

Jackson Ceita

**Líquen Plano Oral – Lesão Pré-Maligna?**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014



Jackson Ceita

**Líquen Plano Oral – Lesão Pré-Maligna?**

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2014

Jackson Ceita

## **Líquen Plano Oral – Lesão Pré-Maligna?**

“Dissertação apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de  
grau de Mestrado Integrado em Medicina Dentária”

---

(Jackson Ceita)

“O amanhã pertence aqueles que se preparam hoje,

Pois nunca me esquecerei das lições aprendidas na dor”

(autor desconhecido)

## **Resumo**

O líquen plano da mucosa oral (LPO) caracteriza-se por ser doença mucocutânea auto-imune crónica, que afecta a mucosa oral em 60-70% dos casos, mas também pode afectar a pele, mucosa genital, couro cabeludo e unhas. Com etiologia desconhecida, o LPO é caracterizado por uma resposta imunológica mediada por células T, contra os antígenos no epitélio da mucosa e/ou pele, tornando o diagnóstico da doença difícil.

No sentido de compreender se o líquen plano oral é na realidade uma lesão pré-maligna, como descreve a Organização Mundial de Saúde, foi realizada uma revisão bibliográfica, datada entre 2000-2014, nos websites: Pub-Med, B-On, RCAAP, Wiley Online Library, bem como consultados livros e artigos de revistas científicas presentes nas bibliotecas universitárias: da Universidade Fernando Pessoa e na Universidade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

Conclui-se, após análise de 108 artigos científicos, que, não existe consenso entre os autores sobre o potencial de malignização do LPO, todavia, a maioria aponta para uma probabilidade de 1% dos pacientes, desenvolverem a patologia, no decurso dos anos. Compreende-se ainda que a terapia corticosteróide é a mais utilizada actualmente, na tentativa de evitar a transformação maligna do LPO, contudo, já existem novos agentes terapêuticos no mercado de Medicina Dentária, com boas perspectivas de cura.

## **Abstract**

Oral Lichen planus (OLP) is an autoimmune chronic mucocutaneous disease that affects the oral mucosa in 60-70% of cases, but can also affect the skin, genital mucosa, scalp and nails. With unknown etiology, is characterized by an immune response mediated pro T cells against the antigens in the mucosal epithelium and / or skin, making difficult the diagnosis of the disease.

In order to understand if the oral lichen planus is actually a pre - malignant lesion, as described by the World Health Organization, a literature review was conducted, dated between 2000-2014, on the websites: Pub-Med, B-On, RCAAP, Wiley Online library, as well as consulted books and journal articles present in university libraries: Fernando Pessoa University and the University of Dental Medicine of University of Porto.

In conclusion, after analyzing 108 scientific articles, there is no consensus among authors about the malignant potential of OLP, however, the majority points to a probability of 1 % of patients develop squamous cells carcinoma in the course of years. It is understood also that corticosteroid therapy is the most currently used in an attempt to prevent malignant transformation of OLP, however, there are new therapeutic agents in dentistry market with good prospects of cure.

**Dedicatórias**

À minha mãe.

Aos meus Irmãos.

À minha avó, pelo profundo amor e carinho.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Pedro Trancoso, pela dedicação, orientação científica e sabedoria ímpares. Inspirando-me na vontade de dar o meu melhor e aprofundar os meus conhecimentos nesta área, o meu sincero agradecimento.

Para a minha família um especial agradecimento, ao Vítor Hugo Guilherme, Lucas Ceita e Manzanbi Buvu, por terem acreditado em mim, e por estarem sempre comigo nos bons e maus momentos.

A minha mãe, Dra. Constança Ceita que desde sempre acreditou em mim, mostrando-me que havia sempre solução para os problemas.

Aos meus irmãos, Victor Hugo, Michael Paulo e Djamila Viviane que durante estes anos apoiaram-me incondicionalmente, embora distantes foram sem dúvida um pilar para mim.

Um especial agradecimento aos amigos, José Constantino e Alexandra Antunes pela paciência, disponibilidade assim como pela verdadeira amizade que tiveram para comigo.

À Universidade Fernando Pessoa e a todo o seu corpo docente por me terem transmitido todos os valores e conteúdos necessários para poder vir a ser um excelente Médico Dentista, fazendo-me sentir orgulhoso de poder representar as cores desta instituição.

## Índice

### Resumo

I.	INTRODUÇÃO	1
II.	LÍQUEN PLANO ORAL – LESÃO PRÉ-MALIGNA	3
1.	Lesão pré-maligna da cavidade oral	3
1.1.	Definição e conceito de líquen plano oral	3
1.2.	Epidemiologia do líquen plano oral	4
1.3.	Características clínicas do líquen plano oral	5
1.3.1.	Forma reticular	5
1.3.2.	Forma erosiva	8
1.3.3.	Forma bolhosa	11
1.3.4.	Tipo “em placa”	11
1.3.5.	Forma papular	12
1.3.6.	Forma atrófica ou eritematosa	12
1.3.7.	Lesões extraorais	12
2.	LPO e outras condições que apresentam características histopatológicas idênticas	13
2.1.	Leucoplasia	14
2.2.	Eritroleucoplasia	16
3.	Diagnósticos complementares para detecção do líquen plano oral	17
3.1.	Avaliação da cavidade oral	17
3.2.	Microscopia óptica	20
3.3.	Imunofluorescência direta	21
4.	Cancro oral: A realidade portuguesa	22
4.1.	Malignização do Líquen em Plano Oral	26
4.2.	Tratamento do Líquen em Plano Oral	30
5.	METODOLOGIA DO ESTUDO	34
III.	DISCUSSÃO	36
IV.	CONCLUSÃO	39
V.	BIBLIOGRAFIA	41

## Índice de figuras

Figura 1: Líquen plano reticular: aspecto reticular-lábio inferior e mucosa jugal.	6
Figura 2: Líquen plano reticular: aspecto reticular - dorso da língua	7
Figura 3: Líquen plano: Lesões reticular-lábio inferior, área eritematosa	7
Figura 4: Líquen plano: As linhas brancas entrelaçadas são típicas do líquen plano reticular envolvendo a região posterior da mucosa jugal, o local mais comum de envolvimento bucal.	8
Figura 5: Líquen plano erosivo: Lesão ulcerada do dorso da língua circundada por estrias reticulares.	9
Figura 6: Líquen plano erosivo: Lesão ulcerada do bordo lateral da língua com bordos eritematosos.	9
Figura 7: Líquen plano: A ulceração da mucosa jugal exhibe estrias ceratóticas periféricas radiantes, características do líquen plano erosivo oral.	10
Figura 8: O líquen plano erosivo geralmente aparece como gengivite descamativa, produzindo eritema gengival e sensibilidade.	10
Figura 9: A superfície dorsal da língua exhibe uma ulceração extensa causada pelo líquen plano erosivo. Na imagem da direita, o mesmo paciente após terapia com corticosteróides sistêmicos, Na maior parte da mucosa houve reapitelização, deixando apenas ulcerações focais remanescentes.	11
Figura 10: Avaliação clínica da cavidade oral e do pescoço.	18-19

## Índice de tabelas

Tabela I: Lesões brancas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de leucoplasia	14
Tabela II: Frequência e risco de aparecimento de displasia ou carcinoma nas diversas localizações da cavidade oral	15
Tabela III: Características das lesões leucoplásicas	15
Tabela IV: Lesões vermelhas com/ sem associação a lesões esbranquiçadas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de eritroleucoplasia	16
Tabela V: Guia de avaliação da Saúde Oral	20
Tabela VI: Diferenças clinico-patológicas nos carcinomas da cavidade oral em função da presença do HPV	23
Tabela VII: Taxas de incidência por género e localização em Portugal, 2001	23
Tabela VIII: Taxa de incidência (por 100.000 habitantes), por género e registo oncológico	24
Tabela IX: Taxas de incidência (por 100.000 habitantes) por género e localização na região Norte	25
Tabela X: Sobrevivência absoluta e relativa dos tumores da cavidade oral para casos diagnosticados no período de 2000-2006	25

**Lista de abreviaturas**

AMY - Amitriptilina (Amitriptyline)

AV - Aloe Vera

FCS-UFP- Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa

H – Homens

HM – Homens e mulheres

HA - Ácido hialurónico (Hyaluronic acid)

HPV – Papiloma vírus humano

IA- Ignatia (Ignatia)

LPE – Líquen plano erosivo

LPR – Líquen plano reticular

LY – O licopeno (Lycopene)

LPO – Líquen Plano Oral

M – Mulheres

MD- Médico Dentista

LLO – Lesões liquenóides orais

OMS – Organização Mundial de Saúde

PI - O Pimecrolimus (pimecrolimus)

ROR – Registo Oncológico Regional

## **I- INTRODUÇÃO**

O líquen plano da mucosa oral (LPO) trata-se de uma afecção que pode aparecer isolada ou associada ao líquen plano cutâneo, havendo contudo diferenças significativas clinico-evolutivas, como seja o LPO tende a ser crónico, recidivante e de difícil tratamento (Nico, et al., 2011).

Sendo que o diagnóstico, segundo Ingle (2002) é o procedimento em que ao aceitar um paciente, reconhece que este tem um problema e determina a causa do mesmo, desenvolvendo um plano de tratamento que resolva e/ou alivie o problema. Torna-se pertinente determinar se o diagnóstico de LPO, pode afectar o plano de tratamento, prognóstico e a necessidade de terapia de apoio para complementar o tratamento propriamente dito (Gutmann, 2009).

Como doença mucocutânea inflamatória crónica, mediada por células T, de causa desconhecida. Caracteriza-se, na pele, por erupção papulosa, que ocorre na maioria dos casos entre os 30 e 60 anos de idade, todavia já existem relatos em crianças (Nico, et al., 2011). Torna-se assim necessária a correta avaliação do Médico Dentista (MD), que antes de iniciar qualquer tratamento primeiro necessita reunir todas as informações disponíveis sobre os sinais e sintomas, bem como o resultado dos testes de diagnóstico (Jafarzadeh & Abbott, 2010a). Devido à sua relativa frequência, cronicidade, remissão espontânea rara, com potencial maligno e frequentemente fonte de morbidade (Regezi & Sciubba, 2000).

Perante esta realidade e pela experiência adquirida nestes anos de formação académica, em concreto no contacto com os pacientes, na prática clínica, foi possível constatar diversas situações reais de LPO. Deste modo, a tomada de consciência desta realidade incentivou-me e motivou-me para a realização deste trabalho tentando compreender melhor esta problemática, investigando a prevalência e a doença a fundo.

O estudo realizado tem ainda como objectivo principal: tecer considerações clínicas e histopatológicas a respeito do LPO, para compreender se se trata de uma lesão pré-

maligna, favorecendo o seu entendimento por parte dos MD e, conseqüentemente, reforçar a importância do acompanhamento a longo prazo dos pacientes acometidos pela doença. Para tal, apareceram como objectivos específicos do estudo:

- Elaborar uma actualização dos conceitos teóricos do diagnóstico, das manifestações clínicas e plano de tratamento da doença Líquen Plano Oral;
- Descrever e caracterizar a população alvo que o LPO atinge.
- Realçar a importância do diagnóstico precoce correto e respectivos tipos de tratamento possíveis.
- Compreender se o líquen plano oral é, uma lesão pré-maligna, com base na revisão bibliográfica.
- Analisar qualitativamente os artigos encontrados.

Em suma, pretende-se realizar uma revisão bibliográfica do LPO, verificando a evolução desta patologia, tendo em conta todos os esforços que se têm vindo a realizar, em particular os académicos, técnicos, sociais e económicos.

## **II - LÍQUEN PLANO ORAL - LESÃO PRÉ-MALIGNA**

### **1– Lesão pré-maligna da cavidade oral**

Desde 1978 a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o líquen plano como sendo uma condição cancerígena pré - maligna, existindo controvérsias entre diversos autores. Cerca de 2 a 3% das lesões tornam-se malignas. Porém menos que 0,5% dos líquenes plano em não fumadores desenvolvem carcinogénese. É mais comum a transformação maligna em líquenes erosivos ou atróficos (Santos & Teixeira, 2011). O risco de transformação aumenta quando o portador de líquen é exposto a factores mutagénicos, (pois este torna-se mais sensível), eles são o tabaco, tabaco de mascar, álcool, e a candidíase (Ismail, et al., 2007).

#### **1.1. Definição e conceito de líquen plano oral**

O Líquen Plano é uma desordem relativamente comum, crónica, inflamatória que afecta a mucosa oral e tecidos subjacentes. O líquen plano oral ocorre mais frequentemente na sua forma cutânea e tende a ser mais persistente e mais resistente ao tratamento (Edwards & Kelsch, 2002) e (Bermejo-Fenoll et al., 2010).

Por ser uma doença crónica auto-imune mediada por linfócitos T que afecta o epitélio escamoso estratificado (Roopashree, et al., 2010), é considerada uma das doenças dermatológicas mais comuns que acometem a cavidade oral, com prevalência de 1% a 2% na população geral (Sousa & Rosa, 2008). Contudo, pode apresentar-se na pele, anexos da pele, cavidade oral e mucosa extra-oral como vulva e vagina (Scully & Carrozzo, 2008). Na mucosa oral encontra-se mais frequentemente a nível da mucosa jugal, gengiva e bordos laterais da língua (Regezi & Jordan, 2008).

Pode manifestar-se, como se verá mais aprofundadamente num dos sub-capítulos seguintes, de diversas formas clínicas como atrófico, bolhoso, erosivo, em placa, popular e reticular (Canto, et al., 2010).

Por ser uma doença com poucos pontos de concordância, e uma vez que quase todos os aspectos relacionados com o LPO são alvo de muita controvérsia, especialmente em

relação ao seu potencial de transformação maligna (Sousa & Rosa, 2008). Torna-se pertinente compreender a origem da doença, sendo necessário levar em consideração diversas características ligadas à pessoa, espaço físico e temporal, para poder determinar as medidas de prevenção e controlo mais indicadas para resolver a doença. Desta forma, em seguida abordar-se-á a epidemiologia desta patologia.

## **1.2. Epidemiologia do líquen plano oral**

Actualmente compreende-se como epidemiologia a ciência que estuda o comportamento das doenças numa determinada comunidade, de forma a avaliar quais serão as estratégias a serem adoptadas e se as mesmas causaram impactos, diminuindo e controlando a ocorrência da doença em análise.

Estima-se que a prevalência do LPO varie entre 1% a 2%, na população em geral (Gorsky, et al., 2004), (Sousa & Rosa, 2008) e (Vélez, 2013). Já Nico et al. (2011) apresentam valores compreendidos entre 0,5% a 4% da população em geral, havendo 1 forte predilecção no sexo feminino. A idade de ocorrência na maioria dos casos fica compreendida entre os 30 e 70 anos de idade, especialmente na 5ª e 6ª década de vida (Farhi & Dupin, 2010) (Lodi, et al., 2012). Já Eisen (2002), Edwards & Kelsch (2002), Laeijendecker et al. (2005), Sousa & Rosa (2005, 2008), referem que esta doença, afecta mais nestas décadas, mas no sexo feminino, mas Bombeccari, et al. (2011), considera que o LPO afecta mais as mulheres acima dos 40 anos, não descartando que esta doença também pode afectar indivíduos menores de 18 anos, preservando as mesmas características clinicas com as quais se manifesta nos adultos, mas com prognóstico mais favorável.

Bascones-Ilundain, et al. (2006), Ismail, et al. (2007) e Carrozzo & Thorpe (2009), relativamente a prevalência das estimativas entre diferentes populações, aludem que parece exibir uma predilecção racial, sendo que na população espanhola é de 0,2 a 2%, 0,5% na população japonesa, 1,9% na população sueca, 2,6% na população indiana, 0,38% na Malásia. Sousa & Rosa (2008) observaram que, as mulheres são quatro vezes mais acometidas do que os homens e que indivíduos da raça branca possuem um risco cinco vezes e meia maior de desenvolver a doença, comparada com as demais raças. No

estudo de Sugerman & Porter (2010), existe referência que nos EUA a prevalência é desconhecida.

Numa perspectiva histórica, pode-se constatar que os estudos que existem referem que Regezi e Sciubba (2000), considera que a doença reporta-se entre homens e mulheres aproximadamente em números iguais, Azul & Trancoso (2006), Grossmann, et al. (2006) e Ismail, et al. (2007), consideram que a doença reporta-se numa relação de 2:1 entre mulheres e homens, Grandó, et al. (2012), referem que, é comum em mulheres de meia-idade na proporção de 3:2 em relação aos homens.

A nível de localização na região intra-oral, o estudo de Mignogna et al. (2005), avaliou 700 pacientes com LPO, e relata que 48% dos mesmos tinham comprometimento gengival e que em 7,4% dos pacientes pesquisados, as lesões limitavam-se somente à mucosa gengival. Além disso, observaram ainda que 20% dos casos de transformação maligna envolviam a mucosa gengival reforçando ainda mais a importância do exame histopatológico no diagnóstico final da doença.

É de reforçar que as lesões da mucosa oral ocorrem em 50 a 70% dos doentes com líquen plano oral e podem ser exclusivas em 20 a 30% dos doentes. Esta não é uma doença que afecta apenas a mucosa oral e genital, muito raramente também atinge a mucosa anal, do nariz, laringe, conjuntiva e uretra (Nico et al., 2011).

### **1.3. Características clínicas do Líquen Plano Oral**

Clinicamente o LPO possui características distintas e fáceis de serem identificadas apresentando-se sob duas formas principais: reticular e erosiva, embora existam outras formas mais raras de apresentação (Edwards & Kelsch, 2002) (Eisen, et al., 2005). De facto, segundo Sousa & Rosa (2008), Canto et al. (2010) e Vélez (2013), existem outras quatro formas descritas: papular, “em placa”, bolhosa e atrófica.

#### **1.3.1. Forma reticular**

Será a forma que ocorre com maior frequência caracterizando-se por linhas brancas entrelaçadas, conhecidas como estrias de Wickham, e em geral, encontram-se cercadas

por uma discreta borda eritematosa. Podem não ser evidentes em alguns locais, como o dorso da língua, onde as lesões se apresentam como placas queratóticas. Não causa sintomas e envolve a mucosa jugal posterior bilateralmente. Existe ainda registros, em que podem estar envolvidos ao mesmo tempo, o dorso e a parte lateral da língua, as gengivas e o palato (Mollaoglu, 2000), (Edwards & Kelsch, 2002), (Neville, et al., 2004), (Ingafou, et al., 2006), (Regezi & Jordan, 2008) (Scully & Carrozzo, 2008), (Sousa & Rosa, 2008), (Carrozzo & Thorpe, 2009), (Canto, et al., 2010), (Castillo & Peña, 2012).



**Figura 1:** Líquen plano reticular – aspecto reticular zona do lábio inferior e mucosa jugal. (Neville et al., 2009).

Líquen Plano Oral – Lesão pré-maligna?



**Figura 2:** Líquen plano reticular – aspecto reticular - dorso da língua (Neville et al., 2009).



**Figura 3:** Líquen plano: Lesões reticular - lábio inferior, áreas eritematosas. (Neville et al., 2009).



**Figura 4:** Líquen plano: As linhas brancas entrelaçadas são típicas do líquen plano reticular envolvendo a região posterior da mucosa jugal, o local mais comum de envolvimento bucal (Neville et al., 2009).

### **1.3.2. Forma erosiva**

A par da forma reticular, existe a forma erosiva, ou seja, embora não seja tão comum é a mais significativa para o paciente porque as lesões são sintomáticas, variando desde o simples desconforto até episódios de dor intensa capaz de interferir com a função mastigatória, principalmente com alimentos quentes, picantes ou ácidos. Manifesta-se clinicamente por áreas atróficas e eritematosas frequentemente cercadas por finas estrias radiantes, ou por uma ulceração coberta por uma placa fibrinosa ou pseudomembranosa. (Ismail, et al., 2007), (Sousa & Rosa, 2008), (Canto, et al., 2010), (Castillo & Peña, 2012).



**Figura 5:** Líquen plano erosivo – lesão ulcerada do dorso da língua circundada por estrias reticulares. (Neville et al., 2009).



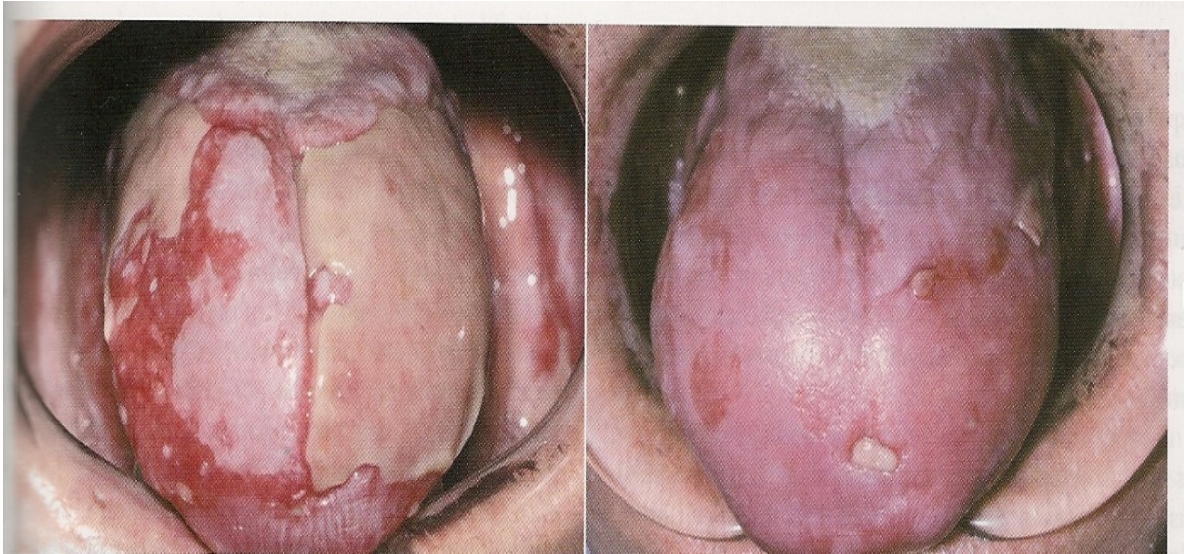
**Figura 6:** Líquen plano erosivo – lesão ulcerada do bordo lateral da língua com bordos eritematosos. (Neville et al., 2009).



**Figura 7:** Líquen plano: A ulceração da mucosa jugal exhibe estrias ceratóticas periféricas radiantes, características do líquen plano erosivo oral. (Neville et al., 2009).



**Figura 8:** O líquen plano erosivo geralmente aparece como gengivite descamativa, produzindo eritema gengival e sensibilidade. (Neville et al., 2009).



**Figura 9:** A superfície dorsal da língua exibe uma ulceração extensa causada pelo líquen plano erosivo. Na imagem da direita, o mesmo paciente após terapia com corticosteróides sistêmicos, na maior parte da mucosa houve ré epitelização, deixando apenas ulcerações focais remanescentes (Neville et al., 2009).

### 1.3.3. Forma bolhosa

Se o componente erosivo for muito grave, poderá ocorrer separação do epitélio, resultando nesta forma de líquen plano bolhoso. O diâmetro das bolhas varia desde pequenos milímetros a centímetros e tendem a romper tornando-as dolorosas. A periferia da lesão encontra-se normalmente rodeada por estrias queratinócitas finamente irradiadas ou reticulares. Encontram-se geralmente na mucosa jugal em especial nas regiões posteriores e inferiores adjacentes aos 2º e 3º molares. (Edwards & Kelsch, 2002) (Neville, et al., 2004) (Regezi & Jordan, 2008) (Sousa & Rosa, 2008), (Canto, et al., 2010).

### 1.3.4. Tipo “em placa”

Este tipo apresenta irregularidades esbranquiçadas e homogêneas que se assemelham a leucoplasia, ocorrendo, principalmente no dorso da língua e na mucosa jugal. Estas lesões podem ser multifocais, mudando o aspeto, tornando-se elevadas e/ou rugosas. (Canto, et al., 2010)

### **1.3.5. Forma papular**

Sendo uma forma raramente observada, é normalmente acompanhada por outro tipo de variante descrita. Caracteriza-se por pequenas pápulas brancas, com diâmetro a oscilar entre 0,5mm e 1,0mm, com estriações finas na sua periferia (Ismail, et al., 2007), (Canto, et al., 2010).

### **1.3.6. Forma atrófica ou eritematosa**

Apresenta-se com lesões avermelhadas difusas, podendo aparentar ser uma mistura de duas formas clínicas, como a presença de estrias brancas características do tipo reticular circundada por uma área eritematosa. É sintomática, uma vez que produz uma sensação de queimadura, hiperestesia, dor e mal-estar generalizado. Em cerca de 10% dos pacientes, as lesões confinam-se à gengiva, caracterizando-se por uma área eritematosa ou ulcerada localizada na gengiva e associada a pequenas áreas esbranquiçadas denominada: gengivite descamativa (Ismail, et al., 2007) (Canto, et al., 2010), (Castillo & Peña, 2012).

### **1.3.7. Lesões extraorais**

As lesões extraorais cutâneas, ocorrem em indivíduos entre os 25-60 anos, e não apresentam uma predileção racial nem sexual. Acometem entre 2% a 3% dos pacientes com LPO e são divididas em lesões cutâneas, genitais, ungueais, actínicas, hipertróficas, vesículo-bolhosas e mistas (Canto, et al., 2010). Já Sousa & Rosa (2008), completa dizendo que outros locais de envolvimento extra-oral incluem para além dos citados a mucosa esofágica. Carozzo (2008), já reporta a mucosa urinária, nasal, laringeal, óptica e anal apesar de raramente envolvidas.

Aproximadamente 20% a 25% das mulheres com LPO apresentam também envolvimento concomitante das mucosas vulvar e vaginal, comparativamente com 2% a 4% dos homens na glândula peniana. Nas mulheres, as lesões por LP também são concomitantemente designadas por síndrome vulvo-vaginal-gengival e nos homens de síndrome pêro-gengival e são sintomáticas, podendo apresentar ardor, descarga vaginal,

dispareunia e dor. Estas lesões senão forem atempadamente tratadas podem tornar-se malignas (Ismail, et al., 2007), (Scully & Carrozzo, 2008).

Cerca de 15% de todos os pacientes com a doença exibem lesões cutâneas. Estas lesões cutâneas têm sido classificadas como pápulas poligonais pruríticas purpúreas que afectam normalmente as superfícies do flexor das extremidades. Podem ainda apresentar sensação de irritação cutânea, que doem quando o paciente coça (Eisen, 2002), (Neville, et al., 2004), (Sousa & Rosa, 2008).

Regezi & Jordan (2008) referem que normalmente estas lesões desenvolvem-se poucos meses depois do LPO e, embora as alterações orais sejam mais constantes observa-se que as lesões cutâneas correspondentes avançam e retrocedem e possuem curso clinico de aproximadamente 1 a 2 anos.

## **2. LPO e outras condições que apresentam características histopatológicas idênticas**

Os aspectos clínicos característicos do LPO, são na sua maioria, suficientes, para o diagnóstico correto da doença. Todavia, confirmar através da biópsia associada ao exame histopatológico é recomendado para, para além de confirmar o diagnóstico clínico, excluir a presença de atípicas epiteliais ou indícios de malignidade (Eisen, et al., 2005), (Azul & Trancoso, 2006).

Os achados histopatológicos clássicos abarcam: liquefação da camada basal, acompanhada por infiltrado linfocitário disposto em faixa subjacente ao epitélio; presença de corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo, ou também designado por corpos de Civatte; cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou em forma de “dente de serra”; variações da espessura da camada espinhosa e graus variáveis de orto ou paraqueratose (Sousa & Rosa, 2008).

Porém a reacção liquenóide a medicamentos e ao amálgama, lúpus eritematoso, estomatite crónica ulcerativa e reacção da mucosa bucal à casca de canela também podem mostrar padrões histopatológico semelhantes (Neville, et al., 2004) (Bernardes, et al., 2007). Outras condições que também podem apresentar características

histopatológicas semelhantes e consideradas potencialmente malignas são: leucoplasia, eritroleucoplasia e leucoplasia verrugosa proliferativa (Santos e Teixeira, 2011). Esta última possui na sua fase inicial achados clínicos e/ou histopatológico que podem ser confundidos com LPO, podendo revelar frequentemente graus variados de atipia epitelial e altas taxas de transformação maligna (Lodi, et al., 2005).

## 2.1. Leucoplasia

É a lesão potencialmente maligna mais comum da cavidade oral. Pensa-se que a sua prevalência a nível mundial deverá rondar os 2%. No entanto, esta é variável pois existem diferenças geográficas importantes (Van der Wall, 2009), (Santos e Teixeira, 2011).

A OMS, em 1978, definiu a leucoplasia como sendo uma placa branca, que não desaparece com a raspagem e que não é compatível com uma entidade patológica, clínica e histológica estabelecida (Santos e Teixeira, 2011). Van der Wall (2009) modifica esta definição, excluindo as lesões provocadas por factores físicos ou químicos, com excepção do tabaco. Todavia, Santos e Teixeira (2011) defendem que a leucoplasia é, um diagnóstico de exclusão e sem características histopatológicas específicas. Onde ficam excluídas desta classificação algumas patologias que também se apresentam como lesões brancas (Tabela I).

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

**Tabela I:** Lesões brancas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de leucoplasia (Santos e Teixeira, 2011)

Qualquer região da cavidade oral pode ser envolvida por lesões leucoplásicas (Tabela II). Contudo, a língua sobretudo os bordos e superfície ventral, e a mucosa jugal são as localizações preferenciais. A apresentação clínica é variada, como não existem características histopatológicas específicas na leucoplasia, sob a mesma apresentação clínica pode-se estar perante uma hiperqueratose ou um carcinoma espinocelular invasor (Tabela III).

<b>Localização da lesão</b>	<b>Leucoplasia (% nessa localização)</b>	<b>Displasia ou carcinoma (% nessa localização)</b>
<b>Lábios</b>	10,3	24,0
<b>Mucosa maxilar e sulco</b>	10,7	14,8
<b>Mucosa mandibular e sulco</b>	25,2	14,6
<b>Palato</b>	10,7	18,8
<b>Mucosa jugal</b>	21,9	16,5
<b>Língua</b>	6,8	24,2
<b>Pavimento da boca</b>	8,6	42,9
<b>Retromolar</b>	5,9	11,7
<b>Média de todas as localizações</b>	100	19,9

**Tabela II:** Frequência e risco de aparecimento de displasia ou carcinoma nas diversas localizações da cavidade oral (Santos e Teixeira, 2011).

<b>Leucoplasias homogéneas</b>
Lesão predominantemente branca, de superfície plana, fina, que pode exibir fendas superficiais com aspecto liso, enrugado e de textura consistente.
<b>Leucoplasias não homogéneas</b>
Lesão predominantemente branca, que pode ter superfície irregular, nodular ou verrugosa

**Tabela III:** Características das lesões leucoplásicas (Santos e Teixeira, 2011)

## 2.2. Eritroleucoplasia

Apesar de ser uma patologia com lesões menos frequentes que as leucoplasias, implicam uma maior atenção, porque muitas já se transformaram em carcinoma, ou na melhor das hipóteses, podem ser displasias aquando o diagnóstico. Como tal, durante o diagnóstico diferencial deve-se compreender se as lesões vermelhas ou associadas a lesões esbranquiçadas, não serão outras patologias (Tabela IV).

<b>Doenças inflamatórias auto-ímmunes:</b>
Líquen plano atrófico
Gengivite descamativa
Lúpus eritematoso discóide
Reacções de hipersensibilidade
Pênfigos e penfigóides
Síndrome de Reiter
<b>Doenças infecciosas:</b>
Candidíase atrófica
Histoplasmose
<b>Hemangiomas</b>
<b>Sarcoma de Kaposi</b>
<b>Psoríase</b>
<b>Reacções alérgicas</b>

**Tabela IV:** Lesões vermelhas com/ sem associação a lesões esbranquiçadas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designação de eritroleucoplasia (Santos e Teixeira, 2011).

Esta patologia desenvolve-se sobretudo, no pavimento da boca, língua e região retromolar (atróficas) e pode assumir diversas formas de apresentação, como seja, formas homogéneas, intercaladas e mosqueadas. Normalmente, os pacientes encontram-

se assintomáticos, contudo existem relatos de dor ou sensação de queimadura na mucosa oral (Santos e Teixeira, 2011).

Histologicamente, estas lesões são: displasias (10%), carcinoma epidermóide in situ (40%), ou carcinoma invasor (50%). Por este motivo, devem ser biopsadas imediatamente após o diagnóstico (Santos e Teixeira, 2011).

### **3. Diagnósticos complementares para detecção de líquen plano oral**

Para uma correcta avaliação inicial de um paciente com suspeita ou antecedentes de LPO, torna-se necessário a realização de uma avaliação da cavidade oral cuidada, um exame de microscopia óptica e de imunofluorescência directa. A utilização destes exames complementares de diagnóstico é sugerida por Sousa & Rosa (2008) especialmente quando outras doenças de carácter auto-imune fazem parte das hipóteses diagnósticas.

É contudo, de realçar, Van der Meij & Van der Waal (2003), que verificaram que 42% dos casos, nos quais houve plena concordância a respeito do diagnóstico clínico da doença, não existiu consenso em relação ao diagnóstico histopatológico. Por outro lado, em 50% dos casos, em que se chegou a tal consenso, faltou concordância clínica.

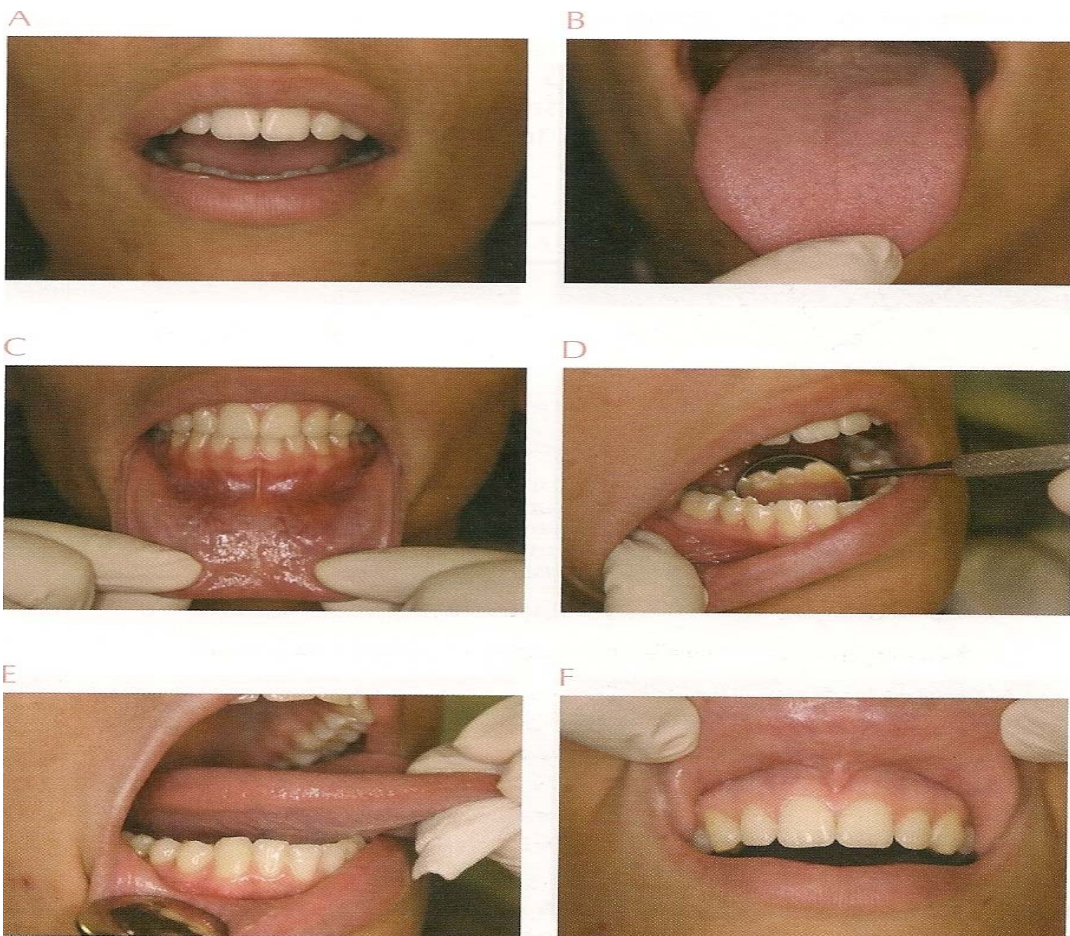
#### **3.1 Avaliação da cavidade oral**

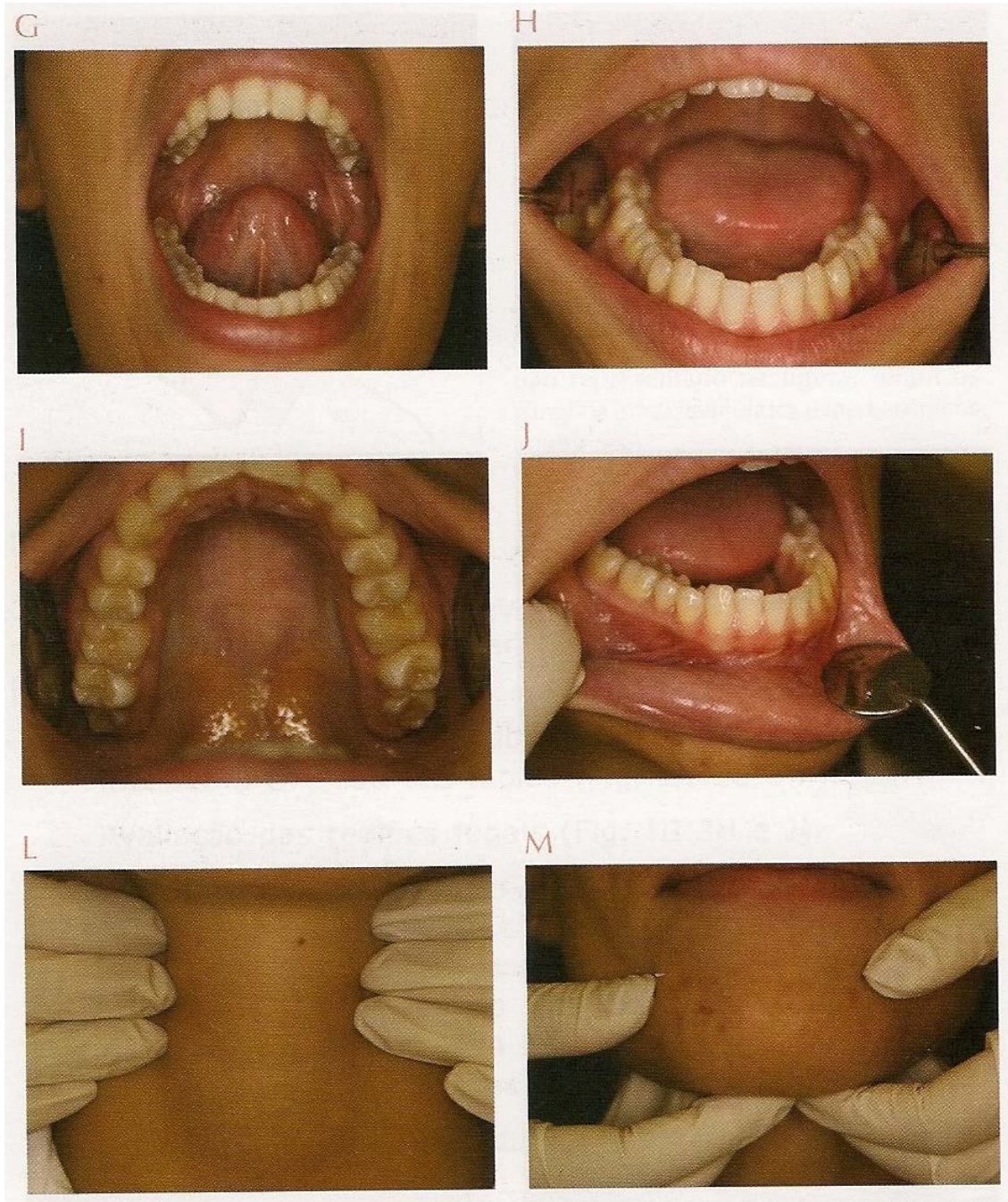
A inspecção e palpação fazem parte da avaliação da cavidade oral. Nesta fase, avalia-se as alterações na simetria, da cor da mucosa e da pele, tumefacções, ulcerações, hemorragia e limitações da mobilidade (Santos e Teixeira, 2011).

Como já foi referido anteriormente, os locais da cavidade oral mais afectados por tumores malignos são por ordem decrescente, a língua, o lábio, o pavimento da boca, o rebordo gengival, o fundo do vestíbulo, a mucosa jugal e o palato duro e mole. Neste sentido, é nestes locais que se torna pertinente avaliar se existem áreas esbranquiçadas, avermelhadas ou mistas na mucosa oral, área endurecida ou a presença de úlceras (Santos e Teixeira, 2011).

Assim sendo, o clínico deve adoptar uma sequência de avaliação que pareça mais adequada, que mediante Santos e Teixeira (2011), deverá ser a seguinte:

- Avaliação dos fundos vestibulares superiores e inferiores, fazendo a eversão dos lábios (Figura 10: C e F).
- Avaliação das regiões jugais (Figura 10: H e J).
- Avaliação da língua. Observar a língua em repouso e em protrusão. Com esta observação, podem ser evidenciadas alterações da mobilidade lingual, como retracções e desvios, muito sugestivos de cancro. Deve-se também pedir ao paciente para colocar a ponta da língua no palato e avaliar a mobilidade nos movimentos laterais (Figura 10: B, E, G e H).
- Avaliação do pavimento da boca (Figura 10: D e G).
- Avaliação dos palatos: duro e mole (Figura 10: I)
- Avaliação da orofaringe e pilares amigdalianos





**Figura 10:** Avaliação clínica da cavidade oral e do pescoço (Santos e Teixeira, 2011).

Para esta avaliação da saúde oral se tornar um momento de diagnóstico, efectivamente eficaz, pode-se aplicar como instrumento de avaliação o Guia de Avaliação de Saúde oral (Tabela V), que atribui pontuação e ajuda a definir os cuidados adequados.

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

**Tabela V:** Guia de avaliação da Saúde Oral (Santos e Teixeira, 2011).

Mediante esta tabela, a pontuação pode variar entre 8 e 24. Uma pontuação de 8 indica uma cavidade oral saudável, 9 a 16 significa mucosite ligeira a moderada, 17 a 23 revela mucosite moderada a severa, e uma pontuação de 24 indica mucosite grave, necessitando de tratamento agressivo (Santos e Teixeira, 2011).

### 3.2. Microscopia óptica

As características histológicas visíveis via microscopia óptica, que devem ser encontradas para um diagnóstico definitivo de LPO, são as denominadas: clássicas, e apresentam como critérios de inclusão: degeneração liquefactiva da camada basal (degeneração hidrópica), infiltrado inflamatório denso de linfócitos T em forma de

banda, maturação normal do epitélio, proeminências anatómicas com aparência de dentes de serra, corpos de Civatte (coloides) e hiperqueratose (ortoceratose ou paraceratose), (Eisenberg, 2000), (Canto, et al., 2010).

Os critérios de exclusão de LPO, visíveis durante a microscopia óptica são: a ausência de degeneração liquefactiva das células basais, infiltrado com população celular heterogénea, morfológica celular atípica, alargamento nuclear, actividade mitótica intensa, proeminências anatómicas rombas, ausência de corpos de Civatte e queratinização anormal. (Ismail et al., 2007), (Canto, et al., 2010).

É de realçar que para a microscopia óptica pode ser utilizada a biópsia da mucosa jugal e gengival, contudo, deve-se evitar biopsiar a gengiva, porque as características histopatológicas do LPO podem ser alteradas por uma gengivite inespecífica que complicaria o diagnóstico (Canto, et al., 2010).

### **3.3. Imunofluorescência directa**

A imunofluorescência directa é sugerida por Kolde et al. (2003), como procedimento de rotina de diagnóstico de LPO. De facto, cerca de 65,8% dos pacientes com LPO, apresentam sensibilidade à imunofluorescência, esta positividade é considerada quando há decomposição de IgA, IgG, IgM ou C3 ao longo da zona da membrana basal, além de fibrinogénio na membrana basal em padrão desordenado (Sano & Quarracino, 2008).

Os melhores locais para a realização do estudo de imunofluorescência directa é o assoalho da boca, mucosa labial superior, palato duro e mucosa jugal. Como piores locais intra-orais verifica-se a gengiva e o dorso da língua (Canto, et al., 2010).

Habitualmente, a imunofluorescência é realizada na mucosa afectada, com o uso da técnica de punch no local da lâmina de bisturi, para demonstrar melhor a detecção de LPO. No entanto, no decurso da biópsia os depósitos imunes são degradados pela inflamação intensa na membrana basal, causando falsos positivos (Sano & Quarracino, 2008).

#### **4. Cancro Oral: A realidade portuguesa**

O cancro é um grupo complexo de doenças, com inúmeras causas, incluindo a acção de carcinogéneos químicos, tais como os produtos da pirólise do tabaco; físicos, como as radiações e biológicos; como agentes infecciosos, hormonas, inflamação crónica e stresse oxidativo. O processo de cancerização, segundo Santos e Teixeira (2011), divide-se em quatro fases: iniciação, promoção, transformação maligna e progressão (invasão e metastização).

- A iniciação consiste quando os agentes carcinogéneos interagem com o ácido desoxirribonucleico (ADN) das células da mucosa oral causando alterações irreversíveis.
- A promoção é quando as células iniciadas ainda não são células malignas, e são compelidas a dividirem-se com frequência.
- A transformação maligna ocorre quando as lesões do ADN envolvem genes críticos que controlam a integridade do mesmo, no processo de divisão e de transcrição ocorrendo um acumular de mutações, responsáveis pela perda do controlo fisiológico da proliferação celular e de múltiplas actividades biológicas.
- A progressão ocorre quando as alterações subsequentes permitem que as células malignas adquiram capacidades, tais como a invasão dos tecidos circundantes e metastização.

O cancro da língua é o que apresenta o maior aumento da sua incidência, no mundo ocidental, e parece estar relacionado com infecções pelo Papiloma Vírus Humano (HPV).

A análise genética e molecular, nomeadamente as características clinicopatológicas e moleculares dos carcinomas da cavidade oral, tem revelado alterações diversas, muitas delas associadas ao HPV de subtipos 16 e 18 (Tabela VI).

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

**Tabela VI:** Diferenças clinicopatológicas nos carcinomas da cavidade oral em função da presença do HPV (Santos e Teixeira, 2011).

Em Portugal, o cancro oral é uma neoplasia maligna relativamente frequente, apresentando uma taxa de mortalidade elevada. Mediante Santos e Teixeira (2011), as taxas de incidência (por 100.000 habitantes) são elevadas (Tabela VII à X).

<b>Topografia</b>	<b>Número de tumores</b>			<b>Taxa de incidência</b>			<b>Taxa de incidência padronizada (população europeia)</b>			<b>Taxa de incidência padronizada (população mundial)</b>		
	H	M	H M	H	M	H M	H	M	HM	H	M	HM
<b>Língua</b>	221	61	282	4.6	1.2	2.8	4.3	0.9	2.5	3.2	0.6	1,8
<b>Lábio</b>	113	42	155	2.3	0.8	1.5	2.1	0.6	1.2	1.4	0.4	0.8
<b>Boca</b>	220	43	263	4.5	0.8	2.6	4.2	0.6	2.3	3.1	0.4	1.7
<b>Glândulas salivares</b>	47	33	80	1.0	0.6	0.8	0.9	0.5	0.7	0.6	0.4	0.5

H- Homens M – Mulheres HM – Homens e mulheres

**Tabela VII:** Taxas de incidência por género e localização em Portugal, 2001 (Santos e Teixeira, 2011).

Assim, mediante Santos e Teixeira (2011), a taxa de incidência de cancro, em Portugal, foi de 11,4/100.000 habitantes por no género masculino e de 2,8/100.000 habitantes no género feminino.

A nível de registos oncológicos regionais, os mesmos autores (2011), verificaram que a taxa de incidência bruta (não padronizada), é mais elevada na região sul (Tabela VIII). Sendo que, na região norte se verifica maior incidência de cancro oral a nível da língua, seguida de lábios no resto do país (Tabela IX).

Topografia	Número de tumores			Taxa de incidência			Taxa de incidência padronizada (população europeia)			Taxa de incidência padronizada (população mundial)		
	H	M	HM	H	M	HM	H	M	HM	H	M	HM
<b>ROR Norte</b>	194	54	248	12.5	3.2	7.7	12.8	2.7	7.3	9.2	1.9	5.3
<b>ROR Centro</b>	120	40	160	10.4	3.2	6.7	9.3	2.3	5.6	6.7	1.6	4.1
<b>ROR Sul</b>	287	85	372	13.4	3.7	8.4	11.9	2.6	6.9	8.6	1.8	5.0

H- Homens M – Mulheres HM – Homens e mulheres, ROR – Registo oncológico regional

**Tabela VIII:** Taxa de incidência (por 100.000 habitantes), por género e registo oncológico (Santos e Teixeira, 2011).

Topografia	Número de tumores			Taxa de incidência			Taxa de incidência padronizada (população europeia)			Taxa de incidência padronizada (população mundial)		
	H	M	H M	H	M	H M	H	M	HM	H	M	HM
<b>Lábio</b>	41	20	61	2.6	1.2	1.9	2.3	0.7	1.4	1.5	0.4	0.9
<b>Língua</b>	75	21	96	4.7	1.2	2.9	4.6	0.9	2.7	3.5	0.6	2.0
<b>Boca</b>	59	39	98	3.7	2.3	3.0	3.6	1.9	3.2	2.6	1.4	2.4
<b>Glândulas salivares</b>	15	18	33	0.9	1.1	1.0	0.9	1.0	0.9	0.7	0.7	0.7

H- Homens M – Mulheres HM – Homens e mulheres

**Tabela IX:** Taxas de incidência (por 100.000 habitantes) por género e localização na região Norte (Santos e Teixeira, 2011).

A sobrevivência absoluta e relativa aos cinco anos dos doentes com tumores malignos, em Portugal, no período compreendido entre 2000-2006, em doentes de ambos os sexos, compreende-se entre 36,4% e 41,3% (Tabela X), mediante os mesmos autores (2011).

Anos de diagnóstico	Homens		Mulheres		Total	
	Absoluta	Relativa	Absoluta	Relativa	Absoluta	Relativa
<b>1</b>	66.1%	67.6%	71.5%	74.2%	67.3%	69.1%
<b>3</b>	42.1%	45.0%	53.7%	59.8%	44.8%	48.3%
<b>5</b>	32.9%	36.7%	48.9%	58.6%	36.4%	41.3%
<b>Número de casos</b>	419		123		542	

**Tabela X:** Sobrevivência absoluta e relativa dos tumores da cavidade oral para casos diagnosticados no período de 2000-2006 (Santos e Teixeira, 2011).

Segundo o registo oncológico do Instituto Português de Oncologia do Porto, em 2008, o diagnóstico de cancro da cavidade oral, foi realizado tardiamente, já-se encontrando em estágio avançado em 76,9% dos casos da língua, em 61,4% dos casos situados nas outras regiões da boca e em 47,8% das neoplasias malignas das glândulas salivares. É

de salientar que, anualmente morrem cerca de 300 portugueses por cancro da cavidade oral. A sobrevivência aos cinco anos nos doentes em estágio avançado (III e IV) é reduzida (Santos e Teixeira, 2011).

Ao nível de incidência do cancro oral, ainda se pode verificar, mediante os mesmos autores (2011), que aumenta com a idade e varia com a região geográfica, mas nos países ocidentais, 98% dos casos ocorrem a partir dos 40 anos. Habitualmente, os doentes com défice imunitário são quem desenvolve a doença em idades inferiores. Pode-se, associar factores com risco de desenvolvimento de cancro oral, sendo eles:

- Factores infecciosos, como a *Candida albicans*, devido ao seu potencial para produzir um carcinogénio, e o papiloma vírus humano, através dos sub-tipos 16 e 18.
- Factores físicos, como a radiação ultravioleta, que está relacionada com o cancro do vermelhão do lábio.
- Factores traumáticos, nomeadamente próteses desajustadas, dentes fracturados e com zonas cortantes.
- Factores nutricionais, tais como a deficiência em ferro e a síndrome de Plummer-Vinson, sobretudo no sexo feminino.

#### **4.1. Malignização do Líquen em Plano Oral**

A transformação maligna de LPO, encontra-se confundida muitas vezes, por clínicos e patologistas, com as lesões liquenóides orais (LLO), devido à difícil diferenciação clínica e histológica entre ambas as doenças (Van der Wall, 2009), (Lomaga et al., 2009) (Jahanshahi et al., 2012). O grande problema de estudar o potencial maligno de LPO é a falta de critérios objectivos e universalmente aceites para o seu diagnóstico. Existem estudos que se baseiam no diagnóstico com base, apenas em características clínicas, outros no histopatológico e alguns em ambos (Canto et al., 2010). Todavia, Mares et al. (2013) e Fitzpatrick et al. (2014), fazem a diferenciação entre estas duas patologias, de acordo com a classificação clínica e histológica da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Para Taghavi Zenouz et al. (2012), Mares et al. (2013) e Fitzpatrick et al. (2013), a probabilidade de malignização de LLO é superior à de LPO, havendo mesmo referência, no estudo de Mares et al. (2013), que dos 32 pacientes, 8 deles portadores de LPO, nenhum evoluiu para cancro oral e dos 24 pacientes com LLO, 2 deles obtiveram transformação maligna.

Os estudos que apresentam desenvolvimento de células cancerosas do LPO, demonstram uma frequência de malignização variável entre 0% e 12,5% (Georgakopoulou et al., 2011) em acompanhamentos de seis meses a 26 anos. Porém, na sua maioria, a probabilidade de desenvolver cancro das células escamosas, é de 1%. Existem autores que nos seus estudos, verificam que a taxa de malignização anual do LPO ronda, na realidade, entre os 0,5% e 0,8% (Eisen et al., 2002), (Van der Meij et al., 2003), (Bornstein et al., 2006) (Van der Wall, 2009) (Bermejo-Fenoll et al., 2009). (Ingafou et al., 2006), (Van der Wall, 2009), (Fang et al., 2009), (Pakfetrat et al., 2009), (Shen et al., 2011), (Bardellini et al., 2013), (Fitzpatrick et al., 2014).

Mantendo-se a predominância de malignização do LPO, no género feminino (Chainani-Wu et al., 2001), (Shen et al., 2011), (Bombeccari et al., 2011), (Fitzpatrick et al., 2014), não existe consonância se hábitos tabágicos e/ou etílicos, desencadeiam o carcinoma de células escamosas. Mignogna et al. (2001) e Fang et al. (2009), referem que mais de 50% dos pacientes diagnosticados com cancro oral, tinham algum destes hábitos. Já Xue et al., (2005), Gorsky & Epstein (2011), Shen et al. (2011), negam esta relação causa-efeito.

A idade média dos pacientes com transformação maligna de LPO ronda os 52-60, 8 anos (Mignogna et al., 2001), (Chainani-Wu et al., 2001), (Fang et al., 2009), (Bardellini et al., 2013), (Fitzpatrick et al., 2014). O tempo que medeia o diagnóstico do LPO e a transformação maligna destes pacientes, compreende-se entre os 6 meses a 21,5 anos (Mignogna et al., 2001), (Ingafou et al., 2006), (Van der Meij et al., 2003), (Bermejo-Fenoll et al., 2009), (Bombeccari, et al., 2011), (Shen et al., 2011), (Mares et al., 2013) diferente dos demonstrados pela OMS cuja média de transformação maligna ronda os 55,9 meses (Van der Meij et al., 2007).

Mediante as variantes expostas, os tipos atrófico, ulcerado e erosivo apresentam-se com maior incidência de transformação maligna, sendo como locais mais comuns: língua (Fang et al., 2009), (Bermejo-Fenoll et al., 2009), (Taghavi Zenouz et al., 2012) (Fitzpatrick et al., 2014), gengiva e mucosa jugal (Gandolfo, et al., 2004) e (Castillo & Peña, 2012). Já as LLO podem ocorrer em locais orais incomuns de LPO (Van der Wall, 2009).

Karatsaidis et al. (2003), Seoane et al. (2004) e Lukac et al. (2006), sugerem que a forma reticular e erosiva deveriam ser consideradas separadamente. Existe um aumento considerável da proliferação celular no líquen plano erosivo (Fang et al., 2009), comparativamente com o líquen plano reticular, indicando que a forma erosiva possui maior actividade, e um comportamento biológico distinto, o que reforça a importância de se estudar cada uma das formas de apresentação da doença isoladamente.

A questão do potencial de malignidade do LPO, particularmente na sua forma erosiva, ainda não é consensual (Chainani-Wu et al., 2001). Para Eisen (2002), Xue et al. (2005), Szarka et al. (2009), não existem dúvidas que o LPO erosivo tem mais probabilidade de desenvolver carcinoma de células escamosas. Mas mediante Canto et al. (2010), as evidências mais consistentes de potencial maligno são observadas, apenas em estudos de acompanhamento a longo prazo e incidência retrospectiva dos pacientes, mantendo o assunto controverso.

Existe ainda, dificuldade no diagnóstico de lesões, que, à priori aparentam ser clinicamente e/ou histopatologicamente como LPO, mas que podem ser leucoplasias displásicas com aparência liquenóide e infiltrado inflamatório liquenóide secundário semelhante ao líquen plano, como é o caso da displasia liquenóide (Canto, et al., 2010).

A displasia aparenta ser independente do LPO e representa um risco progressivo do carcinoma das células escamosas (Zhang et al., 2000), (Warnakulasyriya et al., 2011). Já os pacientes com displasia no diagnóstico inicial de LPO apresentam uma taxa de malignização de 2,84%, mediante Bornstein et al. (2006) no estudo que refere que, dos quatro casos de 141 pacientes, em que ocorreu transformação maligna descrita, a displasia esteve presente no diagnóstico inicial de três.

De ressaltar, que as características histopatológicas de displasia epitelial não são exclusivamente pré-malignas. Mudanças no padrão histológico podem ocorrer em reacção a estímulos crónicos de baixa intensidade, como é o caso da hiperplasia reaccional induzida por prótese que pode apresentar displasia epitelial (Ismail, et al., 2007).

O acompanhamento regular de pacientes com LPO com displasia, deve ser realizado a cada dois ou três meses (Canto, et al., 2010). Já os pacientes com lesões liquenóides orais, facilmente confundíveis com LPO, devem ser observados pelo menos, duas vezes por ano, (Fatahzadeh et al., 2004), (Van der Meij et al., 2007), (Taghavi Zenouz et al., 2012), sendo que Zhang & Zhou (2007), Bombeccari, et al. (2011), (Bardellini et al. (2013), não referem término. Todavia, pacientes com lesões assintomáticas, de tipo reticular podem ser observados anualmente. O agravamento dos sintomas e a perda de homogeneidade da lesão devem ser avaliadas sempre que o paciente voltar. Caso isso ocorra, o acompanhamento deverá ser mais frequente e biópsias adicionais precisarão ser feitas (Canto, et al., 2010). Já que não existe meios efectivos de prever ou prevenir a malignização (Van der Wall, 2009), (Van der Meij et al., 2013). Depois de diagnóstico de malignização de LPO, recomenda-se exames de 2 a 6-9 meses da cavidade oral e do pescoço, e 3 vezes por ano, após o diagnóstico de cancro de células escamosas (Mignogna et al., 2002).

O tratamento do LPO, no sentido de evitar a malignização, deve incluir, eliminar o tecido irritado e mais exposto a células cancerígenas. Chainani-Wu et al. (2001), Epstein et al.(2003), Petti et al. (2004), são apologistas que o LPO sintomático se deve tratar com imunossuppressores, particularmente corticóides. Já Gorsky & Epstein (2011), referem que o uso de corticóides aumenta o risco de malignizar o LPO; sendo que, no estudo de Shen et al. (2011), um dos utentes que recebeu tratamento com corticóides morreu ao fim de 46 meses depois da transformação maligna.

Mesmo assim, como a OMS classificou a doença de forma geral como uma condição pré-cancerosa, os pacientes que apresentem este diagnóstico devem ser esclarecidos quanto ao risco de desenvolvimento de cancro (Ismail, et al., 2007). Especialistas referem que é requisito obrigatório: i) diagnóstico histológico, ii) avaliação de factores

de causalidade/ exacerbação, associados a doenças e risco de cancro oral, iii) manutenção e educação do paciente, iv) tratamento médico, v) revisão a longo termo e repetição de biopsia (Sugerman & Savage, 2002).

Já que o potencial de transformação maligna se deve a características dos pacientes, factores de risco ambientais e alterações genéticas. A manutenção de lesões pré-malignas da cavidade oral diminuem o risco de transformação maligna, e a vigilância, manutenção sintomática e biópsias, com excisão das lesões displásicas, podem ser uma mais-valia (Panwar et al., 2014).

#### **4.2. Tratamento do Líquen em Plano Oral**

Uma vez confirmado o diagnóstico, o tratamento da doença tem como objectivo o alívio de sintomas, pois a cura nem sempre é possível. Sousa e Rosa (2008) e (Martins, et al., 2008), referem que os corticóides são os medicamentos de eleição no tratamento do LPO, devido a sua capacidade de modular a resposta inflamatória e imunológica e a supressão da função das células T. A aplicação tópica, mediante Poon, et al. (2006), bem como a injeção local de corticóides, têm sido usadas com sucesso no controlo da doença. Contudo, nos casos mais graves, opta-se pelo uso sistémico.

Existem ainda casos reportados de adição de antifúngicos ao tratamento com corticoterapia, que aparentemente potencializa os resultados clínicos devido a eliminação do crescimento secundário de *Cândida albicans* no tecido envolvido pelo líquen plano (Regezi & Sciubba, 2000).

Estão a ser utilizados outros medicamentos com excelentes resultados, entre os quais de destacam os agentes imunossuppressores, como a ciclosporina e o tacrolimus, que embora potenciem a transformação maligna, actuam sobre o sistema imunológico e agem directamente sobre as células, sendo que o tacrolimus parece ainda interferir sobre algumas importantes vias de sinalização intracelular, especialmente as relacionadas com a proteína P53, cuja alteração está presente em diversos tipos de cancro (Morrison, et al., 2002), (Lodi et al., 2005), (Shichinohe et al, 2006), (Becker et al, 2006) e (Bombeccari, et al., 2011).

Os esteróides tópicos são os mais utilizados no tratamento paliativo do LPO, mas existem abordagens terapêuticas alternativas que também são altamente recomendadas, dada a falta de credibilidade de apenas uma modalidade de tratamento disponível (Thongprason et al., 2011), (Cheng, et al., 2012).

Entre os vários novos agentes terapêuticos, destacam-se: amitriptilina, amlexanox, Aloe Vera, Bacillus Calmette-Guerin ácido nucleico polissacarídeo, curcuminóides, ácido hialurónico, ignatia, olicopeno, laser de baixa intensidade, pimecrolimus, terapia psiquiátrica, beldroega e a talidomida (Baccaglioni et al., 2013), (Thongprason, et al., 2013). Contudo, o custo de alguns destes tratamentos de segunda linha é uma preocupação e podem potenciar na mesma efeitos secundários adversos (Conrotto & Carrozzo, 2006), (Mattsson & Magnusson, 2010).

A Amitriptilina (AMY) é um antidepressivo tricíclico, que tem propriedades anestésicas locais e parece ser mais potente e mais seguros do que a bupivacaína (Srinivasa et al., 2003). Quando comparado com um novo elixir que continha clobetasol e cetozonazol com AMY e dexametasona, o novo tratamento funcionou melhor nos pacientes com LPO (Javadzadeha et al., 2008). Apesar de ser um estudo randomizado tem falhas significativas e os resultados podem simplesmente reflectir a diferentes potências entre os dois corticosteróides (Thongprason, et al., 2013).

Fu et al. (2012) abordam o amlexanox como um fármaco anti-inflamatório tópico que tem sido desenvolvido como uma pasta oral (contendo 5% de amlexanox) para o tratamento de pacientes com úlceras aftosas recorrentes. Como comparação com a dexametasona, demonstrou uma eficácia de 5% comparativamente com 0,043%. Contudo, mediante (Thongprason, et al., 2013), ainda necessita de ser alterado para demonstrar mais eficácia com o uso concomitante de medicamentos como o clobetasol ou fluocinolona.

A Aloe Vera (AV) é um extracto de cacto que pertence à família Liliaceae. As acções farmacológicas de AV incluem acção anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral e propriedades antifúngicas além de efeitos hipoglicemiantes (Yagi et al., 2002) e (Mansourian, et al., 2011). De acordo com Choonhakarn et al. (2008) e Salazar–

Sanchez, et al. (2010), há evidência de que pode ser associado com uma redução da dor em LPO.

Os curcuminóides têm sido conhecidos pelos seus componentes principais de cúrcuma e são utilizados normalmente como agentes anti-inflamatórios que duram um longo período de tempo. Apesar da eficácia comprovada no tratamento do líquen plano, estes medicamentos podem causar efeitos colaterais adversos em até 40% dos pacientes, incluindo a disfunção do fígado. Deste modo, deve-se verificar a frequência com que aparecem pacientes com LPO e doenças do fígado (Chainani-Wu et al., 2007), (Carrozzo, 2008), (Chainani-Wu et al., 2012).

O Ácido hialurônico (HA) é um polímero linear de ácido glucurônico e têm como função principal ser cicatrizante de tecidos. Marzotto et al. (2012) provam que este ácido causa uma melhoria transitório em pacientes com LPO.

Por sua vez, a Ignatia (IA) é obtida do extracto de feijão de *Strychnos ignatii*. Esta planta é mais conhecida como venenosa, contudo, doses pequenas da sua substância é utilizada na medicina como estimulante, laxante e tratamento para doenças de estômago. IA é considerado também um dos remédios homeopáticos mais utilizado nos doentes com sintomas de ansiedade e depressão. Como a condição psicossocial é importante na doença LPO, já se começou a utilizar como complemento do tratamento médico tradicional (Mousavi et al., 2009), (Marzotto et al. 2012).

Saawarn et al. (2011) estudaram o efeito do licopeno (LY) (que consiste na coloração avermelhada carotenóide acumulada no tomate, e em outros frutos e vegetais). Descobriram que o LY demonstra efeitos benéficos no tratamento do cancro oral, redução de sintomas de LPO, leucoplasia, e na fibrose da submucosa oral. Todavia, Thongrason et al. (2013), contestam dizendo que o grupo placebo, demonstrou resposta similar.

O laser de baixa intensidade, encontra-se a ser estudado também para o tratamento do LPO, e existem já estudos que referem que parece resultar nas doenças inflamatórias orais, incluindo na proliferação, maturação, migração, na transformação para miofibroplastos e diminuição da produção do pró-inflamatório prostaglandina E2 e

aumenta a produção de factores de crescimento básicos no LPO (Jajarm et al., 2011), (Agha-Hosseini et al., 2012).

A terapia psiquiátrica torna-se relevante nos pacientes com LPO, devido aos factores como stress e problemas psicossociais que o diagnóstico desta doença produz. Dentro dos sintomas pode-se verificar depressão e ansiedade, devido, muitas das vezes a períodos de exacerbação da doença por aumento da tensão emocional. Existem estudos que demonstram que a coadjução de medicamentos psiquiátricos com o tratamento médico clássico, reduz o tamanho das lesões de LPO (Delavarian et al., 2010), (Gibaldi et al., 2011).

Existe ainda uma planta da família da Portulacaceae, que se denomina: beldroega e que aparenta numerosos compostos activos biológicos que incluem ómega 3, ácidos gordos, minerais, caroteno B, melatonina e vitaminas A, C e E. É considerada como anti-inflamatória, antiulcerogénica, antifúngica e antioxidante. Agha-Hosseini et al. (2012), referem que 83% dos doentes tratados com esta planta, apresentaram melhoria sintomática de LPO.

Thongprason et al. (2013), conclui que remédios alternativos como aloé vera, pimecrolimus tópico e curcuminóides orais são promissores no tratamento do LPO, ao passo que a amlexanox e a talidomida poderão ser potencialmente interessantes, mas necessitam de confirmação com mais estudos. Realçam ainda, que o custo-benefício e a segurança destes medicamentos deve ser considerada com cuidado.

## 6. Metodologia do estudo

Esta revisão bibliográfica tem como base a análise de publicações científicas que consistem em estudos de campo, estudos randomizados e revisões de literatura, de acordo com os critérios evidenciados no diagrama que se segue:

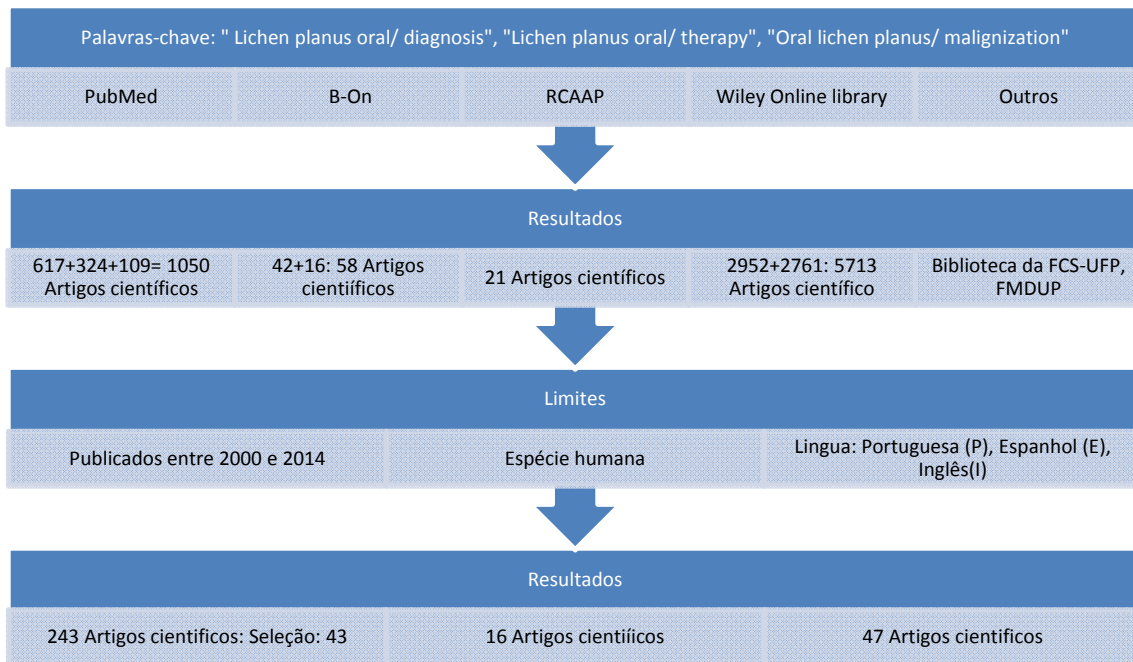


Diagrama 1: Metodologia da revisão bibliográfica efectuada.

Para a realização deste trabalho foram utilizados como fontes de pesquisa motores de busca da Internet, tais como PubMed, B-on, Wiley Library Online e RCAAP, entre outros com as palavras-chave “lichen planus, oral/diagnosis”, “oral lichen planus, oral/therapy” e “Oral lichen planus/ malignization” utilizando como limites: artigos publicados nos últimos catorze anos (2000-2014), no período compreendido entre Outubro de 2013 e Março de 2014, e limites de idiomas o Português, Espanhol e o Inglês. Foram ainda consultadas várias revistas e livros disponíveis nas bibliotecas da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e na Faculdade de Ciência da Saúde - Universidade Fernando Pessoa (FCS-UFP), onde foram consultados alguns dos artigos utilizados como referência, tendo sido encontrados 306 artigos, dos quais foram avaliados 108 artigos.

Foram identificados os seguintes critérios de inclusão: Respeitar as palavras-chave contempladas e associadas, sendo numa primeira análise em revistas internacionais indexadas, acesso ao artigo na sua versão completa e estudos em seres humanos. Como critérios de exclusão: artigos publicados antes dessa data e fora da mucosa intra-oral.

Assim sendo, foram consultados cento e oito artigos científicos/livros que apoiaram todo o presente trabalho científico, maioritariamente (n=75), publicados entre 2006 e 2014.

### III. DISCUSSÃO

As lesões pré-malignas correspondem a alterações celulares que podem assumir um carácter de tumor maligno, a qualquer momento, sendo que, por outro lado, podem permanecer estáveis por um considerável período de tempo. A Organização Mundial de Saúde, em 2005, modificou a terminologia das lesões e condições orais pré-malignas e passou a denomina-las por lesões ou condições potencialmente malignas, sendo que nesta classificação se encontra inserido o líquen plano (Silveira et al., 2009).

Para melhor compreensão da diferença entre líquen plano reticular (LPR) e líquen plano erosivo (LPE), opta-se por diferenciar ambas as patologias por diagnóstico, tratamento, prognóstico e características histopatológicas.

Como já foi perceptível, o líquen plano erosivo têm maior probabilidade de desenvolver cancro das células escamosas (Chainani-Wu et al., 2001) (Eisen, 2002) (Xue et al., 2005) (Szarka et al., 2009). Todavia, apesar de não ser tão comum quanto a forma reticular, é mais significativo para o paciente porque as lesões geralmente são sintomáticas como a dor na cavidade oral (Neville et al., 2009).

A forma reticular normalmente é assintomática e envolve a região posterior da mucosa jugal, o bordo lateral e o dorso da língua, a gengiva, o palato e o vermelhão labial, pode ainda, não ser tão evidente em algumas localizações, como no dorso da língua, onde as lesões se apresentam como placas ceratóticas com atrofia das papilas. Pode apresentar ainda, linhas brancas entrelaçadas, designadas como estrias de Wickham, que se podem patentear como pápulas (Neville et al., 2009).

Como lesões não estáticas, podem demorar semanas ou meses a melhorar. Para diagnosticar o LPR, utiliza-se frequentemente apenas os achados clínicos, contudo, a candidíase pode encontrar-se sobreposta nas lesões, alterando o padrão reticular característico do líquen plano (Neville et al., 2009).

A nível de terapêutica, o LPR normalmente não necessita de tratamento. Ocasionalmente, os pacientes afectados com candidíase concomitante, podem necessitar

de terapia antifúngica. Deve ser realizada uma reavaliação anual das lesões reticulares de líquen plano bucal (Neville et al., 2009).

Já o líquen plano erosivo observa-se clinicamente com áreas eritematosas, atróficas, com graus de ulceração central, confinadas à mucosa gengival. Se, se tratar de lesões liquenóides erosivas isoladas, podem ser localizadas no palato mole, no bordo e ventre da língua ou no assoalho da boca. A realização de uma biópsia para estudos de microscópica de luz e de imunofluorescência do tecido perilesional, permite afastar outras doenças erosivas ou ulcerativas, como o lúpus eritematoso ou a estomatite ulcerativa crónica (Neville et al., 2009).

Como terapêutica, por ser uma condição mediada imunologicamente, é recomendada a corticoterapia, aplicada várias vezes ao dia, se for tópica, nas áreas mais sintomáticas, cicatrizando entre 1-2 semanas (Chainani-Wu et al., 2001), (Neville et al., 2009).

A questão do potencial de transformação maligna do líquen plano, particularmente na forma erosiva, ainda não é consensual entre os autores. Chainani-Wu et al. (2001) estudaram o potencial maligno do LPO em 723 pacientes num período temporal compreendido entre 6 meses a 8 anos. Foi perceptível que a forma erosiva era predominante (40%) e que destes, o cancro oral se desenvolveu em 6 pacientes.

Xue et al. (2005) estudaram as características clínicas do líquen plano oral em 674 pacientes na China, entre 1963 e 2003. Dos 674 pacientes avaliados, a forma reticular apresentava-se em 51,3%, já a forma erosiva apresentava-se em 67,5% dos casos. Neste estudo 4 pacientes desenvolveram carcinoma epidermóide em locais previamente diagnosticados como líquen plano erosivo sugerindo que esta forma de apresentação da doença possui maior risco de transformação maligna que a reticular. Além disso, os autores chamaram a atenção para a necessidade de se acompanhar os pacientes com líquen plano vários anos, uma vez que num dos casos de transformação maligna esta ocorreu 21 anos após o diagnóstico inicial da doença.

De fato, tais resultados foram de encontro, aos resultados obtidos por Szarka et al. (2009). Estes autores, após avaliarem 119 casos de líquen plano bucal, na Húngria, verificaram que 61 pacientes tinham LPO na forma erosiva associados com elevado

risco de malignização de LPO, e 58 pacientes noutras formas, com baixo risco de malignização.

Presentemente o LPO é aceite como uma desordem com potencial maligno. Apesar de não haver consonância entre autores, admite-se que a forma reticular, apesar de mais comum apresenta menor potencial de malignização que a forma erosiva, todavia ambas devem ser vigiadas, preferencialmente durante anos.

#### **IV- CONCLUSÃO**

Face à evolução inerente ao conhecimento científico, mais concretamente na área da Medicina Dentária, é interessante analisar o percurso do trabalho realizado nesta revisão da literatura existente sobre o líquen plano oral, e a sua possível malignização. Desta forma, esta revisão realizada com base na análise de publicações científicas permitiu aferir as seguintes conclusões:

- Apesar da OMS, ter classificado o líquen plano oral como sendo uma condição pré-maligna, ainda existe controvérsias entre diversos autores.
- O género feminino tem maior probabilidade de desenvolver LPO e de transformação em cancro oral, ao longo dos anos.
- Não existe relação causa-efeito dos hábitos tabágicos e/ou etílicos na transformação maligna de LPO.
- Estudos referem que as LLO têm mais probabilidade de evoluir para malignização que o próprio LPO.
- Não existe, ainda, nenhum diagnóstico complementar para detecção de LPO completo e suficiente. É necessário a complementarização de exames clínicos e histológicos, numa tentativa de detecção da doença, já que é muitas vezes confundida entre LLO, Displasia epitelial e outras doenças de carácter auto-imune.
- Não existe nenhum tratamento eficaz no LPO. Existem estudos que aconselham o uso de corticoterapia, sendo que também já se encontram retratados casos, em que, o uso de corticóides aumenta o risco de malignização.

### Líquen Plano Oral – Lesão pré-maligna?

- Existem vários novos agentes terapêuticos no mercado da medicina dentária, que se encontram em estudo, no tratamento do LPO e na prevenção da malignização. Até ao momento nenhum se demonstrou 100% eficaz.

São vários os estudos que demonstram que o líquen plano oral pode ter uma transformação maligna, no decurso dos anos. Mesmo a vigilância apertada, pode não ser suficiente para evitar a malignização, uma vez que não existem meios efectivos de prever ou prevenir esta situação.

## V. BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Azul, A. e Trancoso, P. (2006). Patologia mais frequente da mucosa oral. *Rev Port Clin Geral*, 22, pp. 369-377.
3. Baccaglini, L. et al. (2013). Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*, 19, pp. 128-143.
4. Bardellini, E., 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.
5. Bascones-Ilundain, C., et al. (2006). Líquen Plano Oral. Obtido em 3 de Janeiro de 2014, de SCIELO: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v22n1/original1.pdf>
6. Becker, J., et al. (2006). The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*, pp. 6-7.
7. Bermejo-Fenoll, A., et al. (9 de Apr de 2009). Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Onc*, 45(8), pp. 54-56.
8. 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.
9. Bernardes, V., et al. (2007). Lesão liquenóide oral relacionada ao amálgama. *An Bras Dermatol*, 82, pp. 549-552.

10. 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.
11. Bornstein, M. K., et al. (Apr de 2006). Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int*, 37(4), pp. 261-271.
12. Canto, A., et al. (16 de Março de 2010). Líquen Plano Oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol*, 85(5), pp. 669-675.
13. Carrozzo, M. e Thorpe, R. (2009). Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol*, 58, pp. 519-537.
14. Carrozzo, M. (2008). Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Lichen planus and other diseases. *Oral Dis*, 14, pp. 217-228.
15. 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 consultations of oral cancer. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña, Camagüey, Cuba.
16. Chainani-Wu, N., et al. (2007). A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Phytomedicine*, 14, pp. 437-446.
17. Chainani-Wu, N., et al. (2012). High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 66, pp. 752-760.
18. Chainani-Wu, N., et al. (Jul de 2001). Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc*, 132(7), pp. 901-909.
19. Cheng, S., Kirsching, G. e Cooper, S. (2012). Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane database syst review*, CD 008092.

20. Choonhakarn, C., et al. (2008). The efficacy of aloe vera gel is in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 158, pp. 573-577.
21. Conrotto, D. e Carrozzo, M. (2006). Dramatic increase of tacrolimus plasma concentration during topical treatment for oral graft-versus-host disease. *Transplantation*, pp. 1113-1115.
22. Delavarian, Z., et al. (2010). The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15, pp. 322-327.
23. Edwards, P. e Kelsch, R. (September de 2002). Oral Lichen Planus: Clinical Presentation and Management. *J Can Dent Assoc*, 68(8), pp. 494-499.
24. 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(2), pp. 207-214.
25. Eisen, D., et al. (2005). Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*, 11(6), pp. 338-49.
26. Eisenberg, E. (2000). Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg*, 58, pp. 1278-1285.
27. Epstein, J., et al. (Jul de 2003). Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96(1), pp. 32-37.
28. Fang, M., et al. (Mar de 2009). Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int*, 40(3), pp. 235-242.
29. Farhi, D. e Dupin, N. (2010). Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Dermatology*, 28, pp. 100-108.

30. Fatahzadeh, M., Rinaggio, J. e Chiodo, T. (Jun de 2004). Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc*, 135(6), pp. 754-759.
31. 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.
32. 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.
33. 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. 638-643.
34. Gandolfo, S., Richiard, L. e Carrozo, M. (2004). Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow up study in an Italian population. *Oral Oncol*, 40, pp. 77-83.
35. 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.
36. Giraldi, C., et al. (2011). Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone levels, psychologic factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*, 56, pp. 864-868.
37. 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.
38. Gorsky, M., et al. (2004). Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. *Tobacco induced diseases*, 2(2), pp. 103-108.

39. Grando, L., et al. (12 de Noviembre de 2012). Carcinoma de seno maxilar en paciente con líquen plano oral: Presentación de um caso clinico. *Avances en Odontoestomatologia*, pp. 185-190.
40. Grossmann, S., et al. (2006). Oral Lichen Planus and Hepatitis C. *Arquivos em Odontologia*, 42(1), pp. 47-56.
41. Gutmann, J. (2009). Identify and define all diagnostic terms for periapical/periadicular health and disease states. *J of Endodontic*, 35, pp. 1658-1674.
42. Ingafou, M., Leão, J. e Porter, S. (2006). Oral lichen planus: a retrospective study of 690 british patients. *Oral Dis*, 12, pp. 463-468.
43. Ingle, J. (2002). Endodontic diagnostic procedures. In J. Ingle, *Endodontics* (pp. 203-217). London: B.C. Decker.
44. Ismail, S., Kumar, S. e Zain, R. (2007). Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *Journal of Oral Science*, 49(2), pp. 89-106.
45. Jafarzadeh, H. e Abbott, V. (2010a). Review of pulp sensibility testes. Part I: General Information and thermal tests. *International Endodontic Journal*, pp. 738-762.
46. 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.
47. 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.
48. Javadzadeha, A., et al. (2008). Efficacy of Clobetasol, ketoconazole, and amitrypiline mouthwash on oral lichen planus. *Iranian J Pharm Res*, 8, pp. 171-178.

49. Karatsaidis, A., et al. (2003). Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. *J Oral Pathol Med*, 32(5), pp. 275-281.
50. Kolde, G., et al. (2003). Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *Br J Dermatol*, 148(2), pp. 374-376.
51. Laeijendecker, R., et al. (2005). Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol*, 22(4), pp. 299-304.
52. Lodi, G., et al. (2005). Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100(2), pp. 164-178.
53. Lodi, G., et al. (3 de January de 2012). Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *British Association of Dermatologists*, 166, pp. 938-947.
54. Lomaga, M., et al. (Mar-Apr de 2009). Results of patch testing in patients diagnosed with oral lichen planus. *J Cutan Med Surg*, 13(2), pp. 88-95.
55. Lukac, J., et al. (2006). Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croat Med J*, 47(1), pp. 53-58.
56. Mansourian, A., et al. (23 de February de 2011). Comparison of Aloe Vera Mouthwash 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.
57. 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.
58. Martins, H., et al. (25 de Março de 2008). Líquen Plano Bucal. *Revista Sul - Brasileira de Odontologia*, 5(2), pp. 64-68.

59. Marzotto, et al. (2012). Effects of Ignatia amara in mouse behavioural models. *Homeopathy*, 101, pp. 57-67.
60. Mattsson, U. e Magnusson, B. (2010). Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, pp. 19-25.
61. Mignogna, M., et al. (2005). Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol*, 32(10), pp. 1029-1033.
62. Mignogna, M., Fedele, S. e Lo Russo, L. (Sep de 2006). Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol*, 42(8), pp. 319-324.
63. Mignogna, M., et al. (April de 2001). Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol*, 37(3), pp. 262-267.
64. Mignogna, M., et al. (Dec de 2002). Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol*, 28(8), pp. 838-843.
65. Mollaoglu, N. (2000). Oral lichen planus: a review. *Bras J Oral Maxillofac Surg*, 38(4), pp. 370-377.
66. Morrison, L., Kratochivil, F. e Gorman, A. (2002). An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 47(4), pp. 617-620.
67. Mousavi, F., et al.(2009). Ignatia in the treatment of oral lichen planus. *Homeopathy*, 98, pp. 40-44.
68. Neville, B., et al. (2004). *Patologia oral & maxilofacial* (2nd ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

69. Neville, B. et al. (2009). Doenças dermatológicas. In B. Neville, D. Damm, C. Allen, & J. Bouquout, *Patologia Oral e Maxilofacial* (pp. 784-789). Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
70. Nico, M., Lourenço, S. e Fernandes, J. (2011). Líquen Plano Oral. *An Bras Dermatol*, 86(4), pp. 633-643.
71. Pakfetrat, A., et al. (1 de Jul de 2009). Oral lichen planus: a retrospective study of 420 iranian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(7), pp. 315-318.
72. 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.
73. Petti, P., et al. (Jan de 2004). Malignant turn of oral planus in three new cases. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 55(1), pp. 41-44.
74. Poon, Y., et al. (9 de Semptember de 2006). A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*, 102, pp. 47-55.
75. Regezi, J. e Sciubba, J. (2000). Lesiones blancas. In J. Regezi, *Patologia bucal correlaciones clinicopatológicas* (3ª Edição ed., pp. 105-110). McGraw-Hill Interamericana.
76. Regezi, J. e Sciubba, J. (2000). *Patologia bucal: correlações clinico-patológicas*. (3ª ed. ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
77. Regezi, J. e Jordan, R. (2008). Lesões brancas. In J. Regezi, *Patologia Oral correlações clinicopatológicas* (5ª Edição ed., pp. 90-95). McGraw-Hill Interamericana.
78. Roopashree, M., et al. (23 de June de 2010). Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 39, pp. 729-734.
79. Saawarn, et al. (2011). Lycopene in the management of oral lichen planus: a placebo-controlled study. *Indian J Dent Res*, 22, pp.639-643.

80. Salazar - Sanchez, 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.
81. Sano, S. e Quarracino, M. (2008). Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 5, pp. 287-291.
82. Santos, L. e Teixeira, L. (2011). *Oncologia Oral*. Lisboa: LIDEL - Edições Técnicas, Lda.
83. Scully, C. e Carrozzo, M. (2008). Oral mucosal disease: Lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, pp. 15-21.
84. Seoane, J., et al. (2004). Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J*, 15(1), pp. 9-12.
85. 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.
86. Shichinohe, R., et al. (2006). Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(1), pp. 66-68.
87. Silveira, É. J. D. (2009). Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J Bras Patol Med Lab*, 45(3), pp. 233-238.
88. Sousa, F. e Rosa, L. (Outubro/Dezembro de 2005). Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos -UNESP. *Cienc Odontol Bras*, 8(4), pp. 96-100.
89. Sousa, F. e Rosa, L. (2005). Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da UNESP. *Cienc Odontol Bras*, 8(4), pp. 96-100.

90. Sousa, F. e Rosa, L. (30 de Março/Abril de 2008). Líquen Plano Bucal: considerações clínicas e histopatológicas. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 74(2), pp. 284-292.
91. Srinivasa, V., et al. (2003). The relative toxicity of amitriptyline, bupivacaine, and levobupivacaine administered as rapid infusions in rats. *Anesth Analg*, 97, pp. 91-95.
92. Sugerman, P. e Porter, S. (2010). Oral lichen planus. Obtido em 03 de January de 2014, de Medscape references: <http://reference.medscape.com>
93. Sugerman, P. e Savage, N. (2002). Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J*, pp. 290-297.
94. Szarka, K., et al. (Aug de 2009). Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol*, 24(4), pp.314-318.
95. Taghavi Zenouz, A., et al. (13 de Mar de 2012). Squamous cell carcinoma arising from an oral lichenoid lesion: a case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 6(1),pp. 29-32.
96. Thongprasom, K., et al. (16 de April de 2013). Novel therapies for oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, pp. 1-7.
97. Thongprason, K. e Carrozzo, M. (2011). Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane database system review*, CD 001168.
98. Van der Meij, E. e 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(9), pp. 507-512.

99. Van der Meij, E., Mast, H. e Van der Wall, I. (Sep de 2007). The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*, 43(8), pp. 742-748.
100. Van der Meij, E., Schepman, K. e de Visscher, J. (Sep de 2013). Oral medicine 9. Lichen planus and lichenoid lesions of the oral mucosa. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 120(9), pp. 477-482.
101. Van der Meij, E., Schepman, K. e Van der Waal, I. (Aug de 2003). The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96(2), pp. 164-171.
102. Van der Wall, I. (1 de Jul de 2009). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(7), pp. 310-314.
103. Vélez, J. (24 de Marzo de 2013). Líquen Plano Bucal y displasia epitelial. *Revista Cubana de Estomatología*, 49(2), pp. 162-170.
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 Pathol Med*, 40(9), pp. 677-683.
105. Xue, J., et al. (Sep de 2005). A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med*, 34(8), pp. 467-472.
106. Yagi, A., et al. (2002). Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of aloe sin derivatives in aloe vera. *Planta Med*, 68, pp. 957-960.
107. Zhang, J. e Zhou, Z. (Nov de 2007). Oral lichen planus: a retrospective study of 724 chinese patients. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 42(11), pp. 669-671.
108. Zhang, L., et al. (Feb de 2000). High frequency of allelic loss in dysplastic lichenoid lesions. *Lab Invest*, 80(2), 233-237.