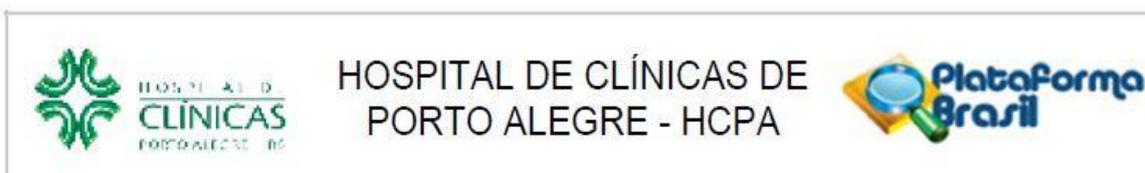
Justificativa: Carta de encaminhamento de Divulgação/Recrutamento ao CEP/HCPA

Data do Envio: 11/05/2023

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.078.208



Continuação do Parecer: 6.078.208

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 24 de Maio de 2023

Assinado por:
Têmis Maria Félix
(Coordenador(a))