



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

MANUEL ALEXANDER JARA ESPEJO

LÍQUEN PLANO ORAL
REVISÃO DE LITERATURA

Piracicaba

2020

MANUEL ALEXANDER JARA ESPEJO

Líquen Plano Oral
Revisão De Literatura

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia, da Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Vargas

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO MANUEL
ALEXANDER JARA ESPEJO E
ORIENTADA PELO PROF. DR. PABLO
VARGAS.

Piracicaba

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

J28L Jara Espejo, Manuel Alexander, 1987-
Líquen plano oral : revisão de literatura / Manuel Alexander Jara Espejo. –
Piracicaba, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Pablo Agustin Vargas.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Líquen plano bucal. 2. Diagnóstico bucal. I. Vargas, Pablo Agustin, 1973-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III.
Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Lichen planus, oral

Diagnosis, oral

Área de concentração: Estomatologia

Titulação: Especialista

Data de entrega do trabalho definitivo: 18-09-2020

DEDICATÓRIA

A Deus, por ter me guiado e cuidado durante estes anos e por ser o meu apoio em cada momento da minha vida.

À minha família, em especial aos meus pais Martha e Manuel, pelo seu amor e apoio constante em todas as minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Campinas representada na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. Marcelo Knobel.

À Faculdade De Odontologia De Piracicaba na pessoa do Diretor Prof. Dr. Francisco Haiter Neto e seu Diretor Associado, Prof. Dr. Flávio Henrique Baggio Aguiar

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes.

Ao meu supervisor Prof. Dr. Pablo Agustin Varga, pela orientação.

Aos professores do Programa de Especialização em Patologia Oral da FOP/UNICAMP, Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva e o Prof. Dr. Márcio Ajudarte Lopes, pelos ensinamentos e apoio constante.

RESUMO

O líquen plano é uma doença autoimune que pode apresentar manifestações clínicas em diversos locais (pele e mucosas); interessantemente, em muitos casos a forma oral, denominada líquen plano oral (LPO), representa a única manifestação da doença. Embora as características clínicas da doença sejam muito representativas, recomenda-se que o diagnóstico final seja feito a través de um estudo histopatológico. Considerando a ausência de correlação entre os achados clínicos e histopatológicos das lesões, o objetivo do presente estudo foi, a través de uma revisão da literatura, analisar e discutir as características clínicas e patológicas do LPO e a sua correlação com o correto diagnóstico das lesões por parte do cirurgião dentista. Opções de tratamento e potenciais marcadores moleculares do LPO são também abordados.

Palavras-chave: líquen plano oral, critérios diagnósticos, reações liquenoides

ABSTRACT

Lichen planus is an autoimmune disease that can present clinical manifestations in several places (skin and mucous membranes); interestingly, in many cases the oral form, called oral lichen planus (OLP), represents the only manifestation of the disease. Although the clinical characteristics of the disease are very representative, it is recommended that the final diagnosis be made through a histopathological study. Considering the lack of correlation between the clinical and histopathological findings of the lesions, the objective of the present study was, through a literature review, to analyze and discuss the clinical and pathological characteristics of OLP and its correlation with the correct diagnosis of the lesions. injuries by the dentist. Treatment options and potential molecular markers for OLP are also addressed.

Keywords: oral lichen planus, diagnostic criteria, lichenoid reactions

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. PROPOSIÇÃO	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Etiologia e fatores de risco do Líquen Plano	
3.2 Epidemiologia do Líquen plano	
3.3 Tipos de Líquen plano	
3.3.1 Líquen plano cutâneo	
3.3.2 Líquen plano das mucosas	
3.4. Líquen plano Oral (LPO)	
3.5 Características histológicas do LPO	
3.6 Autoanticorpos em pacientes com LPO	
3.7 Marcadores moleculares do LPO	
3.8 Potencial de malignização do LPO	
3.9 Tratamento	
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS	18
ANEXOS	21

1. Introdução

O líquen plano (LP) é uma doença autoimune crônica, mediada por células T (Chituri, 2004), caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas, variando desde condições restritas a uma localização (mucosa oral, coro cabeludo, unhas) até manifestações inflamatórias mucocutâneas em múltiplos locais, incluindo pele, mucosa oral, região anogenital, ouvido externo, conjuntiva e o esôfago (Dalirsani et al., 2011; Rogers and Eisen, 2003; Bagan et al., 2004). As lesões orais normalmente precedem as lesões cutâneas (LPC), e em muitos casos permanecem como as únicas manifestações da doença.

A variante oral da doença, Líquen Plano Oral (LPO), é caracterizada por períodos de recidiva e remissão (Scully et al., 1998; Eisen et al., 2005; Lodi et al., 2005), e diferente da apresentação cutânea, as lesões orais são normalmente crônicas, sem remissão e representam fontes de morbidade (Parashar, 2011).

A prevalência mundial estimada da doença em adultos é de aproximadamente 2% (McCartan and Healy, 2008). Além disso, o LPO tende a ser mais crônico do que a manifestação cutânea e é mais comum em mulheres em relação aos homens, sendo a idade média de início acima dos 40 anos.

Em até 35% dos casos o LPO é a única manifestação da doença, sendo quase sempre bilateral ou multifocal (Schlosser, 2010). Os locais mais afetados na cavidade oral são a mucosa jugal, língua e gengiva, seguidos da mucosa labial e o vermelhão do lábio inferior. Outros locais, como o assoalho bucal, lábio superior e palato são menos afetados. Aproximadamente 10 % dos pacientes apresentam comprometimento exclusivo da gengiva; porém, LPO limitado a um local é pouco comum (Eisen, 2002).

Shklar (1972) (Shklar, 1972), foi o primeiro em descrever as três principais características histopatológica do LPO: hiperqueratose, degeneração liquefativa da camada basal (degeneração hidrópica) e infiltrado inflamatório denso de linfócitos T em forma de banda. Estas características são típicas, mas não específicas do LPO, já que outras condições como reações liquenóides a medicamentos ou amalgama também podem apresentar estes aspectos histopatológicos (Bernarder et al., 2007).

A característica histopatológica está intimamente associada ao local da biópsia (áreas hipertróficas, atróficas ou ulceradas). Uma característica da lesão é a presença de numerosos corpúsculos colides na interface do epitélio com o tecido conjuntivo (Interface

dermatitis), conhecidos como corpos citoides, corpos apoptóticos ou corpos de Civatte (Van der Meij et al, 1999). Adjacente as células basais, o infiltrado inflamatório observado tende a ser superficial e não comumente observada inflamação perineural.

2. Proposição

O objetivo do presente trabalho analisar e discutir as características clínicas e patológicas do Líquen plano oral.

3. Revisão da literatura

3.1. Etiologia e fatores de risco do LP

A patogênese do LP não é totalmente compreendida. É considerada uma doença caracterizada por uma reação inflamatória crônica dos tecidos mediada por células T; no desenvolvimento da doença, tem sido propostos mecanismos dependentes de antígenos específicos e não específicos (Roopashree et al., 2010). Dentro dos mecanismos antígeno-específico estão inclusos a apresentação de antígenos pelos queratinócitos basais seguido da ativação de células tipo CD4⁺, o qual deriva finalmente numa reação citotóxica que ataca a camada basal da epiderme (Roopashree et al., 2010). Mecanismos antígeno-inespecíficos incluem liberação de mediadores pro-inflamatórios e proteases por parte dos mastócitos, e hiperatividade de metaloproteinases da matriz em lesões de LP; finalmente, é produzida uma infiltração de células T na lâmina própria, seguida de uma alteração da membrana basal e apoptose dos queratinócitos (Roopashree et al., 2010).

Outros múltiplos fatores têm sido identificados como elementos que contribuem ao surgimento e exacerbação do LP. Por exemplo, o estresse representa o fator principal na exacerbação de quadros agudos de LPO (Eisen, 2003). Manifestações agudas do LP, assim como da forma cutânea da doença, tem sido também associadas ao trauma mecânico (*fenômeno de Koebner*). Outros possíveis fatores associados são o acúmulo de placa dentaria, procedimentos odontológicas traumatizantes, calor e irritantes do cigarro (Holmstrup et al., 1990; Scully et al., 1998)

3.2. Epidemiologia do Líquen plano

A prevalência mundial estimada do LP varia entre 0.22% e 5% (Shiohara and Kano, 2008). Alguns fatores influenciando a discrepância destes estimados pode ser a ausência de critérios diagnósticos claros, as diferentes manifestações clínicas da

doença e uma metodologia de coleta de dados pouco uniforme. O grupo etário mais afetado é composto de adultos de ambos sexos; porém, certa predileção pelos sexo feminino tem sido reportada numa razão de 2:1 (Eisen, 2002).

Embora considerada uma doença rara durante a infância, alguns estudos tem mostrado que a prevalência mulher:homem do LP na infância varia dependendo da população estudada, sendo de 1:2, nos Estados Unidos (Walton et al., 2010), 1:1.5 em na Índia (Sharma et al., 1999, Chatterjee et al., 2012), 1:25 no Iran (Bakthiari et al., 2017) e 1.2:1 no México (Luis-Montoya et al., 2005).

3.3. Tipos clínicos do Líquen plano

3.3.1. Líquen plano cutâneo (LPC)

O LPC tem diferentes subtipos cuja classificação se baseia na morfologia das lesões e o local acometido (Tabela 1).

Baseados na morfologia das lesões, o LPC apresenta os tipos papular ou clássico, hipertrófico, vesiculo-bulhoso, actínico, anular, atrófica, linear, folicular, pigmentoso e pigmentoso invertido.

O LPC clássico se manifesta como uma lesão papular, plana, pequena e de coloração vermelho/arroxada. As lesões podem também ter um fino recobrimento aderido transparente. Apresenta normalmente finas estrias brancas que se entrelaçam, denominadas "estrias de Wickham" (Gorouhi et al., 2009).

A variante hipertrófica do LPC é caracterizada pela presença de placas acinzentadas vermelho-amarreadas ou roxas, associadas a prurido intenso. As áreas mais afetadas são a região anterior das pernas e as junções interfalângicas segundo um padrão de distribuição simétrico. Em alguns casos, pápulas poligonais podem ser observadas ao redor das lesões (Welsh et al., 2006).

A variante actínica do LPC é uma forma rara de expressão da doença, caracterizada por placas numulares (padrão semelhante a moedas) com um halo hipopigmentado ao redor de um centro hiperpigmentado. Populações afro-americanas, indianas e do leste asiático são mais frequentemente afetadas (Santos-Juanes et al., 2010, Dekio et al., 2010).

O LPC anular é uma variante rara que afeta principalmente a genitália masculina

(glande e eixo peniano) e também a axila, virilha e extremidades (Reich et al., 2004). Pode se apresentar associada a prurido, mas quando acometendo só a área genital tende a ser assintomático (Badri et al., 2011).

Já o LPC tipo atrófico representa o desfecho clínico dos tipos anular ou hipertrófico associado a lesões atróficas (Morales-Callaghan et al., 2005). O diagnóstico pode se ver difícil a menos que lesões tipo clássico estejam presentes em outras partes do corpo. Uma das causas para o desenvolvimento de este tipo de lesões é o uso prolongado de corticosteroides potentes.

Populações da Índia ou apresentado pele escura tendem a ser acometidos pelo LPC tipo pigmentado. As lesões são por natureza bilaterais e envolvem áreas frequentemente expostas ao sol (Kanwar et al., 2003). Ao contrário, LPC tipo pigmentado invertido tem sido reportado em indivíduos asiáticos de pele clara, acometendo principalmente área de flexuras cutâneas (Ohshima et al., 2012; Gaertner and Elstein, 2012).

Tabela 1 Locais mais comumente afetados por LP baseado no subtipo clínico*

LICHEN PLANO CUTÂNEO	
Subtipo	Local mais afetado
Actínico	Áreas expostas ao sol como o rosto, pescoço e mãos.
Anular	Genitália masculina (pênis, escroto), axilas, virilhas.
Atrófico	Poco específico, especialmente membros inferiores.
Erosivo	Plantas dos pés
Folicular	Coro cabeludo
Hipertrófico	Setor anterior dos membros, cotovelos e junções interfalângicas
Pigmentado	Áreas expostas ao sol como o rosto, pescoço e mãos.
Pigmentado invertido	Flexuras cutâneas
LÍQUEN PLANO MUCOSO	
Oral	
Reticular	Mucosa jugal. Superfície dorsal e lateral da língua. Lábios e gengiva
Atrófico	Gengiva aderida
Hipertrófico	Mucosa jugal
Erosivo	Mucosa jugal. Superfície dorsal e lateral da língua.
Bolhoso	Superfície posterior e inferior da mucosa jugal.
Placa	Dorso de língua e mucosa jugal.
Vulvovaginal	Clitóris, lábios menores e maiores, vagina
Esofágico	Esôfago proximal e distal. Esôfago distal, alta probabilidade de acometimento em outras mucosas.

*Modificado de Gorouhi et al., 2014

3.3.2. Líquen plano mucoso (LPM)

O LPM pode comumente afetar a mucosa oral, mas também pode afetar a mucosa da região vulvo-vaginal. Raramente as mucosas do esôfago, laringe e conjuntiva são afetadas (Eisen, 1999).

Sendo o objetivo do nosso trabalho, em diante diversos aspectos do Líquen plano oral (LPO) serão descritos.

3.4. Líquen plano Oral

A prevalência mundial do LPO é estimada em aproximadamente de 1%; neste estudo, dos 25 países estudados, Brasil mostrou a mais alta prevalência com 6.04%, enquanto a Índia mostrou a prevalência mais baixa em 0.02% (Li et al., 2020). A doença tende a se manifestar como crônica, afetando predominantemente mulheres na faixa etária dos 60 anos. LPO em crianças é raro (Olson et al., 2016). Acredita-se que o viés pelo sexo feminino pode estar relacionando à flutuação dos níveis hormonais nas mulheres, especialmente durante a menstruação e a menopausa (Li et al., 2020).

As regiões orais mais frequentemente acometidas pela doença incluem a mucosa jugal, língua e gengiva, seguidas pela mucosa labial inferior. Lesões no palato, assoalho bucal e lábio superior são pouco comuns. Aproximadamente 10% dos pacientes com LPO são afetados unicamente na gengiva (descrita frequentemente como gengivite descamativa); porém, lesões restritas a uma única região oral são infrequentes (Eisen, 2002). A apresentação clínica do LPO foi inicialmente classificada em seis variantes: reticular, papilar, placa, atrófica, erosiva e bolhosa (Andreasen, 1968). Posteriormente, Eisen propôs uma classificação simplificada, a qual inclui as variantes reticular, eritematosa e erosiva (Eisen, 2002).

A variante reticular do LPO é a forma mais comum da doença, diagnosticada normalmente em exames de rotina, e, semelhante à forma clássica do LPC, apresenta finas estrias brancas que se entrelaçam, denominadas "estrias de Wickham". As lesões tendem a ter períodos de remissão/exacerbação; usualmente são assintomáticas, bilaterais e acometem a mucosa jugal (Eisen, 2002.). As lesões tendem a remitir espontaneamente e não precisam de tratamento.

A forma eritematosa do LPO se apresenta como áreas de atrofia nas mucosas, usualmente acompanhadas de lesões reticulares. Diferente da forma reticular, a forma

eritematosa usualmente é sintomática. Os pacientes acometidos referem sensação de dor, queimação e ardência.

A forma erosiva do LPO se manifesta como áreas de ulceração crônicas das mucosas, acompanhadas de sintomatologia intensa por parte dos pacientes. Dor e diminuição da qualidade de vida dos pacientes durante os períodos de exacerbação das lesões são achados frequentes. Tyldesley descreveu as lesões erosivas como: 1) menores, quando são pouco profundas, representam 65% dos casos, 2) maiores, afetam principalmente idosos, e se caracterizam por serem lesões profundas e extensas, associadas a uma intensa sintomatologia (Tyldesley 1992).

É importante salientar que as três formas do LPO podem coexistir, por tanto a classificação se baseia na forma predominante. Além disso, a presença de mais de uma forma do LPO contribui na diferenciação do LPO de outras lesões com aspectos clínicos parecidos como o pênfigo e penfigoide das mucosas. A presença das estriações brancas, características do LPO, ajudam no diagnóstico diferencial.

Além das lesões intraorais, pacientes com LPO tendem a desenvolver lesões na pele e outras mucosas. Aproximadamente 15% dos casos apresenta acometimento cutâneo, sendo os locais mais comuns os membros superiores, pernas e peito. As lesões se apresentam como pápulas poligonais, planas, de cor eritematosa ou violácea cobertas por uma fina rede linhas (estrias de Wickhman) (Eisen, 1999). A sintomatologia associada às lesões cutâneas inclui coceira e prurido.

A tabela 2 contém os critérios diagnósticos para líquen plano oral da OMS com as modificações propostas por Van der Meij and van der Waal em 2003 (Van der Meij EH and Van der Waal, 2003).

Tabela 2 Proposta de um conjunto de critérios diagnósticos da OMS modificados para líquen plano oral e lesões liquenóides orais (LLO)

Critérios clínicos
<p>A. Presença de lesões bilaterais, mais o menos simétricas.</p> <p>B. Presença de uma rede, tipo renda, de linhas branco-acinzentadas levemente elevadas (padrão reticular).</p> <p>C. Lesões erosivas, atróficas, bolhosas e tipo placa são aceitas apenas como subtipo na presença de lesões reticulares em outros locais da mucosa oral. Em todas as outras lesões que se assemelham ao LPO, mas que não cumpram os critérios acima mencionados, o termo “clínicamente compatível com” deve</p>

ser utilizado.	
Critérios histopatológicos	
<p>A. Presença de uma zona bem definida, tipo banda, de infiltração celular confinada à parte superficial do tecido conjuntivo, formada principalmente por linfócitos.</p> <p>B. Sinais de degeneração por liquefação da camada de células basais.</p> <p>C. Ausência de displasia epitelial.</p> <p>Quando as características histológicas forem menos óbvias, o termo “histopatologicamente compatível com” deve ser utilizado</p>	
Diagnóstico final de LPO ou LLO	
Para alcançar o diagnóstico final devem ser considerados tanto critérios clínicos quanto histopatológicos.	
LPO	O diagnóstico de LPO necessita do cumprimento de todos os critérios clínicos e histopatológicos.
LLO	O termo LLO será utilizado segundo as seguintes condições: <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinicamente típico de LPO, mas histopatologicamente apenas “compatível com” LPO. 2. Histopatologicamente típico de LPO, mas clinicamente apenas “compatível com” LPO. 3. Clinicamente “compatível com” LPO e histopatologicamente “compatível com” LPO.

3.5. Características histopatológicas do Líquen plano oral

Enquanto que o diagnóstico do LPO comumente está baseado nos achados clínicos por parte do cirurgião dentista durante o exame intraoral, é importante considerar a descrição histopatológica das lesões após uma biopsia incisional como um elemento que pode contribuir para um diagnóstico mais preciso, por exemplo em situações em que há suspeita de malignidade ou outras doenças autoimunes.

O LPO se caracteriza histologicamente pela degeneração da camada basal epitelial, infiltrado inflamatório intenso de linfócitos T em forma de banda, queratinócitos apoptóticos (corpos de Civatte), hiperqueratose focal e acantose irregular (Scully et al., 1998). Células plasmáticas no tecido conjuntivo (dentro do infiltrado inflamatório) podem ser observadas em 60% dos casos (Anitua and Alkhraisat, 2019).

Outras condições podem apresentar um padrão histológico semelhante ao do LPO, por exemplo reações liquenoides, lúpus eritematoso, leucoplasia e leucoplasia

verrucosa proliferativa (LVP). Nos estágios iniciais, os achados histopatológicos da LVP podem facilmente ser confundida com LPO, porém, a LVP exibe frequentemente graus variáveis de atrofia epitelial e características de malignidade (Lodi et al., 2005).

A seleção do local da biópsia representa um fator importante a ser considerado, já que biópsias em áreas ulceradas perdem muitas das marcas histopatológicas da doença (Muller, 2011). De fato, tem sido reportado que aproximadamente 50% dos casos de LPO perdem correlação clinico-patológica (Van der Meij and Van der Waal, 2003).

3.6. Autoanticorpos em pacientes com LPO

Um estudo realizado em 320 pacientes diagnosticados com LPO avaliou a presença de autoanticorpos séricos. Soro específico antinuclear (ANA), antimúsculo liso (SMA), antimitocondrial (AMA), contra célula parietal gástrica (GPCA), tireoglobulina (TGA) e autoanticorpos microssomais tireoidianos foram encontrados em 28.1%, 8.4%, 1.6%, 26.3%, 21.3%, and 24.4% dos 320 pacientes analisados, respectivamente (Chang et al., 2009). Além disso, o GPCA, TGA e TMA séricos são detectados em 39,6%, 46,4% e 45,1% dos pacientes com a LPO forma erosiva, respectivamente, mostrando que a presença de anticorpos é alta em paciente com LPO e se correlaciona com a severidade das lesões. Outros estudos têm mostrado alta incidência de anticorpos séricos contra células basais em 54 % de 63 pacientes analisados (Lin et al., 1992). A infecção por Hepatite C parece estar relacionada com a prevalência de anticorpos ante epiteliais no soro de pacientes com LPO; 57% dos pacientes HCV apresentam concentrações significante destes anticorpos, enquanto nenhum dos pacientes HCV negativos mostrou esse padrão (Carrozo et al., 199). A alta prevalência de anticorpos antidesmogleina em pacientes com LPO tem sido reportada (Lukac et al., 2006).

A relevância da identificação de anticorpos em concentrações anormais em pacientes com LPO radica no fato de que essas moléculas estão associadas à patogênese da doença. Por exemplo, anticorpos contra célula parietal gástrica destroem a camada parietal responsável pela produção de ácido clorídrico (HCl) e fator intrínseco (Hartl et al., 1968). A vitamina B12 necessita se ligar ao fator intrínseco para depois ser absorvida pelo íleo; na ausência das células parietais gástricas esta reação não acontece levando à deficiência sistêmica da vitamina B12 ou anemia perniciosa em

pacientes com LPO (Chang et al., 2015). Além disso, a falta de HCl pode resultar em má absorção de ferro, deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro (Wu et al., 2014).

3.7. Marcadores moleculares do LPO

Nos últimos anos, múltiplos estudos tem começado a descrever os mecanismos moleculares que governam a patogênese do LPO. Com o intuito de elucidar o potencial de malignização do LPO, o gene p53 tem sido estudado devido á associação da inativação do gene p53 e a progressão de diversos tipos de câncer (Meek, 2004). No caso do LPO, a expressão do p53 em amostras de LPO tem sido sugerida como um indicador de potencial carcinogênico. A comparação da marcação imuno-histoquímica do p53 e o seu efetor p21 WAF1 entre o LPO e outras condições inflamatórias orais mostrou uma expressão significativamente maior no LPO, sugerindo que a alta expressão do p53 no LPO não é dependente unicamente da resposta inflamatória (Safadi et al., 2010).

A marcação Ki67, indicadora de proliferação celular, tem sido descrita em um estudo que mostram queratinócitos e linfócitos no LPO expressam mais Ki67 quando comparados com amostras de hiperplasia inflamatória, mas a expressão foi mais baixa quando comparada coma do carcinoma espinocelular oral (Hadzi-Mihailovic et al., 2012).

A expressão de moléculas de adesão celular também tem sido estudada como marcadores do LPO. Expressão da CK-19 nos queratinócitos do LPO não tem mostrado ser mais prevalente no LPO em nenhuma das camadas epiteliais (Lindberg et al., 1989); porém, alguns autores consideram a expressão do CK-19 como marcador de lesões de alto risco (Nie et al., 2002).

A Ciclooxigenase-2 (COX2) é uma enzima que ativa processos mediados por prostaglandinas após a produção de IL-1. Aumento da expressão da COX2 tem sido descrita como um marcador de malignidade no SCCO (Danielsson et al., 2012).

O gene BCL2, associados com a entrada das células na via do apoptose, mostrou ter maior atividade no LPO (Martinelli et al., 2019). Um estudo que comparou a expressão dos genes TP53 e BCL2 no LPO oral mostrou que o sistema TP53 promove principalmente um estado hiperproliferativo pela parada do ciclo celular das

células epiteliais da OLP para reparar o DNA danificado nem a apoptose, e que a ação anti-apoptótica do BCL-2 não é importante nesta doença (Leyva-Huerta et al., 2012). Porém, ainda existe controversa sobre o papel destas proteínas no desenvolvimento da doença (Tanda et al., 2000; Bascones et al., 2005). Biomarcadores do LPO associados à via do apoptose são divididos em dois grupos (Tampa et al., 2018). O primeiro grupo, denominado intrínseco, é ativado em frente a estímulos como hipóxia ou radicais livres. Isto leva ao aumento da permeabilidade das paredes mitocôndrias produzindo a liberação de moléculas pro-apoptose, como citocromo C fator indutor de apoptose (AIF), da mitocôndria para o citoplasma da célula. O citocromo c ativa a procaspase 9, resultando na formação do apoptossomo (Elmore, 2007). A segunda via, denominada extrínseca, baseia-se na ligação de proteínas receptoras transmembrana aos seus alvos, os quais são principalmente fatores de necrose tumoral (TNFs). The ligação em cadeia de diversos fatores adicionais, como a procaspase 8, leva à formação do complexo de sinalização da morte celular e a subsequente ativação da caspase 8 (D'Arcy, 2019). O ponto final das vias intrínseca e extrínseca é a ativação das caspases, levando à destruição celular (Elmore, 2007; Tampa et al., 2018).

3.8. Potencial de malignização do LPO

Um aspecto ainda pouco esclarecido sobre o LPO é o seu potencial de malignização. O primeiro reporte de malignização do LPO foi feito em 1910 (Hallopeu et al., 1910). Landini et al. analisaram a taxa de malignização do LPO entre os anos 1914 e 2012, mostrando uma variação entre 0 e 10% (Landini et al., 2014). Uma meta-análise recente mostrou que 1.1% das lesões de LPO progridem para carcinoma espinocelular oral, sendo a incidência alta em indivíduos fumantes e consumidores de álcool, e aqueles infectados pelo vírus da hepatite C (Aghbari et al., 2017). A forma do LPO com mais probabilidade de transformação maligna foi a LPO erosivo (Mignogna et al., 2001; Kaplan, 1991), com maior frequência em lesões acometendo língua (Bombeccari et al., 2011). Tem sido mostrado que em média, leva 5,5 anos para que as lesões de LPO se transformem em um OSCC; além disso, os pacientes com OSCC desenvolvidos em lesões pré-existentes de LPO apresentam uma taxa maior de recorrência do tumor em comparação com aqueles com OSCC primário (Muñoz et al. 2007).

A malignização de lesões de LPO tem sido associada a proliferação excessiva das

células epiteliais da camada basal devido a sinais moleculares produzidas e liberadas no infiltrado inflamatório subjacente, levando a uma ativação de vias de sinalização molecular que favorecem o desenvolvimento do tumor (Liu et al., 2010; Tampa et al., 2018)

3.9. Tratamento do LPO

Ainda existe controversa em relação à gestão e tratamento das lesões do LPO. Por exemplo, a realização de biopsias para o diagnostica não é uniformemente utilizada nos serviços de atendimento oral. A decisão cabe ao estamotologista, quem decide, baseada na inspeção clínica, sobre a necessidade da realização da biopsia. Na presença de áreas endurecidas à palpação é sempre recomendada a indicação de biopsia incisional para descartar processos malignos. Nos estágios mais agudos, o LPO compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes; nesse sentido, o principal objetivo das opções de tratamento deve ser a redução da inflamação para permitir o reparo tissular, com o objetivo secundário de aliviar os sintomas já que não existe terapia curativa para o LPO. Lesões sintomáticas e ulcerativas devem ser abordadas rapidamente até a sua resolução clínica; o acompanhamento dos pacientes é indicado ao longo prazo (Eisen, 2005). Inicialmente, a terapia tópica é indicada, sendo a terapia sistêmica indicada só nos casos mais severos ou recorrentes.

Terapia tópica

Corticosteroides tópicos representam a primeira opção de tratamento do LPO (Carbone et al., 2003; Carrozzo et al., 2019). Entre os medicamentos indicados, corticosteroides tópicos de mediana ou alta potência, como o propionato de clobetasol, fluocinonida, gel de betametaosona ou triamcinolona acetonide 0.1% (Davari et al., 2014, Carrozzo et al., 2019). O cirurgião dentista deve instruir aos pacientes para que eles sequem a área afetada antes da aplicação e aplicar o gel usando a ponta do dedo ou cotonetes de algodão; os pacientes devem evitar comer ou beber pelo menos 30 minutos após a aplicação. A duração da terapia deve ser entre 2-4 semanas até que os resultados sejam obtidos (Eisen et al., 2005). É importante considerar o surgimento de candidíases associada a tratamento com corticosteroide ao logo prazo. Nestes casos medicamento antifúngico deve ser administrado aos pacientes por pelo menos duas semanas para controlar a infecção por cândida (Alrashdan et al., 2016).

Uma segunda linha de tratamento, em caso de ineficácia ou intolerância da terapia com corticosteroides tópicos, é representada pelos inibidores tópicos da calcineurina *tracolumus* e *pimecrolimus*. A eficácia destes compostos tem sido demonstrada (Samycia and Lin, 2012), o que pode contribuir à difusão do seu uso. A aplicação do medicamento é semelhante à dos corticosteroides.

Terapia sistêmica

O uso sistêmico de corticosteroides deve ser entendido como uma opção de resolução no curto prazo limitada a quadros clínicos agudos, à exacerbação da doença ou a uma piora do quadro inicial. A terapia sistêmica também é indicada quando existe uma propagação das lesões a outras mucosas como a digestiva ou genital (Carbone et al., 2003). Normalmente, prednisona é usada numa dose de 40-80 mg uma vez por dia ou 1mg/kg/dia. No entanto, as recorrências são comuns e, portanto, os corticosteróides sistêmicos não representam uma opção terapêutica adequada nas lesões crônicas de líquen plano oral (Lozada et al., 1984) devido ao seu perfil de toxicidade associado à terapia a longo prazo.

4. Discussão

O líquen plano oral continua sendo uma doença que apresenta um quadro clínico bem caracterizado, mas cuja etiologia ainda é controversa entre os pesquisadores e clínicos. Assim, recomenda-se que o diagnóstico final seja feito a traves de um estudo histopatológico. As recomendações da OMS em relação aos critérios diagnósticos clínicos e histológicos respondem à necessidade de uma homogeneização de como são abordados os casos. Na presente revisão, nós abordamos aspectos já descritos sobre o LPO, como as suas características clinicas e histopatológicas e opções de tratamento, mas também exploramos a implementação recente de novas abordagens para o estudo da doença, principalmente as de natureza molecular e o uso de tecnologias de análise do genoma inteiro.

Uma das características do LPO é a sua diversa expressão clínica. Nessa linha, Eisen propôs em 2003 uma classificação simplificada do LPO em três categorias denominadas reticular, eritematosa e erosiva (Eisen, 2003). Porém, é claro que estas formam coexistem e, portanto, o cirurgião dentista deve estar preparado para identificá-las.

Um aspecto já descrito é a pouca correlação entre o diagnóstico clínico e o os achados

histopatológicos. Ao redor do 50% dos casos teve concordância entre os achados clínicos e histopatológicos, mostrando a falta de consenso no diagnóstico clínico do LPO (Van der Meij EH and Van der Waa, 2003). A concordância se faz importante quando são consideradas doenças que clinicamente soa semelhante ao quadro do LPO, como as reações liquenoides, pênfigo e penfigoide das mucosas (Olson et al., 2016).

A recente atenção que tem recebido o aspecto molecular do LPO se correlaciona com a etiologia ainda controversa da doença. Diferentes moléculas envolvidas em processos biológicos como o ciclo celular, reparo do DNA, proliferação celular, adesão, apoptose, entre outros, refletem claramente o atual interesse que na doença e ausência de um conhecimento sobre os mecanismos que guiam o seu surgimento e progressão (Sagari et al., 2016). Recentemente tem sido explorado o potencial da aplicação de novas tecnologias para o diagnóstico e tratamento do LPO. Ainda é incipiente o perfil molecular da doença, por tanto, se fazem necessários maiores esforços orientados a uma melhor caracterização da doença. Dois recentes estudos têm aplicado tecnologias de sequenciamento do genoma inteiro (NGS) para identificar regiões potencialmente associadas com a doença e o seu potencial de malignização. Estes estudos aplicam abordagens comparativas com outras doenças, como o CEC oral, ou perfis microbiológicos, como o microbioma oral, para entender o LPO como uma doença de natureza sistêmica (Yang et al., 2017). A identificação de potenciais marcadores moleculares que possam guiar o diagnóstico e tratamento dos pacientes acometidos pela doença vai contribuir significativamente à melhoria da qualidade de vida deles.

O atendimento oportuno por parte do especialista em Estomatologia é essencial para a correta resolução dos casos. Além disso, os pacientes devem ser constantemente orientados enquanto a condutas que vão ajudá-los, por exemplo:

- É importante manter hábitos de higiene oral rigorosos, especialmente paciente com formas mais agressivas da doença, como a variante erosiva do LPO.
- Os pacientes devem evitar alimentos salgados, azedos, picantes, assim como esforço extremo e falta de sono.
- Recomendar hábitos de vida saudáveis, como a prática regular de atividades esportivas.
- Acompanhamento de outras doenças que podem coexistir como a diabetes mellitus

e doença renal.

- Pacientes com formas menos agressivas da doença ou com quadros clínicos estáveis, devem ser acompanhadas e o tratamento medicamentoso deve ser evitado.
- Evitar condutas de risco que possam levar à malignização das lesões, como o consumo de bebidas alcoólicas e hábito de fumar/mastigar tabaco.
- Controles periódicos (3-6 meses) devem ser indicados, mesmo se o paciente se encontra assintomático.

5. Conclusão

Como doença, o Líquen plano oral pode acometer diferentes estruturas cutâneas e mucosas, e representa uma condição que requer acompanhamento ao longo prazo por parte do profissional da saúde. Como descrito, a falta de consenso em relação à etiologia da doença, assim como a existência de condições com quadros clínicos e histopatológicos semelhantes, fazem urgente uma padronização dos critérios diagnósticos. Além disso, uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares responsáveis pelo surgimento, progressão e potencial malignização do LPO se faz necessário. O recente surgimento de tecnologias biológicas abre um leque de possibilidades para o estudo dos mecanismos moleculares que guiam o surgimento e progressão da doença. Todo o conhecimento gerado deve estar orientado à melhoria da qualidade de vida dos pacientes, tendo em consideração que nos quadros agudos e de maior exacerbação, um comprometimento da saúde física e psicológica pode se apresentar.

REFERÊNCIAS*

- Chitturi RT (2014) Oral Lichen Planus: A Review of Etiopathogenesis, Clinical, Histological and Treatment Aspects. *JBR J. Interdiscip. Med. Dent. Sci.* 02, 142
- Dalirsani Z, Delavarian Z, Javadzade-Bolouri A & Hashemi P (2011) Psychiatric Comorbidity and Pharmacotherapy in Patients with Oral Lichen Planus. In *Psychiatric Disorders - Worldwide Advances InTech*.
- Rogers RS & Eisen D (2003) Erosive oral lichen planus with genital lesions: The vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol. Clin.* 21, 91-8.
- Bagan JV, Eisen D, Scully C. The diagnosis and management of oral lichen planus: a consensus approach. *Oral Biosci Med* 2004;1:21-7.
- Eisen D, Carrozzo M, Bagan JV, Thongprasom K (2005) Number V. Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis.* 6, 338-349.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB & Thongprasom K (2005) Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 100, 40–51.
- Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S & Wray D (1998) Update On Oral Lichen Planus: Etiopathogenesis and Management. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 9, 86–122.
- Parashar P (2011) Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 44:89–107
- McCartan BE & Healy CM (2008) The reported prevalence of oral lichenplanus: a review and critique. *J. Oral Pathol. Med.* 37, 447–453.
- Schlosser BJ (2010) Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol. Ther.* 23, 251–267.
- Eisen D (2002) The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46, 207–214.
- Andreasen JO (1968) Oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 25, 31–42.
- Eisen D (2003) The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol. Clin.* 21, 79–89.
- Edwards PC & Kelsch R (2002) Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J. Can. Dent. Assoc.*

* De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos em conformidade com o Pubmed

Olson MA, Rogers RS 3rd, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016 Jul-Aug;34(4):495-504.

Shklar G (1972) Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 33, 376–388.

Bernardes VDF, Garcia BG, Souto GR, Novaes-Junior JB, Aguiar MCF de & Mesquita RA (2007) Lesão liquenóide oral relacionada ao amálgama. *An. Bras. Dermatol.* 82, 549–552.

Van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Wal JE, de Jong WF & van der Waal I (1999) Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J. oral Pathol. Med. Off. Publ. Int. Assoc. Oral Pathol. Am. Acad. Oral Pathol.* 28, 274-277.

Müller S (2011) Oral Manifestations of Dermatologic Disease: A Focus on Lichenoid Lesions. *Head Neck Pathol.* 5, 36–40.

Van der Meij EH & Van der Waal I (2003) Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J. Oral Pathol. Med.* 32, 507-512

Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med.* 2010 Nov;39(10):729-34.

Holmstrup P, Schiotz AW, Hyug D, Westergaard W. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69:585-90.

Li C, Tang X, Zheng X, et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(2):172–181. doi:10.1001/jamadermatol.2019.3797

Tyldesley WR. Lesiones orales en las enfermedades de la piel. En: Tyldesley WR. Atlas de enfermedades orofaciales. Madrid: Avances, 1992: 34-41.

Singh, P., Grover, J., Byatnal, A. A., Guddattu, V., Radhakrishnan, R., & Solomon, M. C. (2017). Elucidating the role of Cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of oral lichen planus—an immunohistochemical study with supportive histochemical analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(5), 381-386.

Martinelli, S., Albuquerque, G., & Silva, L. (2019). Effect of EDTAC and citric acid on dentinal walls. *Odontostomatología*, 21(34), 6-15.

Leyva-Huerta, E. R., Ledesma-Montes, C., Rojo-Botello, R. E., & Vega-Memije, E. (2012). P53 and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 17(5), e745.

- Tanda, N., Mori, S., Saito, K., Ikawa, K., & Sakamoto, S. (2000). Expression of apoptotic signaling proteins in leukoplakia and oral lichen planus: quantitative and topographical studies. *Journal of oral pathology & medicine*, 29(8), 385-393.
- Bascones, C., Gonzalez-Moles, M. A., Esparza, G., Bravo, M., Acevedo, A., Gil-Montoya, J. A., & Bascones, A. (2005). Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus: hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. *Archives of oral biology*, 50(10), 873-881.
- Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431-436.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):164-78
- Anitua, E., Piñas, L., & Alkhraisat, M. H. (2019). Histopathological features of oral lichen planus and its response to corticosteroid therapy: A retrospective study. *Medicine*, 98(51).
- Meek, D. W. (2004). The p53 response to DNA damage. *DNA repair*, 3(8-9), 1049-1056.
- Safadi RA, Al Jaber SZ, Hammad HM, Hamasha AA. Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral mucositis. An immunohistochemical study. *Arch Oral Biol.* 2010;55(6):454-461.
- Hadzi-Mihailovic M, Cakic S, Jankovic S, Raybaud H, Nedeljkovic N, Jankovic L. Ki-67 expression in oral lichen planus. *J BUON.* 2012;17(1):132-137.
- Lindberg K, Rheinwald JG. Suprabasal 40 kd keratin (K19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium. *Am J Pathol.* 1989;134:89-98.
- Nie M, Zhong L, Zeng G, Li B. The changes of cytokeratin 19 during oral carcinogenesis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2002;37:187-90.
- Carbone, M., Goss, E., Carrozzo, M., Castellano, S., Conrotto, D., Broccoletti, R., & Gandolfo, S. (2003). Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *Journal of oral pathology & medicine*, 32(6), 323-329.
- Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology 2000*, 80(1), 105-125.

Davari P, Hsiao HH, Fazel N. Mucosal lichen planus: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(3):181-195.

Samyia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(4):221-229.

T. Shiohara and Y. Kano, "Lichen Planus and lichenoid dermatoses," in *Dermatology*, J. L. Bologna, J. Jorizzo, and R. P. Rapini, Eds., pp. 159–180, Mosby Elsevier, New York, NY, USA, 2008.

Miller CS, Epstein JB, Hall EH, Sirois D. Changing oral care needs in the United States: the continuing need for oral medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91(1):34-44.

Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(1):34-38.

Sharma R, Maheshwari V. Childhood lichen planus: a report of fifty cases. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(5):345-348.

Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(3):257-262.

Chatterjee K, Bhattacharya S, Mukherjee CG, Mazumdar A. A retrospective study of oral lichen planus in paediatric population. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2012;16(3):363-367.

Bakhtiari S, Taheri JB, Toossi P, Azimi S, Kawosi Nezhad S. Prevalence of oral lichen planus in Iranian children and adolescents: a 12-year retrospective study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(6):419-422.

Luis-Montoya P, Domínguez-Soto L, Vega-Memije E. Lichen planus in 24 children with review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2005;22(4):295-298.

Gorouhi F, Firooz A, Khatami A, Ladoyanni E, Bouzari N, Kamangar F, Gill JK. Interventions for cutaneous lichen planus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD008038.

Welsh JP, Skvarka CB, Allen HB. A novel visual clue for the diagnosis of hypertrophic lichen planus. *Arch Dermatol*. 2006;142(7):954.

Santos-Juanes J, Mas-Vidal A, Coto-Segura P, Sánchez del Río J, Galache Osuna C. Pigmented actinic lichen planus successfully treated with intense pulsed light. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):662-663.

Reich HL, Nguyen JT, James WD. Annular lichen planus: a case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):595-599.

- Badri T, Kenani N, Benmously R, Debbiche A, Mokhtar I, Fenniche S. Isolated genital annular lichen planus. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011;20(1):31-33.
- Morales-Callaghan A Jr, Martínez G, Aragonese H, Miranda-Romero A. Annular atrophic lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):906-908.
- Kanwar AJ, Dogra S, Handa S, Parsad D, Radotra BD. A study of 124 Indian patients with lichen planus pigmentosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(5):481-485.
- Ohshima N, Shirai A, Saito I, Asahina A. Lichen planus pigmentosus-inversus occurring extensively in multiple intertriginous areas. *J Dermatol.* 2012;39(4):412-414.
- Gaertner E, Elstein W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity. *Dermatol Online J.* 2012;18(2):11.
- Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:742826. Published 2014 Jan 30.
- Hallopeau, H. (1910). Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec neoplasie voisine dans la region maxillaire. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr,* 17, 32.
- Landini, G., Mylonas, P., Shah, I. Z., & Hamburger, J. (2014). The reported rates of transformation of oral lichen planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology,* 26(2), 213-220.
- Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37(3):262-267
- Kaplan BR. Oral lichen planus and squamous carcinoma: case report and update of the literature. *R I Dent J.* 1991;24(4):5-14.
- Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(3):328-334.
- Muñoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(3):401-404.
- Liu Y, Messadi DV, Wu H, Hu S. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Med Hypotheses.* 2010;75(6):492-494.
- Tampa M, Caruntu C, Mitran M, et al. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers.* 2018;2018:1959506. Published 2018 Feb 26.
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol.* 2007;35(4):495-516. doi:10.1080/01926230701320337

D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int*. 2019;43(6):582-592.

Danielsson K, Ebrahimi M, Wahlin YB, Nylander K, Boldrup L. Increased levels of COX-2 in oral lichen planus supports an autoimmune cause of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(11):1415-1419.

Yang Q, Xu B, Sun H, et al. A genome-wide association scan of biological processes involved in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7012.

Chang JY, Chiang CP, Hsiao CK, Sun A. Significantly higher frequencies of presence of serum autoantibodies in Chinese patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(1):48-54.

Lin SC, Sun A, Wu YC, Chiang CP. Presence of anti-basal cell antibodies in oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):943-947.

Carrozzo M, Gandolfo S, Lodi G, et al. Oral lichen planus in patients infected or noninfected with hepatitis C virus: the role of autoimmunity. *J Oral Pathol Med*. 1999;28(1):16-19.

Lukac J, Brozović S, Vucicević-Boras V, Mravak-Stipetić M, Malenica B, Kusić Z. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croat Med J*. 2006;47(1):53-58.

Hartl W, Genth E, Waldeck HH. Autoimmunphänomene bei perniziöser Anämie und atrophischer Gastritis [Autoimmune phenomena in pernicious anemia and atrophic gastritis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1968;93(13):641-652.

Chang JY, Wang YP, Wu YC, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Hematinic deficiencies and pernicious anemia in oral mucosal disease patients with macrocytosis. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(8):736-741.

Wu YC, Wang YP, Chang JY, Cheng SJ, Chen HM, Sun A. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(2):83-87.

Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):539-551.

Anexo 2 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio

LÍQUEN PLANO ORAL REVISÃO DE LITERATURA

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

15%	%	%	%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1	repositorio.ufu.br Fonte da Internet	4%
2	repositorio.unicamp.br Fonte da Internet	4%
3	docplayer.com.br Fonte da Internet	2%
4	Submitted to Universidade Estadual de Campinas Documento do Aluno	1%
5	hdl.handle.net Fonte da Internet	1%
6	repositorio.unesp.br Fonte da Internet	<1%
7	link.springer.com Fonte da Internet	<1%
8	teses.usp.br Fonte da Internet	<1%