

EDUARDA CRISTINA ABREU DA SILVA

**POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DO LÍQUEN PLANO ORAL –
REVISÃO CRÍTICA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAUDE
PORTO, 2016**

EDUARDA CRISTINA ABREU DA SILVA

**POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DO LÍQUEN PLANO ORAL – REVISÃO
CRÍTICA**

**UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAUDE
PORTO, 2016**

EDUARDA CRISTINA ABREU DA SILVA

**POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DO LÍQUEN PLANO ORAL – REVISÃO
CRÍTICA**

Orientador: Professor Pedro Trancoso

**“Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária”**

Eduarda Cristina Abreu da Silva

“A Humildade é o primeiro degrau para a Sabedoria”

São Tomás de Aquino

RESUMO

Ao Médico Dentista cabe o diagnóstico e o tratamento de todas as perturbações que afetem a cavidade oral e estruturas anexas e, embora a cavidade oral seja uma zona de fácil visualização e acesso, as alterações que vão acontecendo passam muitas vezes despercebidas, ou não lhes é dado o devido valor fazendo com que, as patologias malignas sejam na maior parte das vezes, reconhecidas tardiamente não permitindo outro tipo de atuação senão paliativa.

Uma das desordens que acontecem com recorrência é o Líquen Plano (LP). Tratando-se de uma patologia crónica, mucocutânea e autoimune, relativamente comum, que afeta maioritariamente as mulheres numa proporção de 3:2 para os homens, em idades compreendidas entre os 50 e 70 anos de vida. É uma dermatose caracterizada por ter potencial de recorrência, não sendo, contudo, contagiosa. O Líquen Plano poderá atingir a pele, couro cabeludo, unhas, mucosa genital e a cavidade oral. Na cavidade oral, designa-se como Líquen Plano Oral (LPO) e afeta a mucosa oral em 70% dos casos, sendo descrita pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como sendo uma lesão pré-maligna.

Tendo em conta estes fatores, o objetivo deste trabalho é a análise da potencialidade de malignidade do LPO, uma vez que, existem distintas vertentes de entendimento e caracterização do mesmo.

Para tal foi utilizada uma metodologia qualitativa de natureza bibliográfica com a aplicação de um conjunto de dados de pesquisa em websites, artigos de revistas e obras de índole científica, permitindo assim a realização de uma revisão bibliográfica.

ABSTRACT

Compete at the Dentist the diagnosis and treatment of all disorders affecting the oral cavity and associated structures, and although the oral cavity is a zone of easy viewing and access, the changes that are happening often go unnoticed, or not to them given the proper value causing the malignancies are the most often recognized later disallowing other type of treatment then palliative.

One of the disorders that occur with recurrence is Lichen Planus (LP). Is a chronic, mucocutaneous and autoimmune disease that is relatively common, affecting mainly women in a ratio of 3: 2 for men, in age between 50 and 70 years. It is a dermatosis characterized by having potential for recurrence however, it isn't contagious. Lichen Planus may reach the skin, scalp, nails, genital mucosa and oral cavity. In the oral cavity is referred to as Oral Lichen Planus (OLP) affecting the oral mucosa in 70% of cases and is described by the World Health Organization (WHO), as a premalignant lesion.

Given these factors, the aim of this work is the analysis of OLP of malignancy potential, since there are different aspects of understanding and characterization of the same.

For this we used a qualitative methodology of bibliographical with the application of a set of research data on websites, magazine articles and works of scientific nature , thus enabling the realization of a literature review .

Dedicatória

A DEUS – por me fazer acreditar, por acender a minha Fé centenas de vezes;

Á minha ADORADA MÃE – sei que sentirias orgulho de mim, mais uma vez, hoje;

Ao meu Padrinho – que é PAI duplamente, sinto-te perto;

Aos meus eternos meninos, os meus manos Filomena e Eduardo – a minha força sempre adveio de vocês

A ti que és parte de mim, obrigada por fazeres da tua força a minha...

Agradecimentos

Quero agradecer ao meu maravilhoso orientador, Professor Pedro Trancoso pelo conhecimento transmitido, incentivo, disponibilidade e paciência. Despertou em mim a necessidade de ter conhecimento aprofundado para ponderar nas possibilidades e a paixão por esta área.

A todos os professores da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa que de um modo ou outro contribuíram para a minha formação, especialmente ao Prof. Carlos Silva (por me ensinar que devo ter critérios e pensamento crítico); ao Prof. Frias Bulhosa (pela confiança que depositou em mim e pelo encorajamento de me fazer querer ser mais e melhor); ao Prof. Lúcio Santos (por me desafiar a dignificar a minha futura profissão, buscando conhecimento); ao Prof. Abel Salgado (pelas suas lições de vida e por proferir frases tão sérias mas sempre com um sorriso); á Prof. Rita Rodrigues (por me ensinar que é possível cuidar e não só tratar); à Prof. Cláudia Barbosa (pelo esforço de me fazer entender e gostar das disciplinas mais terríveis como Oclusão); ao Prof. Carlos Falcão (que é um Mestre no que faz e ensina sem segredos); á Prof. Patrícia Manarte (pelo rigor); ao Prof. Paulo Macedo (pela consciência de me ensinar bases fundamentais, o seu único defeito é ser do Guimarães); ao Prof. Jorge Pereira (que para além de ser de Braga, me ensinou que a dedicação e a pesquisa são duas armas fundamentais); ao Prof. José Neves (por estar sempre disponível para explicar mais uma vez); á Prof. Cristina Lima (gosto imenso de Periodontia graças a si); ao Prof. Hugo Ferraz (pela disponibilidade e tempo dedicado), lembrar-me-ei sempre do que me ensinaram. Bem hajam!

Ao Exmo. Sr. Reitor da Universidade Fernando Pessoa, Professor Salvato Trigo, pelo sentido de justiça e equidade; pela exigência e rigor e pela simplicidade de ouvir os seus alunos.

Um especial agradecimento ao Dr. Roberto Oliveira por me incentivar, pelo carinho e conhecimento transmitido; Dra. Mariana Teixeira pelo seu companheirismo e paciência; ao Hugo Silva pelo apoio incondicional e por cuidar de mim..

À Gininha e ao Paulinho por me alimentarem tão bem e cuidarem de mim como uma filha, obrigada por me terem “adotado”.

Ao Arquiteto Fernando Jorge pela sua amizade pura.

A todos aqueles que com sinceridade estiveram do meu lado, o meu sincero obrigada.

ÍNDICE

I	INTRODUÇÃO	1
II	DESENVOLVIMENTO	3
	1. Materiais e Métodos	3
	2. Líquen Plano Oral: Definição e Conceito	6
	3. Epidemiologia do LPO	7
	4. Localização, características clínicas do LPO e subtipos	9
	4.1 Forma Reticular	11
	4.2 Forma Erosiva	12
	4.3 Forma Atrófica ou Eritematosa	13
	4.4 Forma em Placa	14
	4.5 Forma Papular	14
	4.6 Forma Bolhosa	15
	4.7 Lesões extra orais	15
	5. Características histopatológicas do LPO	16
	6. Métodos de diagnóstico do LPO	17
	6.1 Exame Oral	18
	6.2 Diagnóstico diferencial e outras lesões brancas da cavidade oral	20
	6.2.1. Leucoplasia	20
	6.2.2. Eritroleucoplasia	22
	6.3 Técnicas complementares de diagnóstico para detecção do LPO	22
	6.3.1. Microscopia ótica	22
	6.3.2. Imunofluorescência direta	23
	6.3.3. Outros métodos de diagnóstico	23
	7. Potencial de malignização	24
	7.1 Fatores de Risco para as lesões potencialmente malignas	24
	7.2 Malignização do LPO	26
	8. Métodos de tratamento do LPO	28
	9. Acompanhamento/Follow up	30
III	CONCLUSÃO	31
IV	BIBLIOGRAFIA	34

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - Correlação entre diagnóstico clínico e patológico das lesões brancas da cavidade oral _____	7
FIGURA 2 - Distribuição por sexo dos pacientes acometidos pelo LPO _____	8
FIGURA 3 - Distribuição da localização do LPO nas diversas regiões da mucosa oral : Dados de um estudo realizado no CGDB _____	9
FIGURA 4 – Proporção e tipos de sintomatologia dolorosa encontrada: Dados de um estudo realizado no CGDB _____	10
FIGURA 5 - Tipos de LPO dos pacientes atendidos: Dados de um estudo realizado no CGDB _____	11
FIGURA 6 - LPO do tipo reticulado, em duas zonas distintas da mucosa oral _____	12
FIGURA 7 - LPO do tipo erosivo em duas zonas distintas da mucosa oral _____	13
FIGURA 8 - Aspetto clínico da Gengivite Descamativa _____	13
FIGURA 9 - LPO do tipo erosivo em duas zonas distintas da mucosa oral: mucosa jugal e dorso da língua _____	14
FIGURA 10 - LPO do tipo papular na zona da mucosa jugal _____	14
FIGURA 11 - LPO do tipo bolhoso no dorso da língua _____	15
FIGURA 12 - Diversas manifestações extra orais, LP _____	16
FIGURA 13 - A- Intenso infiltrado inflamatório em faixa. B -Degeneração da camada basal . C – Queratinócito degenerado: corpo de Civatte _____	17
FIGURA 14 – Avaliação clínica da cavidade oral e pescoço _____	18 e 19
FIGURA 15 – Imunofluorescência do LPO _____	23

ÍNDICE DE QUADROS

QUADRO 1 – Método utilizado na seleção dos artigos para a elaboração da revisão bibliográfica	5
QUADRO 2 – Guia da avaliação da Saúde Oral	19
QUADRO 3 – Outras lesões brancas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de Leucoplasia	21
QUADRO 4 – Diferenças clinicopatológicas nos carcinomas da cavidade oral em função da presença do HPV	25
QUADRO 5 – Tratamento farmacológico para o líquen plano	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LP – Líquen Plano

LPO/OLP - Líquen Plano Oral

LLO – Lesões Liquenóides Orais

OMS/WHO – Organização Mundial de Saúde

RCAAP – Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal

b-on – Biblioteca do conhecimento online

OOOJ – Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology Journal

IJD – International Journal of Dermatology

JDDD – Journal of Dental Research, Dental Clinics Dental Prospects

JCDR – Journal of Clinic § Diagnostic Research

BioMed Central HFM – BioMed Central Head § Face Medicine

OCLC WC – Online Computer Library Center WorldCat

IADR – International Association for Dental Research

NIH – U.S. National Institutes of Health National Library Medicine

WLO - Wiley Library Online

CGDB - Centro Goiano de Doenças da Boca

HPV – Papiloma Vírus Humano

I – INTRODUÇÃO

O LPO é considerado uma doença mucocutânea, inflamatória crônica, mediada por células T, cuja causa é desconhecida podendo aparecer de forma isolada ou associada ao LP cutâneo. Caracterizando-se, na pele como uma erupção papulosa, havendo a possibilidade de também estar presente no couro cabeludo, unhas área genital nomeadamente, vulva e mucosa vaginal nos indivíduos do sexo feminino e glândula do pênis nos indivíduos do sexo masculino.

É importante os Médicos Dentistas terem conhecimento de todas as manifestações que podem ocorrer, na revelação desta patologia pois, uma vez que, esta tende a ser de difícil tratamento, crônica, recidivante e de prevalência comum com potencialidade de malignização e morbidade; poderão ter que realizar testes de diagnóstico (necessitando fazer diagnóstico diferencial), planos de tratamento recorrendo a anamnese, história e exame clínico pormenorizado (enumerando todos os sinais e sintomas existentes) e ver-se confrontados com questões colocadas pelos pacientes.

Sendo de extrema importância o estabelecimento de um correto diagnóstico que permita aos Médicos Dentistas elaborar e seguir um plano de tratamento que consiga atenuar a sintomatologia ou mesmo, se for o caso, desvanecer os sinais. Torna-se por isso, fundamental o conhecimento mais aprofundado acerca desta patologia sendo que, é necessário perceber até que ponto a escolha do tratamento do LPO é influenciada pelo tipo de diagnóstico realizado, podendo ter ou não necessidade de terapia de apoio complementar, ou mesmo, qual a influência no prognóstico a transmitir ao paciente e no estabelecimento da colaboração deste.

Foi a necessidade de um conhecimento mais aprofundado acerca desta patologia e do estabelecimento de um correto diagnóstico, percebendo o seu potencial de malignidade bem como, por verificar que alguns pacientes que frequentavam a Clínica da UFP procuraram respostas relativamente a estas e outras lesões que transportavam, buscando saber quais as possibilidades de tratamento, que me despertou o interesse por este tema específico, que é uma realidade atual.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

Assim, esta monografia tem como objetivos:

- Avaliar a potencialidade de malignidade do Líquen Plano Oral, considerando as dimensões patológicas e preventivas com as devidas características exigidas bem como, a necessidade de acompanhamento, por parte do Médico Dentista, ao paciente acometido por esta patologia;
- Fazer uma síntese dos vários tipos de diagnóstico encontrados bem como, das manifestações clínicas e respetivos planos de tratamento do LPO;
- Verificar a existência de características específicas que possam auxiliar no diagnóstico, prevenção e tratamento do LPO;
- Identificar, conhecer e acompanhar o desenvolvimento da pesquisa numa determinada área do conhecimento, procurando igualmente, identificar algumas perspectivas para pesquisas futuras;
- Elaborar uma revisão crítica, recolhendo e analisando através de uma metodologia qualitativas, artigos e documentos.

II – DESENVOLVIMENTO

1. Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia recorreu-se a vários tipos de pesquisa no sentido de se poder ter uma visão abrangente, acompanhando o desenvolvimento dos diferentes conceitos de forma gradativa e com alguma perspectiva histórica, permitindo assim a elaboração de uma revisão crítica.

Foi levada a cabo uma pesquisa que teve como fontes, motores de busca na internet tais como WLO; PubMed (PMCentral); WHO; RCAAP; b-on; OOOJ; IJD; JDDD; JCDR; BioMed Central HFM; OCLC WC; IADR; NIH bem como, revistas e livros presentes nas bibliotecas da Universidade do Minho (UM), Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto (FMDUP) e Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa (FCS-UFP).

Teve como critérios o período de pesquisa compreendido entre Dezembro de 2015 e Janeiro de 2016, englobando os idiomas Português, Espanhol, Inglês e Francês, tendo sido colocados os seguintes filtros de pesquisa:

- Datas de publicação compreendidas entre os anos de 2010 e inícios de 2016;
- Abrangência das espécies estudadas – Humana;
- Apenas artigos completos, reviews, overviews, estudos randomizados, revisões de literatura, estudos de campo com prioridade a publicações internacionais;
- Localização na mucosa oral/cavidade oral;
- Palavras-chave: Líquen Plano Oral; Condições Pré-cancerígenas; Lesões Oraís Pré-malignas;
- Keywords: Oral Lichen Planus; Precancerous conditions; Oral premalignant lesions.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- Conjugações: oral lichen planus/diagnosis; lichen planus /therapy
- Procedeu-se á eliminação dos artigos repetidos ou referenciados em artigos encontrados noutros motores de busca, tendo sido feita a tentativa de identificação dos pontos divergentes e convergentes dos diferentes artigos, procedendo-se á exclusão de todos os que relacionavam o tema com outro tipo de patologias, focando o seu desenvolvimento e análise nas mesmas em detrimento do tema desta revisão crítica.
- Para uma correta análise dos artigos selecionados, procedeu-se á leitura utilizando o método FISH/QTCR/5SS, sendo:
 - FISH – leitura do artigo sendo: Field – campo do artigo, Importance – qual a relevância para quem lê, Supporting data – dados de apoio e informações prévias para a compreensão do artigo, Hypothesis – havendo a formulação de hipóteses de forma a verificar posteriormente se foram respondidas e/ou testadas;
 - QTCR – leitura do artigo sendo: Question – confirmação da pergunta formulada que levou á elaboração do estudo/artigo, Tools – análise das ferramentas e técnicas utilizadas para o desenvolvimento do mesmo, buscando a resposta á pergunta subentendida e ainda a verificação do uso das ferramentas corretas para a não formulação de vício no desenvolvimento do trabalho, Controls – validação da existência e da sua correta escolha e utilização, Results – observação da existência de resultados coerentes (podendo ser diferentes entre artigos e autores);
 - 5SS – após leitura e análise de cada artigo ou interpretação dos estudos torna-se necessário o “five seconds summary” que é o resumo, a mensagem que é retirada, do mesmo, após a interpretação por parte do leitor.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- Posteriormente, feita novamente a tentativa de identificação dos pontos divergentes e convergentes dos diferentes artigos, tendo sido selecionados 106 para serem trabalhados e enquadrados na realização da presente revisão crítica.

Motores de busca de informação	Nr. Artigos inicial encontrados relacionados com as palavras-chave em pesquisa individual	Nr. Artigos excluídos com aplicação dos filtros (data de publicação, tipos de artigos, palavras chave , idioma; localização; etc)	Nr. Artigos excluídos por repetição ou relacionamento com outras patologias ou outras referências	Nr. Artigos analisados segundo: FISH/QTCR/5SS	Nr. Artigos selecionados para integrar nesta revisão crítica
PubMed	8.563	250	150	57	42
b-on	23.107	350	102	36	40
Outros:	1.023	51	33	25	24
Total	32.693	651	285	118	106

Quadro 1 - Método utilizado na seleção dos artigos para a elaboração da revisão bibliográfica

2. Líquen Plano Oral: Definição e Conceito

Define-se Líquen Plano Oral, como sendo uma patologia inflamatória, crônica, mucocutânea, recorrente e auto imune podendo atingir a pele, mucosa oral, mucosa genital, couro cabeludo ou unhas (Crincoli et al., 2011; Usatine e Tinitigan, 2011). Afeta sobretudo a população feminina, observando-se uma razão de proporcionalidade de 2:1 entre mulheres e homens (Brzak et al., 2012; Chatterjee et al., 2012; Grando et al., 2013; Sandhu et al., 2014; Srivastava, 2014) aumentando essa proporcionalidade na idade adulta entre 40-60 anos onde se verifica uma maior ocorrência da mesma, apesar do reporte incrementado nestes últimos anos, do aparecimento discreto nas crianças.

Sendo uma doença com etiologia idiopática, aponta-se hoje para um processo multifatorial englobando fatores predisponentes (genética) e fatores desencadeantes, tais como: associação a outras patologias (hepatite C, diabetes mellitus), fisiológicos, infecciosos, psíquicos, fármacos, vírus, ambientais e de estilo de vida (Rosado,A. et al., 2010; Chatterjee et al., 2012; Budmir et al., 2014; Sandhu et al., 2014 e Kamath, Seltur e Yerlagudda, 2015).

Ao contrário do líquen plano cutâneo que apresenta resposta relativamente rápida ao tratamento com a diminuição da sintomatologia em poucos dias (Bermejo-Fenoll et al., 2010), o LPO caracteriza-se pela sua persistência e rebeldia terapêutica bem como, pela presença das características clínicas e histopatológicas definidas pela OMS e que deverão estar presentes, caso contrário está-se perante uma lesão liquenoide e não um diagnóstico de LPO. (Nico,M et al.,2011).

Pelo facto de ser uma doença auto imune mediada pela ação dos linfócitos T, que afeta o epitélio escamoso estratificado (Roopashree, et al., 2010) é catalogada como uma das afeções dermatológicas mais comuns que acomete a cavidade oral, sendo a sua prevalência descrita como 1% a 2% da população, acarretando uma elevada morbidade sobre o ponto de vista físico, psíquico, social e laboral para o paciente, em grande parte das vezes.

3. Epidemiologia do LPO

Entender a epidemiologia torna-se fundamental uma vez que, cada vez mais, é necessário compreender o comportamento das doenças e a sua envolvimento com a população pois, só após este entendimento podemos falar em prevenção e adotar medidas cujo objetivo é a diminuição da ocorrência das mesmas.

LPO é uma condição que se define comum, sobressaindo relativamente a outras patologias orais, cujos estudos epidemiológicos mais recentes mostram que a sua prevalência na população é variável sendo entre 1% a 2% (Vélez, 2013) e 0,5% a 4% (Nico et al., 2011).

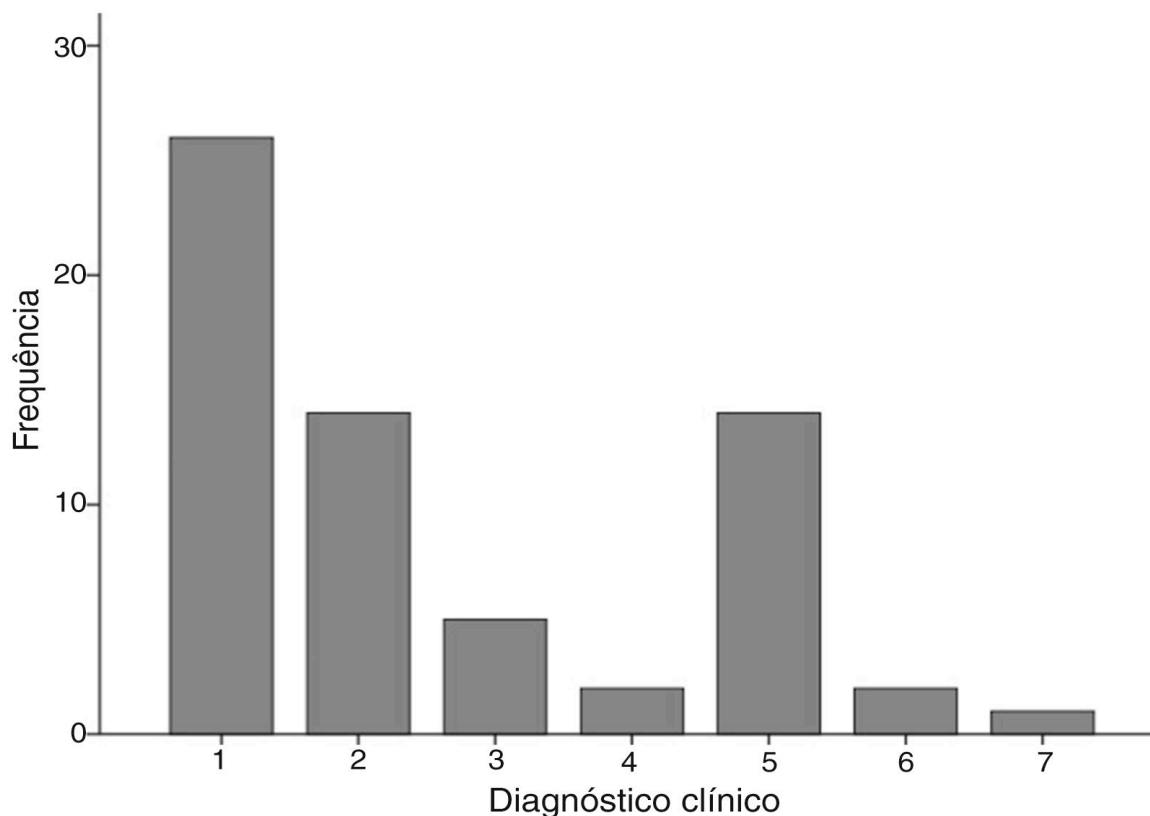


Figura 1 – Correlação entre diagnóstico clínico e patológico das lesões brancas da cavidade oral: Resultados globais do diagnóstico clínico das lesões brancas: 1-Líquen Plano Oral , 2-Leucoplasia, 3-Lesão branca por trauma, 4-Eritroleucoplasia, 5-Papiloma, 6-Carcinoma, 7-Candidose (Felino, et al., 2013)

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

Sendo uma patologia de atingimento mundial, as idades de ocorrência apesar de alternarem entre os 30 e os 70 anos, a sua prevalência é especial entre a quinta e a sexta década de vida (Farhi & Dupin, 2010; Lodi, et al., 2012), acometendo sobretudo o sexo feminino acima dos 40 anos, segundo Bombeccari, et al. (2011). Segundo Grando, et al. (2012) há uma proporção de atingimento feminino de 3:2 em relação aos homens.

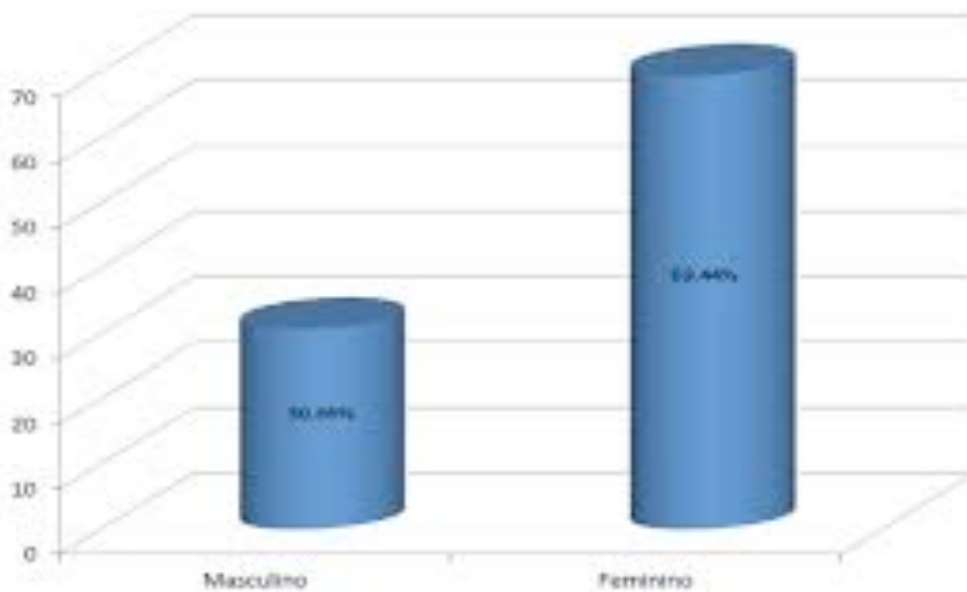


Figura 2 – Distribuição por sexo dos pacientes acometidos pelo LPO (Volkweis et al., 2014).

As lesões da mucosa oral aparecem em cerca de 50% a 70% dos indivíduos portadores de LPO, podendo proceder ou serem concomitantes com as lesões cutâneas. Podem ainda ser manifestações isoladas da patologia acontecendo em 20% a 30% dos doentes sendo que há uma maior percentagem de aparecimento de manifestações orais em pacientes portadores de LP. Além disso esta doença não afeta apenas a mucosa oral e genital, apesar de raros relatos, podem também atingir a mucosa conjuntiva, uretral, anal, da laringe e do nariz (Nico, et al., 2011).

4. Localização, características clínicas do LPO e subtipos

As lesões por LPO podem ser encontradas por toda a cavidade oral, sendo frequente o seu padrão bilateral bem como o atingimento da língua (principalmente no dorso e bordos laterais) e gengiva (Crincoli et al., 2011; Srinivas et al., 2011; Sandhu et al., 2014). Lesões no lábio superior, palato e pavimento da boca são pouco habituais, havendo ainda uma percentagem de 10% dos pacientes diagnosticados com LPO que apresentam limitação à área gengival.



Figura 3 – Distribuição da localização do LPO nas diversas regiões da mucosa oral : Dados de um estudo realizado no CGDB (Silva, et al., 2012)

Há diversificação na sua forma clínica de apresentação, permitindo uma melhor identificação, podendo ser nas formas mais frequentes como é o caso da reticular e erosiva, ou em placa, papular, bolhosa, atrófica/eritematosa (Canto et al., 2010; Vélez, 2013). Também é possível encontrar outros tipos que vão surgindo com expressão diminuta, como é o caso do gengivo vulvar, tendo uma prevalência de apenas 0,1%

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

(Rosado et al., 2010). As lesões mais frequentes são descritas através dos 6 P's: Planar (achatado), Púrpura, Poligonal, Pruriginosas, Pápulas e Placas (Usatine e Tinitigan, 2011).

As lesões do LPO , frequentemente são indolores podendo contudo, no caso do tipo erosivo ou atrófico, nomeadamente, apresentar sensação de ardor ou dor (Srinivas et al., 2011; Sandhu et al., 2014; Arunkumar et al., 2015).

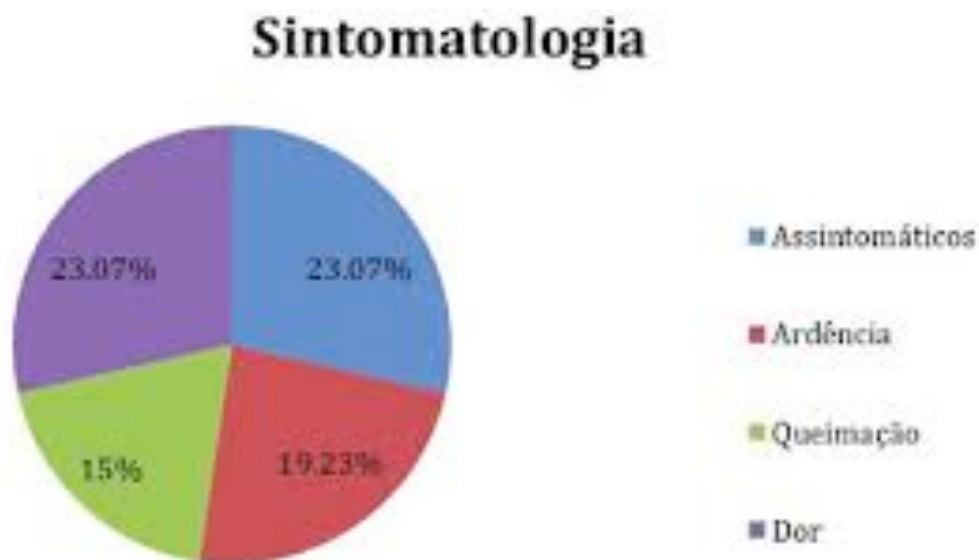


Figura 4 – Proporção e tipos de sintomatologia dolorosa encontrada nos pacientes avaliados : Dados de um estudo realizado no CGDB (Silva et al., 2012).

O LPO apresenta características de simples distinção sendo que, os pacientes podem exibir, isoladamente, sinais e/ou sintomas de um dos seis tipos descritos na literatura ou apresentar uma junção simultânea de mais do que um tipo de lesão. Os tipos mais

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

frequentes são o reticular seguido do erosivo, podendo também encontrar-se o tipo em placa, papular, atrófico ou eritematoso e bolhoso (Canto et al., 2010; Veléz, 2013).

Alguns autores agrupam os tipos atrófico ou eritematoso e bolhoso no tipo erosivo ou ulcerativo que para além de terem lesões com tom avermelhado, são percebidos pelos

pacientes devido aos sintomas de dor e ardor ou queimadura, enquanto que, os tipos reticular, papular e em placa são por norma esbranquiçados e assintomáticos não sendo por isso na maioria das vezes notados pelos pacientes (Usatine e Tinitigan, 2011; Carnelio *et al.*, 2011; Budimir et al., 2014; Casparis et al., 2015; Krupaa et al., 2015).



Figura 5 – Tipos de LPO dos pacientes atendidos: Dados de um estudo realizado no CGDB (Silva et al., 2012).

4.1 Forma Reticular

Sendo o tipo mais comumente encontrado, caracteriza-se pela presença de linhas ou estrias brancas rendilhadas conhecidas como estrias de Wickham que se apresentam assintomáticas e de forma simétrica e bilateral envolvendo a mucosa jugal posterior,

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

dorso e bordo lateral da língua, gengivas ou palato (Canto, et al., 2010; Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Castillo & Peña, 2012; Sandhu *et al.*, 2014).



FIGURA 2: Líquen plano reticular com as estrias de Wickham localizadas na mucosa jugal



FIGURA 1: Líquen plano reticular - aspecto reticular em lábios e mucosa jugal

Figura 6 – LPO do tipo reticulado, em duas zonas distintas da mucosa oral (An. Bras. Dermatol. vol.85 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2010)

4.2 Forma Erosiva

Também denominado de ulcerado, este tipo de LPO não sendo tão comum quanto o anteriormente descrito, é mais expressivo na medida em que é sintomático, expondo úlceras dolorosas que podem estar cobertas por placas de fibrina, podendo levar à contração de infecções secundárias como é o caso da candidíase ou áreas atróficas e eritematosas circundadas por estrias radiantes.

É uma forma de LPO incapacitante na medida em que se os episódios de dor forem exacerbados vão diminuir a capacidade de o paciente se alimentar (mastigar, deglutir), principalmente se os alimentos forem de natureza ácida, picante ou quentes, bem como, vai impedir uma correta higiene oral (aumentando ainda mais a probabilidade de instalação de infecções oportunistas) (Canto, et al., 2010; Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Castillo & Peña, 2012; Sandhu *et al.*, 2014).

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica



FIGURA 3: Líquen plano erosivo - lesão ulcerada em bordo lateral de língua com bordos eritematosos



FIGURA 4: Líquen plano erosivo - lesão ulcerada em dorso de língua circundada por estrias reticulares

Figura 7– LPO do tipo erosivo em duas zonas distintas da mucosa oral (An. Bras. Dermatol. vol.85 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2010)

4.3 Forma Atrófica ou Eritematosa

Nem sempre de fácil distinção, apresenta lesões avermelhadas de superfície irregular ou difusa, margens pouco definidas, podendo-se apresentar como uma junção de duas formas clínicas com estrias brancas (reticular) e área eritematosa. Sendo sintomática, pode causar desde uma sensação de mal-estar até uma dor lancinante, cujos pacientes identificam como queimadura (Canto, et al., 2010; Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Castillo & Peña, 2012; Sandhu *et al.*, 2014). Este tipo de lesões atróficas leva ao aparecimento de gengivite descamativa, caracterizando-se por zonas ou úlceras esbranquiçadas na gengiva (Canto, et al., 2010; Castillo & Peña, 2012).



Figura 8 – Aspecto clínico da Gengivite Descamativa. Observa-se hiperemia em gengiva marginal e inserida com áreas de erosão (Machado, et al., 2010)

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

4.4 Forma em Placa

Muito semelhante à Leucoplasia, este tipo de LPO expõe na cavidade oral, nomeadamente no dorso da língua e mucosa jugal, lesões brancas homogêneas que podem ser singulares ou multifocais, variando desde uma lesão lisa, elevada, regular, rugosa, irregular, sendo o aparecimento desta última mais típico em fumadores (Canto, et al., 2010; Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Castillo & Peña, 2012; Sandhu *et al.*, 2014).

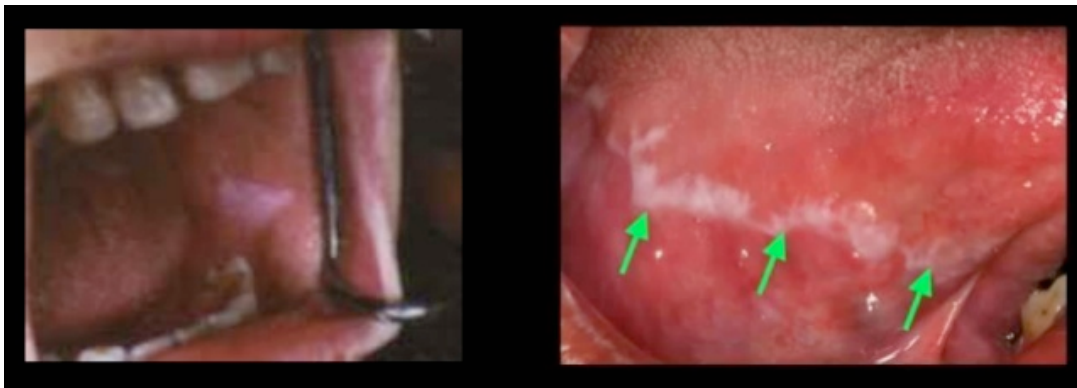


Figura 9 – LPO do tipo erosivo em duas zonas distintas da mucosa oral: mucosa jugal e dorso da língua (www.google.pt/imagens)

4.5 Forma Papular

Aparecimento numa fase inicial da doença de pequenos pontos brancos (diâmetro 0,5mm a 1mm), podendo ser confundida com a forma reticular (Escoda, et al., 2010)



Figura 10 – LPO do tipo papular na zona da mucosa jugal (An. Bras. Dermatol. ol.85 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2010)

4.6 Forma Bolhosa

Sendo a forma clínica mais rara, distingue-se por apresentar bolhas repletas de líquido (quando visíveis) que vão aumentando de tamanho, variando de 4mm até 2cm, tendo tendência para se romper deixando uma área ulcerada e dolorosa que apresenta em torno estrias finas, queratinizadas e reticulares. Encontrando-se essencialmente na mucosa jugal com particularidade nas regiões posteriores e inferiores coincidentes com a zona dos molares (Canto, et al., 2010; Escoda, et al., 2010; Crincoli *et al.*, 2011; Srinivas *et al.*, 2011; Sandhu *et al.*, 2014).



Figura 11 – LPO do tipo bolhoso no dorso da língua (www.google.pt/imagens)

4.7 Lesões extra orais

Podem, ainda, ser encontradas lesões extra orais, que ocorrem em faixas etárias alargadas entre os 25-65 anos, não havendo qualquer tipo de afinidade racial ou sexual. Podem ser encontradas lesões cutâneas, genitais (sendo mais comum nas mulheres do que nos homens), ungueais e também em zonas menos comuns como oculares, anais, esofágicas e gástricas (Canto, et al., 2010; Brzak *et al.*, 2012). As manifestações cutâneas, ocorrem por norma, após o aparecimento das lesões na cavidade oral e atinge cerca de 15% dos pacientes com LPO (Krupaa *et al.*, 2015).

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica



Figura 12 – Diversas manifestações extra orais, LP (www.google.pt/imagens)

5. Características histopatológicas do LPO

A observação clínica e a avaliação das características comumente encontradas no LPO são, por regra, suficientes para a determinação do correto diagnóstico, sendo que a presença das estrias de Wickham, bilateralmente na mucosa oral posterior serve frequentemente de fator patognomónico para a determinação da patologia.

Histologicamente o LPO apresenta hiperqueratose, edema e liquefação (degeneração) da camada basal com infiltrado linfocitário denso que se encontra localizado nas zonas das

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

papilas dérmicas, tornando as cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou em forma de dente de serra.

Verifica-se uma faixa subjacente ao epitélio, na interface com o tecido conjuntivo, com corpos hialinos ou corpúsculos eosinófilos, primariamente IgM, designados por Corpos de Civatte (que são evidentes na Imunofluorescência direta).

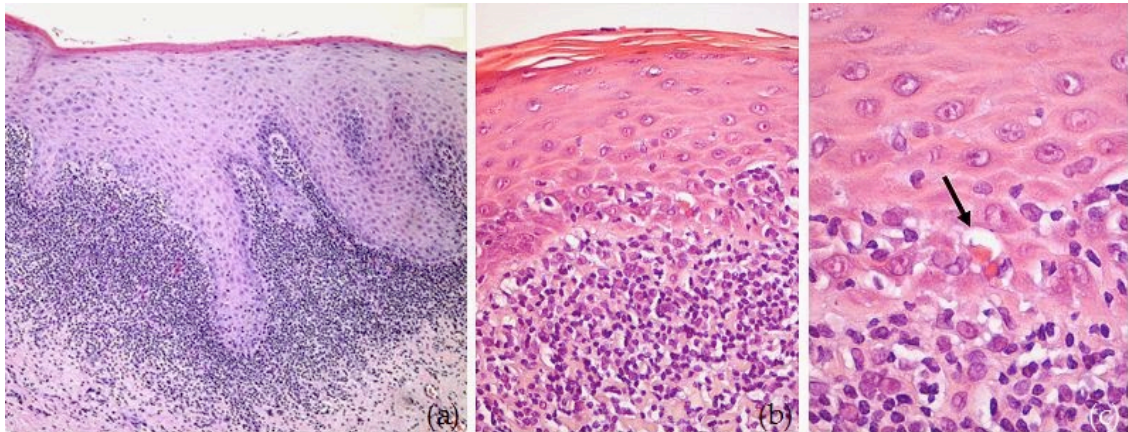


Figura 13 – A- Intenso infiltrado inflamatório em faixa. B -Degeneração da camada basal . C – Queratinócito degenerado: corpo de Civatte (www.google.pt/imagens; <http://www.intechopen.com/books/skin-biopsy-diagnosis-and-treatment/oral-lichen-planus>).

Torna-se, assim, importante o correto diagnóstico da doença, através de biópsia incisional, não só para ter uma atuação clínica em conformidade como, também, permite a exclusão de outras lesões brancas, com características histopatológicas semelhantes e indícios de malignidade permentes, como acontece na Leucoplasia, Eritroplasia e Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (Santos e Teixeira, 2011).

6. Métodos de diagnóstico do LPO

Para o correto diagnóstico do LPO é importante uma anamnese detalhada de forma a perceber antecedentes pessoais, fazer uma correta avaliação da cavidade oral, fatores ou hábitos predisponentes tais como consumo de álcool, tabaco, medicação e despistar

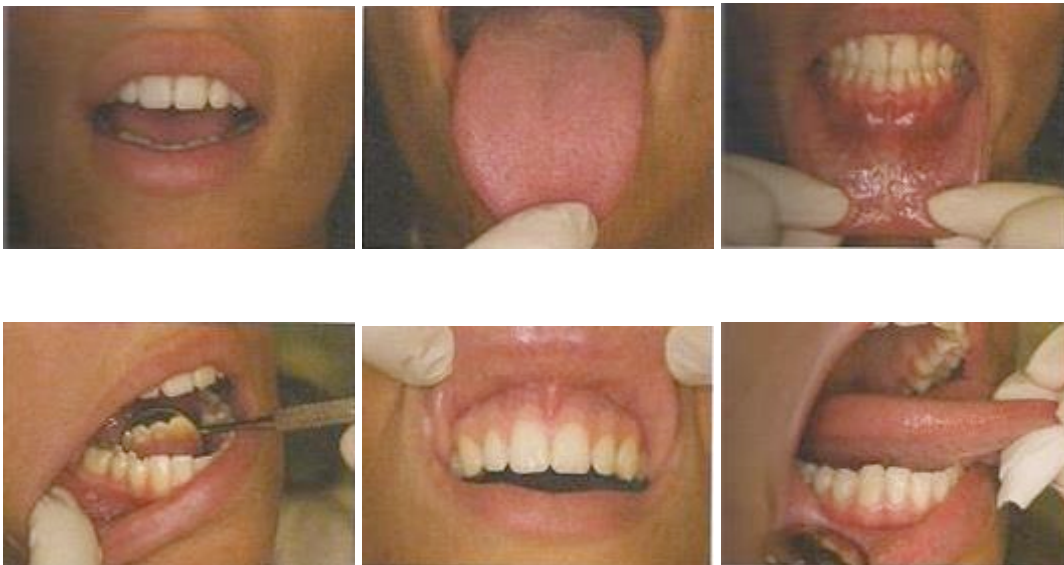
Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

outras doenças de caráter auto imune ou que se caracterizem por apresentação de lesões brancas, ou outras que potenciem o aparecimento de malignidade como o HPV, de modo a poder fazer a avaliação de risco do paciente desenvolver Cancro Oral (Farah et al., 2012).

6.1 Exame Oral

Com a avaliação da cavidade oral pretende-se proceder á inspeção e palpação; avaliação da existência ou ausência de alterações de cor, textura, forma ou descontinuidade do epitélio; hemorragia, tumefação, limitações da mobilidade; existência de áreas ou lesões esbranquiçadas, avermelhadas ou conjugadas na mucosa oral nomeadamente, nos locais mais afetados por tumores malignos, como sendo: língua, lábio, pavimento da boca, rebordo gengival, fundo do vestíbulo, mucosa jugal e palato (Santos e Teixeira, 2011).

Desta forma a avaliação deverá ser sequencial para que haja uma rotina de passos permitindo fidedignidade da mesma, Santos e Teixeira (2011) sugerem:



Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica



Figura 14 – Avaliação clínica da cavidade oral e pescoço (Santos e Teixeira, 2011)

Esta avaliação pode ainda, ser coadjuvada com um outro instrumento fornecido pelos mesmos autores que permite avaliar, através de pontuação, a cavidade oral, sendo:

Variável	Pontuação		
	1	2	3
Deglutir	Sem dificuldade	Com alguma dor	Dificuldade em falar
Lábios	Lisos, rosados e húmidos	Secos e gretados	Ulcerados ou sangrantes
Língua	Rosada, húmida e com papilas presentes	Saburrosa ou com perda de papilas, brilhante ou avermelhada	Empolada ou gretada
Saliva	Líquida	Espessa	Ausente
Mucosa	Rosada e húmida	Avermelhada ou esbranquiçada e sem ulcerações	Ulcerada e/ou sangrante
Gengiva	Rosada	Com edema, podendo estar avermelhada	Sangramento espontâneo ou quando pressionados
Doentes dentadura ou	Limpos sem resíduos	Placa e resíduos nalgumas áreas	Placa e resíduos generalizados
Voz	Normal	Rouca	Dificuldade em falar

Quadro 2 – Guia da avaliação da Saúde Oral (Santos e Teixeira, 2011)

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

De acordo com a tabela, a pontuação varia de 8 a 24 sendo que os significados são: 8 - cavidade oral saudável, 9 a 16 – mucosite ligeira a moderada, 17 a 23 – mucosite moderada a severa e 24 – mucosite grave (Santos e Teixeira, 2011).

6.2 Diagnóstico diferencial e outras lesões brancas da cavidade oral

Como o diagnóstico do LPO é sobretudo clínico e histopatológico, a ausência das denominadas características clássicas bem como uma técnica incorreta de biópsia podem levar à necessidade de diagnóstico diferencial para excluir outras patologias que se assemelhem ao LPO, tais como: trauma por mordedura (área branca sobre a mucosa onde os dentes ocluem), placa branca aderente na mucosa oral descamativa, lesões liquenóides (lesões unilaterais associadas a toma de um medicamento ou material restaurador), leucoplasias (placas brancas aderentes na mucosa oral não descamativa), eritroleucoplasias (áreas vermelhas associadas ou não a lesões brancas), lúpus eritematoso (padrão menos simétrico caracterizado por estrias brancas mais delicadas do que as de Wickham), pênfigo (lesões eritematosas solitárias sem a presença de estrias brancas) doença do enxerto versus hospedeiro (acontece em indivíduos transplantados) (Lavanya *et al.*, 2011; Usatine e Tinitigan, 2011; Brzak *et al.*, 2012; Kamath, Setlur e Yerlagudda, 2015).

6.2.1. Leucoplasia

Entre 16% e 62% dos carcinomas espinocelulares orais estão associados à leucoplasia oral. Considerada a lesão potencialmente maligna mais comum da cavidade oral, é frequente em ambos os sexos, e a prevalência aumenta com a idade. Estima-se que afecte principalmente homens com mais de 40 anos (Parlatescu, *et al.*, 2014), sendo que, a ocorrência em idades mais jovens é rara e indicativo de mau prognóstico (Santos e Teixeira, 2011).

Clínicamente definida como uma placa branca que não desaparece com a raspagem, não apresenta associação com qualquer tipo de patologia estabelecida clínica e histologicamente nem, com qualquer lesão provocada por fatores físicos ou químicos, exceptuando o tabaco, sendo o seu diagnóstico realizado por exclusão e sem

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

características histológicas específicas (Santos e Teixeira, 2011).

Leucoplasia pilosa associada à SIDA
Nevo branco esponjoso
Linha oclusal
Leucoedema
Queratoses por traumatismo físico ou químico
Líquen plano Oral
Candidíase pseudomembranosa
Reacções liquenóides
Lúpus eritematoso discóide
Estomatite nicotínica
Lesões de enxerto <i>versus</i> hospedeiro

Quadro 3 – Outras lesões brancas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de Leucoplasia (Santos e Teixeira, 2011)

Os fatores etiológicos do cancro oral são os mesmos da leucoplasia, sendo que, apesar de qualquer zona da cavidade oral estar sujeita a ser invadida por lesões leucoplásicas, aquelas que apresentam alto risco de transformação maligna são, por ordem decrescente, o pavimento da boca (42,9%), a língua (24,2%) e os lábios (24%), sobretudo o inferior (Santos e Teixeira, 2011).

As leucoplasias que taxativamente devem ser vigiadas e biopsadas são aquelas que apresentam forma não homogénea (brancas, superfície irregular, nodular ou verrugosa), que se localizam na zona ventral ou lateral da língua e pavimento da boca, histologicamente apresentam displasia e estão associadas a HPV.

Torna-se fundamental a avaliação minuciosa da cavidade oral bem como, a eliminação de todos os possíveis fatores traumáticos, tais como, próteses desajustadas, dentes fraturados, restos radiculares, dentes isolados, restaurações desajustadas ou desbordantes que provoquem trauma de modo a termos um diagnóstico diferencial assertivo (Santos e Teixeira, 2011).

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

6.2.2. Eritroleucoplasia

Menos frequente que a anterior contudo, a sua taxa de malignização é mais elevada (Villa, Villa e Abati, 2011; Boy, 2012) sendo que quando diagnosticada corresponde muitas vezes a carcinoma ou displasia (Santos e Teixeira, 2011).

O seu aparecimento dá-se a partir dos 45 anos de idade, sendo mais expressivo entre os 50 e os 70 anos e apesar de o género não ser um fator predisponente há uma maior frequência de afetação do género masculino, sendo que as zonas de eleição para o seu desenvolvimento são o pavimento da boca, região retromolar e língua (Santos e Teixeira, 2011; Boy, 2012; Yardimci *et al.*, 2014).

Clinicamente apresenta-se como o aparecimento de áreas vermelho vivo, sem espessamento superficial, tendo associação com lesões brancas (Santos e Teixeira, 2011; Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014), não podendo ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como outra doença definível (Yardimci *et al.*, 2014).

Sendo, por norma assintomática, alguns pacientes podem referir dor ou uma sensação de ardor e/ou queimadura (Santos e Teixeira, 2011; Villa, Villa e Abati, 2011; Yardimci *et al.*, 2014) e o facto de com frequência se manifestar como uma lesão solitária, serve como factor diferenciador de outras lesões vermelhas mais generalizadas, como o líquen plano erosivo e a candidíase eritematosa (Boy, 2012).

Histologicamente estas lesões podem apresentar-se como carcinoma invasor (50%), carcinoma epidermoide in situ (só na epiderme 40%) ou displasias (10%) pelo que, é de extrema importância que a biópsia seja realizada imediatamente após o diagnóstico (Santos e Teixeira, 2011)

6.3 Técnicas complementares de diagnóstico para deteção do LPO

6.3.1. Microscopia ótica

Apelidadas de clássicas, são as características histológicas visíveis por microscopia ótica que caracterizam o LPO, nomeadamente degeneração da camada basal (hidrópica), infiltrado denso e em banda de linfócitos T, hiperqueratose, corpos de Civatte, podendo

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

obter-se por biópsia incisional da mucosa jugal, evitando a gengiva que pode ver as características histopatológicas alteradas por uma gengivite (Canto, et al., 2010).

Na microscopia ótica podemos ainda considerar que a presença de alguns processos como, crescimento nuclear, atividade mitótica exacerbada, estruturas celulares atípicas e ausência das características clássicas que laboram como fatores de exclusão do LPO (Canto, et al., 2010).

6.3.2. Imunofluorescência direta

Canto, et al. (2010), refere que o assoalho da boca, mucosa jugal, palato duro e lábio superior são os melhores locais para realização do estudo de imunofluorescência sendo que a gengiva e o dorso da língua não são recomendados.

Este é um exame que por decomposição das imunoglobulinas pode apresentar-se como sensível na presença de LPO.

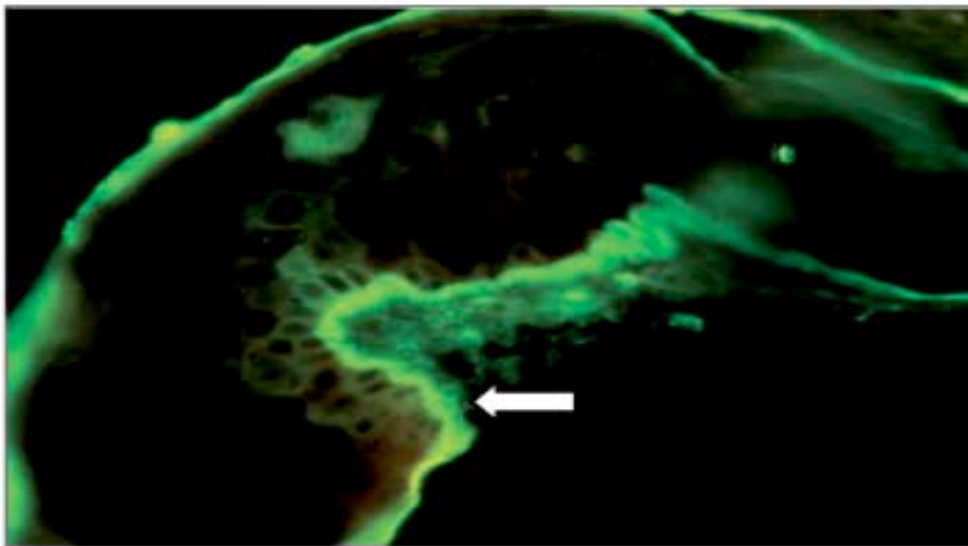


Figura 15 – Imunofluorescência do LPO (www.google.pt/imagens)

6.3.3. Outros métodos de diagnóstico

No decorrer do tempo foram surgindo várias metodologias, visando, com o avanço tecnológico a identificação precoce da patologia em questão e sobretudo a identificação de lesões potencialmente malignas.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

Porém, a evolução de uma lesão pode ser extremamente complexa sendo que, apenas são usadas as metodologias no sentido de auxiliar na escolha do local a realizar a biópsia, podendo também sugerir o grau de risco de cancerização, não substituindo em momento algum o exame histológico (Santos e Teixeira, 2011).

Pode usar-se o azul de toluidina (método orientativo para a realização da biópsia uma vez que, as áreas displásicas ficam coradas, com um tom de azul intenso) (Allegra E. et al., 2010; Santos e Teixeira, 2011; Awan, K. et al.2012); o VELscope Vx (funciona por autofluorescência, a ser utilizada apenas por profissionais experientes, que não sendo visível em tecidos displásicos nem neoplásicos, permite a identificação exata do local para a tomada de biópsia) (Awan, K., et al., 2011; Santos e Teixeira, 2011; Bhatia et al., 2013); o Identafi 3000 Ultra (usa 3 tipos de luz em comprimentos de onda distintos levando a um contraste entre o epitélio normal, cuja vascularização se encontra bem definida e o epitélio alterado que tem a sua vascularização aumentada) (Bhatia et al., 2013); ViziLite (funciona por quimioluminescência) (Santos e Teixeira, 2011) e a análise do conteúdo do DNA das células obtidas por raspagem (Santos e Teixeira, 2011).

7. Potencial de malignização

7.1 Fatores de Risco para as lesões potencialmente malignas

A alteração da designação destas lesões ao longo dos anos de condições ou lesões pré cancerígenas, passando por lesões pré malignas até aos dias de hoje denota por si só a necessidade adaptativa uma vez que, nem todas as lesões com potencial para desenvolvimento de malignidade, vão ter esse percurso.

Contudo, importa salientar, que há fatores que associados consideram-se como um risco para o aparecimento e desenvolvimento do cancro oral, tais como:

- O consumo de Tabaco (inalado ou de mascar) é o fator de risco *major* para cancro oral e lesões potencialmente malignas, sendo a sua gravidade proporcional à duração do consumo, mais do que propriamente à idade de início do consumo, isto acontece porque, o tabaco contém um grande número de

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

carcinogénicos, sendo os mais significativos os hidrocarbonos, os policíclicos e as aminas aromáticas (Ahmadi-Motamayel *et al.*, 2013).

- O álcool também está descrito como adjuvante independente ou concomitantemente com o tabaco, sendo que a probabilidade de desenvolver cancro oral aumenta em 30 vezes mais, quando temos a associação dos dois factores (Carreras- Torras e Gay-Escoda, 2015).
- Má higiene oral e pacientes com certas doenças hereditárias como a anemia de Fanconi, parecem também demonstrar alguma associação diretamente proporcional ao risco de cancro oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).
- A infeção por HPV tem sido investigada como um possível fator de risco para carcinoma espinocelular oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015), sendo que a análise molecular e as características moleculares dos carcinomas da cavidade oral, tem apresentado diversas características em associação ao HPV nomeadamente, aos subtipos 16 e 18 (Santos e Teixeira, 2011).

Característica	Carcinoma HPV negativo	Carcinoma HPV positivo
Incidência	A diminuir	A aumentar
Etiologia	Tabagismo, alcoolismo	Sexo oral
Idade	Superior a 60 anos	Inferior a 60 anos
Cancerização em campo	Sim	Desconhece-se
Mutações do gene TP53	Frequente	Pouco frequente
Localização frequente	Sem	Língua, orofaringe
Prognóstico	Mau	Favorável

Quadro 4– Diferenças clinicopatológicas nos carcinomas da cavidade oral em função da presença do HPV (Santos e Teixeira, 2011)

- Outros vírus, tais como vírus Epstein-Barr ou vírus da hepatite C podem também estar relacionados com o cancro oral (Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015).

7.2 Malignização do LPO

A falta de uniformização das características a ter em conta nos estudos realizados e a falta de critérios que funcionassem como um denominador comum para a avaliação e diagnóstico nomeadamente entre o LPO e as LLO faz com que, não seja possível chegar a um entendimento isto porque, uns estudos baseiam-se nas características clínicas, outros nas histopatológicas e outros em ambas para a elaboração do diagnóstico (Canto, et al., 2010), confundindo ambas as patologias não nos permitindo isolar o LPO para verificar o seu potencial de malignização.

Havendo grandes controvérsias entre os autores uma vez que para Usatine e Tinitigan (2011) existe um reporte de transformação maligna do LPO em homens portadores de lesões de LPO na forma erosiva enquanto que para Brzak *et al.*(2012) e Budimir et al.(2014) o risco de transformação maligna é independente do tipo de LPO e, apesar do seu potencial maligno continuar a ser controverso, a sua taxa varia entre 0% e 12,5%.

Para Mares et al. (2013) e Fitzpatrick et al. (2013) existe uma maior probabilidade de malignização de LLO em relação à da LPO, sendo que no estudo elaborado por Mares et al. (2013), apenas 2 dos pacientes que tinham LLO evoluíram para cancro verificando-se uma transformação maligna.

As controvérsias entre os autores persistem quando são analisados os seguintes fatores: a predominância no género (feminino/masculino) e os fatores de risco como os hábitos tabágicos ou etílicos. Shen et al. (2011), Bombeccari et al., (2011) e Fitzpatrick et al. (2014) defendem predominância de malignização no género feminino, não havendo contudo, consonância no que diz respeito aos hábitos tabágicos e/ou etílicos no que diz respeito ao desencadeamento do cancro das células escamosas, uma vez que relatos antigos apontavam para estas probabilidades mas artigos recentes Gorsky & Epstein (2011), Shen et al. (2011), negam esta relação causa-efeito.

Relativamente ao desenvolvimento de células cancerosas do LPO, os estudos apontam para uma frequência de 0% a 12,5% (Georgakopoulou et al., 2011) num acompanhamento entre 6 meses a 26 anos, sendo que a probabilidade de desenvolver cancro das células escamosas é de 1%.

A idade media dos pacientes com transformação maligna de LPO anda entre os 52-60, aproximadamente 8 anos (Bardellini et al., 2013; Fitzpatrick et al., 2014), sendo que o interval de tempo que decorre entre o diagnóstico do LPO e a transformação maligna

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

destes pacientes está entre os 6 meses e e os 21,5 anos consoante Bombeccari et al.(2011), Shen et al. (2011) e Mares et al. (2013).

Perante as 6 formas de LPO os que apresentam incidência mais elevada de malignização são os tipos ulcerativo e erosivo e o atrófico, sendo os locais de eleição a língua (Fitzpatrick et al., 2014), mucosa jugal e a gengiva (Castillo & Peña, 2012). Não há consenso entre os autores no que refere á questão de potencialidade de malignidade do LPO sobretudo, na forma erosiva Enquanto para uns não há dados objetivos, para outros não restam dúvidas do aumento da probabilidade do LPO erosiva sdesenvolver carcinoma das células escamosas. Por isso, Canto et al. (2010) refere que só em estudos de acompanhamento a longo prazo se consegue ter evidências mais consistentes sendo que, acresce a dificuldade de diagnóstico correto de lesões que se podem parecer clínica e/ou histologicamente como sendo de LPO mas que podem ser também, outras patologias com características semelhantes como é o caso da displasia liquenóides.

Ainda segundo o mesmo autor, é fundamental a avaliação dos pacientes com LPO a cada 2/3 meses sendo que, os pacientes com LLO deverão ser observados no mínimo 2 vezes no ano. (Bardellini et al., 2013)

Em qualquer altura, o agravamento dos sintomas e alterações nas características das lesões deverá ser analisado de forma a poder adaptar o acompanhamento e a realizar algum tipo de atuação clínica como por exemplo, biópsias (Canto, et al., 2010). A avaliação periódica é o único meio de vigiar uma vez que, não há ainda meios efetivos para prever ou prevenir a malignização (Van der Meij et al., 2013).

Segundo Panwar et al. (2014) o potencial de transformação maligno deve-se a um conjunto de fatores de risco ambientais, alterações genéticas e características dos próprios pacientes sendo que, a manutenção de lesões potencialmente malignas na cavidade oral permite a diminuição do risco de transformação maligna, seno por isso mesmo, a importante a vigilância, a realização das biópsias e a excisão das lesões displásicas.

No que refere á displasia, apesar de, aparentemente ser independente do LPO, representa um risco progressivo de desenvolver carcinoma das células escamosas e parece aumentar, também, a taxa de malignização do LPO (Warnakulasyriya et al., 2011).

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

8. Métodos de tratamento do LPO

Após o correto diagnóstico, com confirmação histopatológica, após biópsia, o primeiro objetivo deverá o de controlar a sintomatologia, se presente, bem como controlar os surtos da doença, uma vez que é recorrente.

Segundo Usatine e Tinitigan (2011) dos 6 tipos de LPO, excluindo os tipos reticular e em placa que apenas carecem de acompanhamento regular por norma, o tratamento tido como de primeira linha e, também os mais aceites, são os corticosteroides, apesar de apenas aliviar os sintomas e não curarem a doença.

1º Linha terapêutica	Corticoides tópicos de alta potência	- Clobetasol - Fluocinonide
2º Linha terapêutica Sem resposta aos corticoides	Inibidores tópicos da calcineurina	- Pimecrolimus - Tacrolimus
Líquen plano hipertrófico	Corticóide intralesional	- Triamcinolona
Líquen plano grave generalizado	Corticoides orais	- Prednisona

Quadro 5 – Tratamento farmacológico para o líquen plano (Usatine e Tinitigan, 2011).

Apesar de ser a primeira linha terapêutica, em alguns casos o tratamento tópico pode não ser eficaz, tendo muitas vezes que se usar um corticoide injetável.

Segundo Gorsky & Epstein (2011), o uso de corticoides aumenta substancialmente, o risco de malignização do LPO, enquanto que para Agha-Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah (2012) o uso de corticoides tem como desvantagens a adesão ao tratamento por parte dos pacientes devido ao desconforto da aplicação e à sua rápida recorrência, bem como o desenvolvimento de infeções como candidíase.

De acordo com o relatado por Bombeccari, et al. (2011) outros medicamentos, tais como imunossuppressores, ciclosporina e o tacrolimus estão a apresentar ótimos resultados apesar de potenciarem a transformação maligna e atuarem sobre o sistema imunológico e agirem diretamente sobre as células. O mesmo autor destaca que o

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

tacrolimus parece interferir sobre algumas vias de sinalização intracelular, nomeadamente com a proteína P53 (sendo que a sua alteração está presente em vários tipos de cancros).

Cheng, et al. (2012) referencia os esteróides tópicos para o tratamento paliativo do LPO, enquanto Baccaglini et al. (2013) e Thongprasom, et al. (2013) referenciam novos agentes terapêuticos dos quais se destacam: amitriptilina (AMY – antidepressivo com propriedades anestésicas); amlexanox (referenciado por Fu et al. (2012), é uma fármaco anti inflamatório tópico que se apresenta numa concentração de 5% em pastas orais para utilização por pacientes com úlceras orais recorrentes tendo eficácia superior á dexametasona); Aloe Vera (este extrato de cacto tem ação anti inflamatória, anti viral, antibacteriana, antifungica de acordo com o descrito por Mansourian, et al. (2011), havendo evidência de associação com uma redução da dor em casos de LPO (Sanchez, et al., 2012).

Jajarm et al. (2011) e Agha-Hosseini et al. (2012) referem a eficácia do laser de baixa intensidade em doenças inflamatórias sendo que, por essa mesma razão se encontra a ser estudada a aplicação no LPO.

Marzotto et al. (2012) referencia o ácido hialurónico (cuja função principal é ser cicatrizante para os tecidos) como uma mais valia uma vez que provaram que este ácido causa uma melhoria transitório em pacientes com LPO. O mesmo autor referencia também, a Ignatia (IA – obtida através de um extrato do feijão de *Strychnos ignatii* que apesar de venenosa em pequenas doses. pode servir como estimulante, laxante ou até mesmo como um homeopático utilizado na ansiedade e depressão sendo importante como tratamento complementar para o controlo da condição psicossocial nos pacientes com LPO). (Delavarian et al., 2010), (Giraldi et al., 2011)

Outros tratamentos também se têm mostrado eficazes, tais como: os curcuminóides (têm sido conhecidos pelos seus componentes anti-inflamatórios sendo que, apesar da eficácia comprovada no tratamento do LPO, estes podem ter efeitos colaterais como disfunção do fígado (Chainani-Wu et al., 2012)

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

Thongprason et al. (2013), conclui que remédios alternativos como aloé vera, pimecrolimus tópico e curcuminóides orais são promissores no tratamento do LPO, sendo que em contrapartida a amlexanox e a talidomida poderão ser potencialmente interessantes, mas necessitam de mais fundamentos e mais estudos. O custo-benefício e a segurança destas alternativas carecem de cuidados, podendo potencializar efeitos adversos (Mattsson & Magnusson, 2010).

Há ainda tratamentos alternativos como os retinoides, o micofenolato de mofetil e os inibidores da calcineurina (tacrolimus e a ciclosporina). A cirurgia por Laser de CO₂ também pode ser utilizada, sendo a sua vantagem a cauterização dos vasos sanguíneos, o que reduz a hemorragia durante o procedimento. (Agha- Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah, 2012; Budimir *et al.*, 2014).

9. Acompanhamento/Follow up

Implementar boas práticas na relação Médico Dentista – Paciente possibilitando apoio e um grau de confiança que permita induzir boas práticas tais como: promover auto exame oral prevenindo a descoberta tardia de lesões com malignidade, consciencializar o paciente para que esteja alerta para os comportamentos de risco tendo em vista a mudança dos mesmos, fazer avaliação clínica periódica ao paciente de forma a perante uma lesão cuja proveniência poderá ser trauma, remover todos os possíveis agentes causais e avaliar num período posterior de 3 semanas findo qual, persistindo, deverá proceder-se á realização de biópsia incisional de modo a podermos estabelecer um correto diagnostico com suporte de avaliação clínica e histopatológico e assim promover um plano de vigilância adequado de no mínimo 6/6 meses, sugerir um tratamento adequado ou mesmo, de acordo com o estágio da doença, encaminhar o paciente para centros especializados explicando a possibilidade de recorrência da patologia.

III CONCLUSÃO

Apesar de haver notoriamente controvérsia quanto á potencial malignidade ou não do LPO, a realidade é que esta patologia se encontra definida assim pela OMS sendo por isso obrigação dos Médicos Dentistas, a deteção, o correto diagnóstico, o tratamento sobretudo visando o alívio de sintomatologia, se presente, a vigilância, o acompanhamento e a informação da potencialidade de malignização, cujo risco maior é o desenvolvimento de cancro.

Podemos concluir que dada a responsabilidade do Médico Dentista em observar e verificar as alterações da cavidade oral, é muito importante estar familiarizado com as manifestações orais e sistémicas de forma a proporcionar um diagnóstico precoce desta patologia.

Uma terapia adequada, assim como consultas de follow-up contribuí para um melhor prognóstico e qualidade de vida do paciente. Para proporcionar bons cuidados de saúde oral, o Médico Dentista deve ter o conhecimento desta patologia e cuidados a ter no tratamento destes pacientes.

Para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica foi necessário avaliar vários trabalhos publicados e tentar estabelecer correlações entre eles, sendo que nem sempre foi fácil uma vez que as características analisadas eram muitas vezes antagónicas.

Apesar disso foi possível chegar as seguintes conclusões:

- Há controvérsias entre os autores relativamente ao LPO e á sua condição de potencialmente maligna ou pré maligna;
- Não está demonstrada a interferência direta dos hábitos tabágicos/etílicos na transformação maligna do LPO;
- As LLO são mais propensas para a evolução maligna do que o LPO;

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- Não está ainda identificado nenhum tratamento para a cura do LPO, estando contudo, referenciado os corticoides como tratamento de primeira linha apesar de aumentarem o risco de malignização;
- As mulheres são mais propensas para desenvolver LPO bem como para a transformação maligna lenta;
- Apesar de estarem a ser testados e implementados vários métodos e agentes terapêuticos que visam tratar todas as dimensões do paciente portador de LPO, sendo que até agora nenhum tratamento isolado ou conjugado se mostrou 100% eficaz na irradicação da doença ou no controle sem recorrências exacerbadas;
- Não obstante da tecnologia existente, não existe ainda ao alcance dos profissionais nenhum aparelho, nem nenhuma técnica que permita a realização de um diagnóstico complementar que permita a identificação do LPO;
- Facilmente se confunde o diagnóstico de LPO com LLO ou displasia epitelial entre outras que mostrem características semelhantes;
- As características clínicas, acompanhadas com avaliação e diagnóstico médico e biópsia para aferição histopatológicas são os denominadores corretos a usar para fazermos o mais correto diagnóstico do LPO;
- Não estão descritas características que nos permitam avaliar ou prever a probabilidade de evolução ou não do LPO no que diz respeito à transformação maligna;
- Não estão disponíveis dados que fundamentem a periodicidade de acompanhamento contínuo a estes pacientes;
- Quando se opta pela aplicação de um tratamento, mesmo que haja um desaparecimento total da lesão, não há garantias de que não recidive bem como, não há capacidade de avaliar a probabilidade e o tempo em que acontecerá;
- O desenvolvimento do cancro oral advém sempre de lesões antecedentes identificáveis;
- O prognóstico é tanto melhor, quanto mais precoce for o seu diagnóstico;

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- O conhecimento das particularidades não só da patologia através da avaliação dos sinais/sintomas como a capacidade de elaborar um correto diagnóstico diferencial permite contribuir para o sucesso de um diagnóstico precoce;
- É uma função pertencente ao Médico Dentista elaborar o plano de acompanhamento, explicando ao paciente a importância do mesmo;
- Diversos estudos demonstram que o LPO pode ter uma transformação maligna, no decurso dos anos, sendo que mesmo com vigilância apertada não é não só possível prever como evitar ou prevenir esta situação;
- O cancro oral assume, hoje em dia, um lugar importante, com preocupantes taxas de mortalidade e morbilidade., sendo por isso importante a identificação e os cuidados a ter.

IV - BIBLIOGRAFIA

1. Abidullah, M. *et alii* (2014). Leuloplakia - review of a potentially malignant disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8 (8), pp. 1-4.
2. Agha-Hosseini, F., et al. (2012). Comparative evaluation of low-level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41, pp. 1265-1269.
3. Agnihotri, R. e Gaur, S. (2014). Implications of tobacco smoking on the oral health of older adults. *Geriatrics and Gerontology International*, 14 (3), pp. 526-540.
4. Ahmadi-Motamayel, F. *et alii* (2013). Prevalence of oral mucosal lesions in male smokers and nonsmokers. *Chonnam Medical Journal*, 49 (2), pp. 65-68.
5. Alves, M., Almeida, J., Cabral, L., (2011). Association between hepatitis C virus and oral lichen planus. *Hepatitis Monthly*. 11(2), pp. 132–133.
6. Allegra, E. *et alii* (2010). The usefulness of toluidine staining as a diagnostic tool for precancerous and cancerous oropharyngeal and oral cavity lesions. *Acta Otorhinolaryngologia Italica*, 29 (4), pp. 187-190.
7. Amagasa, T. (2011). Oral premalignant lesions. *International Journal of Clinical Oncology*, 16 (1), pp. 1-4.
8. Amagasa, T., Yamashiro, M. e Uzawa, N. (2011). Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *International Journal of Clinical Oncology*, 16 (1), pp. 5-14.
9. Arnaoutakis, D. *et alii* (2013). Recurrence patterns and management of oral cavity premalignant lesions. *Oral Oncology*, 49 (8), pp. 814-817.
10. Arunkumar, S. *et alii* (2015). Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus. *Indian Journal of Dentistry*, 6 (1), pp. 14-19.
11. Awan, K. *et alii* (2012). Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- detection of potentially malignant disorders of the oral cavity – a clinical and histological assessment. *Oral Diseases*, 18 (8), pp. 728-733.
12. Awan, K., Morgan, P. e Warnakulasuriya, S. (2011). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratosis. *Oral Oncology*, 47 (4), pp. 274-277.
 13. Baccaglini, L. et al. (2013). Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*, 19, pp. 128-143.
 14. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M. Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. *Oral Diseases*. (2010) 16, 328–332.
 15. Bagán JV. Medicina y patología oral. 4ª Edición. Buenos Aires: Masson; 2011. p. 75-84.
 16. Bardellini, E.; Amadori, F.; Flocchini, P.; Bonadeo, S. & Majorana, A., (2013). Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odontol. Scand.*, 71(3-4), pp.834-840
 17. Bardellini, L. et al. (May-Jul de 2013). Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odont Scand*, 71(3-4), PP. 834-840.
 18. Bermejo-Fenoll, A., et al. (27 de January de 2010). A retrospective Clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south eastern Spain. *J Oral Pathol & Med*, 39, pp. 491-496.
 19. Bhatia, N., Matias, M. e Farah, C. (2014). Assessment of a decision making protocol to improve the efficacy of VELscope™ in general dental practice: a prospective evaluation. *Oral Oncology*, 50 (10), pp. 1012-1019.
 20. Bombeccari, G., et al. (13 de April de 2011). Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112, pp. 328-334.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

21. Boy, S. (2012). Leukoplakia and erythroplakia of the oral mucosa - a brief overview. *Journal of the South African Dental Association*, 67 (10), pp. 558-560.
22. Brzak, B. *et alli* (2012). The Frequency and Malignant Transformation Rate of Oral Lichen Planus and Leukoplakia – A Retrospective Study. *Collegium Antropologicum*, 36(3), pp. 773-777.
23. Canto, A., et al. (16 de Março de 2010). Liquen Plano Oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatolog*, 85(5), pp. 669-675.
24. Canto AM, Muller H, Freitas RR, Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):669-75.
25. Calcaianu, N., Sa, P., Diveica, D. & Lascar, I. (2015). Surgical attitude in premalignant lesions and malignant tumors of the lower lip. *Journal of Medicine and Life*, 8(1), 109–111.
26. Cancela-Rodríguez, P. *et alli* (2011). The use of toluidine blue in the detection of pre- malignant and malignant oral lesions. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40 (4), pp. 300-304.
27. Carnelio, S. *et alli* (2011). A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. *The Indian Journal of Surgery*, 73 (4), pp. 256-261.
28. Carreras-Torras, C. e Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review. *Medicina Oral, Patología y Cirugía Bucal*, 20 (3), pp. 305-315.
29. Casparis, S. *et alli* (2015). Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002– 2011. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 19 (2), pp. 149-156.
30. Castillo, C. e Peña, J. (2012). Caracterización clínico-histopatológica del líquen plano bucal en las consultas de diagnóstico precoz del cáncer bucal. Clinical and histopathological characterization of oral lichen planus in early diagnosis

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

consultations of oral cancer. Hospital Pediatrico Universitario Eduardo Agramonte Piña, Camaguey, Cuba.

31. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S, Jr. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(5):752-60.
32. Cheng, S., Kirsching, G. e Cooper, S. (2012). Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane database syst review*, CD 008092.
33. Chiu CT CC, Li JR, Huang HY, Chang SW, Hung YC. Greater therapeutic efficacy of prednisolone plus medicinal herbs than prednisolone or medicinal herbs alone in patients with oral lichen planus. *Journal of Dental Sciences.* 2010;5:209-15
34. Crincoli ,V., Di Bisceglie, MB., Scivetti, M., Lucchese, A., Tecco, S., Festa, F., (2011). Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol.*, 33,pp.11–20.
35. Danielli, J.; Vilanova, L. S. R.; Pedroso, L. & Silva, M. A. G., (2010). Protocolo de atendimento e acompanhamento do paciente com líquen plano oral (LPO). *Rev. Odontol. Bras. Central*, 19(50), p. 233-238.
36. Delavarian Z, Javadzadeh-Bolouri A, Dalirsani Z, Arshadi HR, Toofani-Asl H. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(2):e322-7.
37. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):100-8.
38. Fernandez-Gonzalez F, Vazquez-Alvarez R, Reboiras-Lopez D, Gandara-Vila P, Garcia-Garcia A, Gandara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(5):e641-6

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

39. Fitzpatrick, S., et al. (9 de Jan de 2013). Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* (14), pp. 2212-4403.
40. Fitzpatrick, S., Hirsch, S., & Gordon, S. (Jan de 2014). The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systemic review. *J Am Dent Assoc*, 145(1), pp. 45-56.
41. Fu, J., et al. (2012). Amlexanox is as effective as dexamethasone in topical treatment of erosive oral lichen planus: a short term pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113, pp. 77-83.
42. Georgakopoulou, E., et al. (Oct-Dec de 2011). Update of the cancer-associated molecular mechanisms in oral lichen planus, a disease with possible premalignant nature. *J BUON*, 16(4), pp. 613-616.
43. Giraldi, C., et al. (2011). Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone levels, psychologic factors in patients with oral lichen planus. *Arc Oral Biol*, 56, pp. 864-868.
44. Gorsky, M. e Epstein, J. (April de 2011). Oral lichen planus: malignant transformation and human papilloma virus: a review of potential clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 111(4), pp. 461-464.
45. Grando, L., et al. (12 de Noviembre de 2012). Carcinoma de seno maxilar en paciente con líquen plano oral: Presentación de um caso clínico. *Avances en Odontoestomatologia*, pp. 185-190.
46. Hegarty A. líquen plano oral: Etiologia, diagnóstico e tratamento. *Dent Nurs*. 2012; 8 : 141-6.
47. Hirota S MR, dos Santos CHR, Seo J, Migliari D. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):750-6.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

48. Jafarzadeh, H. e Abbott, V. (2010a). Review of pulp sensibility testes. Part I: General Information and thermal tests. *International Endodontic Journal*, pp. 738-762.
49. Jahanshahi, G., Ghalayani, P. e Maleki, L. (Mar de 2012). Mast cells distribution and variations in epithelium thickness and basement membrane in oral lichen planus lesion and oral lichenoid reaction. *Dent Res (Isfahan)*, 9(2), pp. 180-184
50. Jajarm, H., et al. (2011). A comparative pilot study of low intensive laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed laser surg*, 29, pp. 421-425.
51. Jayanthi P, Ranganathan K. Differential diagnosis of white lesions of the oral mucosa. *J Orofac Sci*. 2010;2:58–63.
52. Kaplan I, et al., (2012) The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. *Head Neck Pathol*, 6(2), pp.173-183.
53. Kamath, V., Setlur, K. e Yerlagudda, K. (2015). Oral Lichenoid Lesions - A Review and Update. *Indian Journal of Dermatology*, 60 (1), pp. 102-121.
54. Kassem R, Yarom N, Scope A, Babaev M, Trau H, Pavlotzky F. Treatment of erosive oral lichen planus with local ultraviolet B phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):761-6.
55. Kini R, Nagaratna DV, Saha A., (2011). Therapeutic management of oral lichen planus: A review for the clinicians. *World J Dent*, 2,pp. 249-253.
56. Krupaa, R. *et alli* (2015). Oral lichen planus: An overview. *Journal of Pharmacy & BioAllied Sciences* 7 (1), pp. 158-161.
57. Lavanya, N. *et alli* (2011). Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial*
58. Lin HP, Wang YP, Chia JS, Sun A. Modulation of serum antinuclear antibody levels by levamisole treatment in patients with oral lichen planus. *J Formos Med Assoc*. 2011;110(5):316-21.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

59. Lodi, G., et al. (3 de January de 2012). Interventions for treating oral lichen palnus: a systematic review. *British Association of Dermatologists*, 166, pp. 938-947.
60. Luiza, M., Sousa, D. De, Lima, K. C., Janine, É. & Leonardo, F. (2015). Clinicopathological profile and management of 161 cases of actinic cheilitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 90(4), pp. 505–512.
61. Machado MAN, Contar CMM, Brustolim JA, Candido L, Azevedo-Alanis LR, Gregio AMT. Management Of Two Cases Of Desquamative Gingivitis With Clobetasol And Calendula Officinalis Gel. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010 Dez; 154(4):335–338.
62. Mansourian, A., et al. (23 de February de 2011). Comparison of Aloe Vera Mouthwatsh with triamcinolone Acetonide 0,1% on Oral Lichen Planus: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *The American Journal of the Medical Sciences*, 342(6), pp. 447-451.
63. Mares, S., et al. (Nov de 2013). Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Oral*, 114(5), pp. 293-298
64. .Mattsson, U. e Magnusson, B. (2010). Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen palnus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, pp. 19-25.
65. Marzotto, et al. (2012). Effects of Ignatia amara in mouse behavioural models. *Homeopathy*, 101, pp. 57-67.
66. McAnerney D, et al., (2014) Re: Why should I follow up my patients with oral lichen planus and licheniod reactions? Greaney L, Kerawala C, Cascarini L, Godden D, Coombes D. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 52(3), pp.291.
67. Muller S. Oral manifestations of dermatologic disease: a focus on lichenoid lesions. *Head Neck Pathol*. 2011;5(1):36-40.
68. Nico, M., Lourenço, S. e Fernandes, J. (2011). Liquen Plano Oral. *An Bras Dermatol*, 86(4), pp. 633-643.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

69. Oliveira Alves MG, Almeida JD, Balducci I, Guimarães Cabral LA. Oral lichen planus: A retrospective study of 110 Brazilian patients. *BMC Res Notes*. 2010;3:157.
70. Panwar, A., Lindau, R. e Wieland, A. (Mar de 2014). Management for premalignant lesions of the oral cavity. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14(3), pp. 349-357 Patil, A. *et alli* (2012). Oral bullous lichen planus: Case report and review of management. *Contemporary Clinical Dentistry*, 3 (3), pp. 344-348.
71. Patil BA, et al., (2013). Aloe vera as cure for lichen planus. *NY State Dent Journal*, 79(5):65-68.
72. Pavlic,V., Vujic-Aleksic, V., (2014) Phototherapy approaches in treatment of oral lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 30(1), pp.15-24.
73. Pidala J. Graft-vs-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Cancer Control*. 2011;18(4):268-76.
74. Ramos-e-Silva M, Jacques CM, Carneiro SC. Premalignant nature of oral and vulval lichen planus: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(5):563-7.
75. Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):627-34.
76. Rosa, R. R., (2011). Reavaliação dos pacientes com líquen plano oral atendidos no período de 1997 a 2010. Dissertação. Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia, Repositório. Pesquisa feita a 20/12/15.
77. Roopashree, M., et al. (23 de June de 2010). Pathogenesis of oral lichen palnus-a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, pp. 729-734.
78. Ryan, K., Hegarty, A. e Hodgson, T. (2014). Aetiology, diagnosis and treatment of oral lichen plaus. *British Journal of Hospital Medicine*, 75 (5), pp. 492-496.
79. Saawarn, et al. (2011). Lycopene in the management of oral lichen palnus: a placebo-controlled study. *Indian J Dent Res*, 22, pp. 639-643.
80. Safadi RA JS, Hammada HM, Hamasha AH. Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

- mucositis. An immunohistochemical study. *archives of oral biology*. 2010;55:454-61.
81. Salazar – Sanches, N., et al. (2010). Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med*, 39, pp. 735-740.
 82. Santos, L. e Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: LIDEL – Edições Técnica, Lda
 83. Sarode, C., Sarode, S., Karmarkar, S. e Tupkari, J. (2011). A new classification for potentially malignant disorders of oral cavity. *Oral Oncology*, 47(9), pp. 920-921.
 84. Sarode, C., et al. (2012). Oral (mucosa) potentially malignant disorders. *Oral Oncology*, 48(10), pp. 35-36.
 85. Scully, C., e Petti, S. (2010). Overview of cancer for the healthcare team: Aetiopathogenesis and early diagnosis. *Oral Oncology*, 46(6), pp. 402-406.
 86. Schlosser BJ. . Líquen plano e reações liquenóides da mucosa oral *Dermatol Ther*. 2010; 23 : 251-67.
 87. -Shen, Z., et al. (Nov de 2011). Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(5), pp. 592-596.
 88. -Shen,Y., Liu,W., Zhu,K., Q. Feng, J., Tang,G., Zhou,T., (Nov. 2012) A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.17(6), pp.943-947.
 89. -Shi, P.; Liu, W.; Zhou, Z. T.; He, Q. B. & Jiang, W., (2010). W. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol. Biomarkes Prev.*, 19(3), pp. 844-849.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

90. -Siponen M, Huuskonen L, Lärä E, Salo T., (2010). Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*110, pp.319-324.
91. -Sreenivasan V., (2013). The malignant potential of oral lichen planus-confusion galore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 115(3), p.415.
92. -Sugerman, P. e Porter, S. (2010). Oral lichen palnus: Obtido em 03 de January de 2016 de Medscape references: <http://reference.medscape.com>
93. -Taghavi Zenouz, A., et al. (13 de Mar de 2012). Squamous cell carcinoma arising from an oral lichenoid lesion: a care report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 6(1), pp. 29-32.
94. -Teja CS, et al. (2014) Cytomorphometric analysis of exfoliated cells in oral lichen planus. *Cytojournal*, 11(3).
95. -Thongprason, k. e Carrozzo, M. (2011). Interventions for treating oral lichen palnus. *Cochrane database system review*, CD 001168.
96. -Thongprason, K., et al. (16 de April de 2013). Novel therapies for oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, pp. 1-7.
97. -Tomaz, A., Jacomacci, W., Santana Quinto, J., Veltrini, V., Iwaki, L., Tolentino, E., (2015). Potential Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: Retrospective Study. *Int. J. Odontostomat.*, 9(3), pp.511-517.
98. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(5):e685-90.
99. Usatine, R. e Tinitigan, M. (2011). Diagnosis and Treatment of Lichen Planus. *American Family Physician*, 84 (1), pp. 53-60.
100. Van der Meij, E., Shepman, K. e de Visscher, J. (Sep de 2013). Oral medicine 9. Lichen planus and lichenoid lesions of the oral mucosa. *Ned Tijdschr Tandheelhd*, 120(9), pp. 477-482.
101. Vélez, J. (24 de Marzo de 2013). Liquen Plano Bucal y displasia epitelial. *Revista Cubana de Estomatologia*, 49(2), pp. 162-170.

Potencial de malignização do Líquen Plano Oral – Revisão Crítica

102. Villa, A., Villa, C. e Abati, S. (2011). Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Australian Dental Journal*, 56 (3), pp. 253-256.
103. Warnakulasuriya, S. (2010). Living with oral cancer: Epidemiology with particular reference to prevalence and lifestyle changes that influence survival. *Oral Oncology*, 46(6), pp. 407-410.
104. Warnakulasuriya, S., et al. (Oct de 2011). Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral PatholMed*, 40(9), pp. 677-683.
105. Yardimci, G. *et alli* (2014). Precancerous lesions of oral mucosa. *World Journal of Clinical Cases*, 2 (12), pp. 866-872.
106. Ye X, et al., (2014) HBO: A possible supplementary therapy for oral potentially malignant disorders. *Med Hypotheses*.