

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DE LESÕES ORAIS DE LÍQUEN PLANO: UMA REVISÃO UMBRELLA

Trabalho submetido por
Carolina Fernandes Leitão Pato
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DE LESÕES ORAIS DE LÍQUEN PLANO: UMA REVISÃO UMBRELLA

Trabalho submetido por
Carolina Fernandes Leitão Pato
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Mestre Pedro Ferreira Trancoso

Junho de 2023

*Aos meus pais, por todos os sacrifícios que fizeram e fazem por mim, à minha avó pela força
que me transmitiu, obrigada por tudo.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer ao meu orientador Mestre Pedro Ferreira Trancoso por acreditar em mim desde o início desta etapa e pela sua tranquilidade que me ensinou que com calma tudo se consegue.

Ao Prof. Doutor João Botelho por todo o apoio e orientação neste percurso desde o início e pela sua paciência e disponibilidade, a sua presença foi imprescindível.

Agradeço também à Egas Moniz School of Health & Science por todo o conhecimento e oportunidades dadas enquanto aluna, por todos os desafios que me propôs e que foram superados.

Aos meus pais e avós, que foram incansáveis desde o dia um. Obrigada por terem sido a minha força, sem vocês não teria sido possível concretizar o meu sonho de profissão, obrigada pelo amor e paciência infinita mas principalmente por acreditarem e investirem em mim.

Aos meus avôs, as duas estrelinhas mais brilhantes, que longe ou perto estiveram sempre comigo ao longo desta dura caminhada, espero que estejam muito orgulhosos da vossa neta.

Ao meu amor, Filipe, pela paciência infinita, pelo carinho constante e por ser a minha casa.

À Lara, a minha melhor amiga, que sempre me apoiou em tudo e que apesar do início deste percurso não ter sido conjunto nunca me deixou sozinha por um só segundo.

À minha parceira de box, Raícha Mamad, que foi o meu pilar durante estes seis anos, terá sempre um lugar cativo no meu coração. Box 12 da Egas para a vida, sempre.

Aos meus amigos da faculdade, Lilili, Fantastic, Glu, Catarinas, Machete e Piçarra, sem vocês estes anos não teriam sido tão felizes. Levo-vos para a vida, e agradeço-vos por todos os momentos de entreajuda e diversão.

Aos melhores amigos do mundo, que sempre me apoiaram em tudo e nunca desistiram nem duvidaram de mim, Beatriz, Joana, Maria, Francisco e Hugo. Obrigada por me aquecerem o coração e por tudo o que fazem por mim. Somos para sempre.

A mim, por ter tido a coragem de nunca desistir, pela minha perseverança e empenho, consegui.

A Deus, por estar sempre atento e presente.

RESUMO

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença crónica autoimune de carácter inflamatório, relativamente comum e de etiologia desconhecida.

Objetivo: Avaliar as provas científicas disponíveis à data de hoje acerca da transformação maligna do Líquen Plano Oral (LPO) por meio de uma Revisão Umbrella a fim de avaliar a consistência e qualidade da evidência científica atual.

Materiais e Métodos: O presente estudo foi desenvolvido de acordo com o método *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). O protocolo de revisão foi aprovado a priori por todos os autores e submetido online na plataforma PROSPERO (CRD42022379064). Foram definidos e aplicados critérios de inclusão e exclusão para os estudos encontrados. As bases de dados utilizadas foram as seguintes: PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, Lilacs. Não foi aplicada qualquer restrição ao idioma e ano de publicação dos estudos.

Resultados: Das 190 referências potencialmente relevantes, foram eliminadas 49 duplicadas sobrando 141 referências para posterior leitura do título e abstract. Após leitura dos mesmos foram excluídos 114 artigos, restando assim 26 para leitura integral. Posteriormente aplicámos os critérios de inclusão e exclusão, tendo sido incluídos 12 artigos na *Umbrella Review*. Foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR 2) para determinar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Todos os estudos revelaram ter baixa qualidade.

Conclusão: Existe falta de unanimidade em relação ao potencial de malignização do LPO, o diagnóstico requer uma associação de características clínicas e histopatológicas, as quais não têm sido aplicadas de forma uniforme entre investigadores. A avaliação do potencial de malignização do LPO é altamente dependente da qualidade metodológica inerente ao estudo. Para uma avaliação mais exata da transformação maligna do LPO a aplicação dos critérios de qualidade metodológica propostos neste estudo seria essencial.

Palavras-chave: Líquen Plano Oral; Maligno; Revisão Sistemática; Meta-análise.

ABSTRACT

Oral Lichen Planus (OLP) is a chronic autoimmune disease of inflammatory character, relatively common and of unknown etiology.

Objective: To evaluate the scientific evidence available to date on the malignant transformation of Oral Lichen Planus (OLP) by means of an umbrella review to assess the consistency of the current scientific evidence.

Materials and Methods: The present study was developed using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) method. The review protocol was approved *a priori* by all authors and submitted online to the PROSPERO platform (CRD42022379064). Inclusion and exclusion criteria were defined and applied to the studies found. The following databases were used PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, Lilacs. There were no restrictions on the language and year of publication of the studies.

Results: Of the 190 potentially relevant references, 49 duplicates were eliminated, leaving 141 references for further reading of title and abstract. After reading, 114 articles were excluded, leaving 26 for full reading. The inclusion and exclusion criteria were then applied, and 12 articles were included in the Umbrella Review. The Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR 2) tool was used to assess the methodological quality of the included studies. All studies were found to be of low quality.

Conclusion: There is no consensus on the malignant potential of LPO, and the diagnosis requires a combination of clinical and histopathological features that have not been consistently applied by investigators. The assessment of the malignant potential of LPO is highly dependent on the methodological quality of the study. For a more accurate assessment of malignant transformation of LPO, the application of the methodological quality criteria proposed in this study would be essential.

Keywords: Oral Lichen Planus; Malignant; Systematic Review; Meta-analysis.

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO.....	13
1.	Tipos de Líquen Plano.....	14
2.	Sintomas.....	18
3.	Critérios de Diagnóstico do Líquen Plano Oral.....	18
4.	Tratamento.....	22
5.	Doenças Orais Potencialmente Malignas e Potencial de Malignização do Líquen Plano Oral	24
6.	Biomarcadores mais estudados associados à previsão da malignização do LPO ...	25
7.	Objetivo.....	25
II.	MATERIAIS E MÉTODOS	27
1.	Critérios de Elegibilidade.....	27
2.	Estratégia de Pesquisa	27
3.	Seleção de Estudos	27
4.	Extração de Dados	29
5.	Avaliação do Risco de Enviesamento.....	29
III.	RESULTADOS	31
1.	Seleção e características de estudos.....	31
2.	PRISMA Flow-chart.....	32
3.	Risco de enviesamento (<i>Quality Assessment</i>).....	32
4.	Síntese de Resultados.....	33
4.1.	Transformação Maligna do Líquen Plano Oral	33
4.2.	Tempo de Follow-up.....	34
4.3.	Localização.....	34
4.4.	Classificação Clínica do LPO	35
4.5.	Rácio Feminino:Masculino.....	35
4.6.	Método de análise	36
IV.	DISCUSSÃO	43
1.	Limitações deste estudo	45
V.	CONCLUSÃO.....	47
VI.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
ANEXOS		

ÍNDICE DE FIGURAS

Figure 1 Líquen Plano Oral Reticular Assintomático Bilateral (Paciente 1) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.....	15
Figure 2 Líquen Plano Oral Reticular Assintomático Bilateral (Paciente 1) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.....	15
Figure 3 Líquen Plano Oral Reticular com pigmentação (Paciente 2) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.....	16
Figure 4 Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 3) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.	16
Figure 5 Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 4) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.	17
Figure 6 Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 4) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.	17
Figure 7 Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura.	32

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Critérios de diagnóstico clínico e histopatológico segundo os critérios da OMS, OMS modificados e Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial.	19
Tabela 2 Justificações para exclusão de artigos	28
Tabela 3 Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2).	33
Tabela 4 Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas.....	37

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

COCE – Carcinoma Oral de Células Escamosas

EA - Erosivos-Atróficos

LASER – Light Amplification by Extimulated Emission of Radiation

LP – Líquen Plano

LPO – Líquen Plano Oral

TM – Transformação Maligna

N-EA - Não Erosivos-Atróficos

PM – Potencial de Malignização

PRISMA – *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*

PUVA – Psoraleno + UVA (Radiação UVA)

I. INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (*Lichen Planus* em inglês) foi descrito pela primeira vez em 1869 pelo dermatologista Erasmus Wilson (Idrees et al., 2020). A palavra “*Lichen*” é derivada da palavra grega “*Leichen*” que significa musgo e de “*Planus*” que é uma palavra latina que significa “Plano” (Warnakulasuriya, 2020).

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença crónica autoimune de carácter inflamatório, relativamente comum, com um risco de transformação maligna (TM) associado e etiologia desconhecida (Al-Jamaei et al., 2022).

É descrita uma prevalência desta patologia na população em geral de aproximadamente 1-2% e independentemente do género, a maioria dos casos de LPO surgem entre a quarta e a sexta década de vida. No entanto, o género feminino é frequentemente o mais afetado (Sousa & Rosa, 2008; Sousa & Paradella, 2009).

A literatura sugere que o LPO é uma resposta imunitária mediada por células T a um estímulo desconhecido (Sugerman et al., 2002).

Embora a etiologia do LPO ainda não seja conhecida, diversas causas têm sido propostas para a sua etiopatogenia, incluindo agentes microbianos (exemplo: infeção viral), stress psicológico, indutores locais e sistémicos de hipersensibilidade mediada por células e resposta autoimune a um antígeno epitelial. Estes são considerados os principais fatores associados à etiologia do LPO (Giuliani et al., 2019; Idrees, 2022; Kurago, 2016).

Do ponto de vista histopatológico o LPO é caracterizado pela presença de um infiltrado linfocitário semelhante em banda na interface entre o epitélio e o tecido conjuntivo e pela destruição da camada basal (Tampa et al., 2018).

O LPO pode afetar a mucosa da cavidade oral, podendo manifestar-se noutras localizações, tais como na pele (Líquen Plano Cutâneo), nas mucosas genitais, no couro cabeludo (resultando inúmeras vezes em alopecia) e nas unhas. Quando o LPO afeta a mucosa oral, na maioria das vezes há ausência de lesões cutâneas. As lesões mucosas

são geralmente múltiplas e na maior parte dos casos têm uma distribuição bilateral simétrica (Al-Hashimi et al., 2007).

Para além das características mencionadas anteriormente relacionadas com a sua distribuição, esta patologia surge sobretudo na mucosa jugal, na língua e gengiva. O LPO apresenta normalmente recidivas e períodos de exacerbação e remissão clínica (Rodriguez-Archilla & Fernandez-Torralbo, 2022).

O LPO é a doença não infecciosa mais comum em doentes adultos observada em consultas de medicina/patologia oral e, ao contrário do líquen plano cutâneo, o LPO pode persistir em alguns doentes por cerca de 25 anos (Mollaoglu, 2000; Sagari et al., 2016).

1. Tipos de Líquen Plano

Os tipos de LP podem ser clinicamente agrupados em dois grupos: os Erosivos-Atróficos (EA) e os Não Erosivos-Atróficos (N-EA) (Vijayan et al., 2021).

Dentro destes dois tipos foram descritos subtipos da doença. Do grupo EA fazem parte os subtipos: atrófico (eritematoso), erosivo (ulcerativo) e vesíco-bolhoso; do grupo N-EA fazem parte os subtipos: reticular, em placa e papular. É comum vários subtipos da doença coexistirem (Al-Jamaei et al., 2022; McCartan & Healy, 2008).

Uma manifestação típica de todas as formas clínicas do LPO é a presença de estrias brancas, descritas na literatura como Estrias de Wickham. O subtipo reticular do grupo N-EA, é a forma clínica mais comum. Revela-se geralmente assintomático com uma aparência de estrias brancas que se alargam e coalescem para formar um padrão, anular ou em forma de placa (**Figura 1, 2**).



Figure 1 | Líquen Plano Oral Reticular Assintomático Bilateral (Paciente 1) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.



Figure 2 | Líquen Plano Oral Reticular Assintomático Bilateral (Paciente 1) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.



Figure 3 | Líquen Plano Oral Reticular com pigmentação (Paciente 2) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.

Já as lesões do tipo EA têm um comportamento sintomático e são apresentadas por áreas com úlceras e/ou erosões e estrias brancas periféricas (**Figura 4,5,6**), podendo ser acompanhadas por uma sensação de ardor e em alguns casos dor severa (Gururaj et al., 2021). O grupo EA tem vindo a demonstrar ter um maior potencial de malignização em relação ao grupo N-EA (Vijayan et al., 2021).



Figure 4 | Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 3) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.



Figure 5 | Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 4) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.



Figure 6 | Líquen Plano Oral Erosivo Sintomático Bilateral (Paciente 4) Foto original de Professor Doutor Carlos Zagalo e Juan Ambel-Barranco.

2. Sintomas

No que concerne aos sintomas, as queixas principais dos doentes com LPO com lesões EA são a sensação de ardor nas zonas afetadas da mucosa jugal, dor espontânea durante a escovagem e/ou mastigação.

Para alguns doentes, o LPO poderá limitar consideravelmente as suas atividades diárias essenciais, tais como comer, beber, falar ou interagir com outros.

Nos casos com um claro envolvimento da gengiva, a que comumente se atribui o nome “gengivite descamativa”, terá de se ter especial atenção ao nível de severidade da doença, pois poderá afetar a aparência estética oral do doente (González-Moles et al., 2020).

Posto isto, todos os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para mais facilmente se detetarem eventuais lesões malignas em doentes com LPO (Sagari et al., 2016).

3. Critérios de Diagnóstico do Líquen Plano Oral

Um dos problemas principais que se coloca, relativamente à TM do LPO, é a falta de critérios de diagnóstico universais. Alguns investigadores afirmam que o líquen não tem predisposição para malignizar e que as lesões que apresentaram malignidade não eram, na verdade, líquen, mas sim erros de diagnóstico na diferenciação entre líquen e lesões displásicas (Sousa & Rosa, 2008; Gonzalez-Moles et al., 2008).

Em 1978, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu critérios de diagnóstico para o LPO, baseados em normas clínicas e histopatológicas (Rad et al., 2009).

Em 2003, Van Der Meij e Van Der Waal sugeriram fazer alterações nestes critérios da OMS para se saber melhor diferenciar entre o LPO e outras lesões liquenoides, tais como a displasia liquenoide, que tem um risco significativamente maior de TM em comparação com o LPO (Van Der Meij & Van Der Waal, 2003).

Van Der Meij et al. (2007), após um estudo relativo à TM do LPO, concluíram que a TM poderá fazer parte do processo natural da doença ou que poderá ser causada por fatores de risco desconhecidos.

O diagnóstico do LPO é usualmente realizado através da associação de um exame clínico e um exame histopatológico (Giuliani et al., 2019).

Os critérios de diagnóstico clínico e os critérios de diagnóstico histopatológico podem ser divididos em três grupos, os critérios da OMS, os critérios da OMS modificados e os critérios propostos pela Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial (Cheng et al., 2016).

A presença de uma área displásica está sujeita mais frequentemente ao risco de TM, embora a sua taxa de malignização seja variável na literatura disponível (Iocca et al., 2019).

Foram levantadas questões acerca da displasia epitelial como critério de exclusão do LPO, sendo que a presença de displasia, na maior parte das vezes, especialmente a displasia severa, é o *gold standart* no que concerne à previsão de transformações malignas das DOPM (González-Moles et al., 2019).

Foram também descritos na literatura alguns critérios de aceitação de casos de Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) com origem numa lesão de LPO que sofreu TM, são eles:

- Local do desenvolvimento da lesão do carcinoma oral coincidir com o local onde surgiu inicialmente a lesão de LPO;
- Os casos reportados de TM do LPO devem ter tido um *follow-up* de pelo menos seis meses antes da TM para exclusão da apresentação concomitante.

Os doentes em causa da possível TM do LPO também devem corresponder a certas características:

- É importante documentar de uma forma clara os dados demográficos e o historial médico do doente;
- O doente não deve estar sob medicação imunossupressora sistémica pelo menos nos dois anos anteriores ao diagnóstico do cancro;
- Sem historial de malignidade prévia na cabeça e pescoço;
- Sem historial de transplante de órgãos ou doenças crónicas que impliquem enxertos (Idrees et al., 2020).

Tabela 1 | Critérios de diagnóstico clínico e histopatológico segundo os critérios da OMS de 1978, OMS modificados de 2003 e Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial.(2016).

Critérios Clínicos	Critérios da OMS	Critérios da OMS modificados	Critérios propostos pela Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial
	Geralmente múltiplos e frequentemente com distribuição simétrica. - Pápulas brancas, reticulares, com uma disposição rendilhada, anulares ou em forma de placa; - Linhas brancas irradiadas pelas pápulas; - Lesões atróficas com ou sem erosão; - Bolhosas são raras.	Lesões bilaterais mais ou menos simétricas. - Lesões erosivas, atróficas, bolhosas ou em forma de placa apenas são aceites como um subtipo na presença de lesões reticulares noutros locais da mucosa oral; - Rendilhado de linhas Cinza-brancas (padrão reticular);	Distribuição simétrica multifocal. Lesões brancas e vermelhas exibindo uma ou mais das seguintes formas: - Reticular/Papular; - Atrófica (eritematoso); - Erosivo (ulcerativo); - Placa; - Bolhoso. O surgimento da lesão não está associado ao consumo de medicamentos, produtos contendo canela, restaurações ou a hábitos tabágicos.
Critérios Histopatológicos	- Ortoqueratose ou paraqueratose; - A espessura epitelial por vezes varia; - Dentes em “forma de serra”; - Corpos de Civatte; - Banda estreita de material eosinófilo na membrana basal; - Banda de linfócitos; - Possível degeneração e liquefação da camada basal.	- Zona de infiltração celular bem definida em forma de banda, constituída maioritariamente por linfócitos confinados à lâmina própria superficial; - Degeneração por liquefação na camada celular basal; - Ausência de displasia epitelial.	- Infiltrado de linfócitos em forma de banda ou fragmentada confinado à interface epitélio-lâmina própria; - Degeneração liquefativa (hidrópica) das células da camada basal; - Exocitose linfocítica; - Ausência de displasia epitelial; - Ausência de mudanças arquitetónicas epiteliais verrucosas.

4. Tratamento

Deve ser adotada uma abordagem gradual. A primeira etapa é o estabelecimento do diagnóstico, história clínica, exame clínico e histopatológico.

O segundo passo consiste em informar o doente de que o LPO é uma doença crónica inflamatória que pode apresentar períodos de remissão e exacerbação e que isso varia de indivíduo para indivíduo consoante a sua condição (Lamey et al., 1995).

Os objetivos do tratamento incluem aliviar os sintomas dolorosos, cicatrizar lesões ulcerosas e prolongar os períodos de remissão. Até à data ainda não é conhecido o fator causal desta patologia e, por consequência, a cura permanece inexistente. A manutenção de uma higiene oral adequada associada ao controlo químico do biofilme e a redução do stress podem exercer efeitos positivos no controlo das lesões, embora este último tópico seja muito discutível (Sagari et al., 2016).

Segundo a literatura, cerca de 20% das lesões de LPO podem regredir sem tratamento (Rotim et al., 2015).

Nos doentes com lesões EA é importante evitar toda a comida quente, salgada, ácida ou picante, bem como o consumo constante de álcool e tabaco. A abordagem terapêutica varia consoante os sintomas descritos e tipo da doença. No caso de lesões N-EA, e, portanto, assintomáticas e não ulcerativas, não é necessário recorrer à intervenção farmacológica sendo apenas indicado um acompanhamento clínico (Rotaru et al., 2020).

Nos doentes com LPO sintomático e sem evidência de lesões com suspeita de malignidade (aparecimento de lesões compatíveis com o carcinoma oral de células escamosas), está recomendado o uso de corticosteroides tópicos ou outros fármacos com propriedades anti-inflamatórias. As lesões displásicas aparentam ter um maior risco de TM e devem ser reavaliadas periodicamente. Pode ser necessário recorrer a novas biopsias para diagnosticar eventuais lesões malignas que ocorram na área de mucosa afetada pelas lesões de LPO (Al-Jamaei et al., 2022; Danielli et al., 2010; Leite et al., 2019; Mollaoglu, 2000; Rotaru et al., 2020; Vijayan et al., 2021).

Lesões de LPO localizadas e limitadas à mucosa oral fixa, como a gengiva e o palato, podem ser tratadas com pomadas e cremes, assim é possível controlar o tempo de

contacto da substância com o organismo e a extensão da superfície exposta aos fármacos (Gonzalez-Moles et al., 2003).

Quando as lesões de LPO são multifocais envolvendo áreas extensas na mucosa oral, estão indicados bochechos com corticosteroides na forma de colutório, após as refeições. É recomendado que se prescreva o corticosteroide com menor potência possível que se revele eficaz devido aos seus potenciais efeitos adversos (Carbone et al., 2003).

Alguns efeitos adversos consequentes de uma terapia a longo prazo com corticosteroides são: supressão adrenocortical, hipertensão, hiperglicemia, aumento de peso, alterações de humor, insónias, irritação gastrointestinal, osteoporose. No caso de lesões de LPO multifocais com maior severidade, a administração sistémica de corticosteroides está indicada, como por exemplo o uso de prednisolona (Rotaru et al., 2020).

Devido à sua evolução inconsistente, as exacerbações da doença são por vezes imprevisíveis e severas, sendo que o doente deve ser avisado que a terapia com corticosteroides pode ser novamente utilizada (Rotim et al., 2015).

Nos casos em que os corticosteroides tenham de ser usados com precaução ou estejam eventualmente contraindicados (amamentação, infeções herpéticas, glaucoma, gravidez, VIH, tuberculose, diabetes mellitus ou hipertensão), poderão estar indicados outros imunossuppressores e agentes imunomoduladores, tais como inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, em caso de gravidez por exemplo, pimecrolimus) devendo esta seleção dos fármacos a usar estar dependente da avaliação individual de cada doente (Eisen et al., 2005; López-Jornet et al., 2010).

Existem também algumas modalidades terapêuticas não-farmacológicas: terapia com Psoraleno + UVA (PUVA), terapia fotodinâmica (PDT) ou terapia *Light Amplification by Extimulated Emission of Radiation* (LASER). Alguns estudos que utilizaram protocolos destas alternativas de tratamento do LPO demonstraram ter resultados encorajadores em doentes com LPO severo em comparação com o tratamento com corticosteróides, maioritariamente no caso do tratamento com LASER (Casale et al., 2017).

Por fim, nas situações em que existem lesões extra-orais, o médico dentista recorrerá à multidisciplinariedade e entrará em contacto com um dermatologista, consoante o caso (Rotaru et al., 2020).

5. Doenças Orais Potencialmente Malignas e Potencial de Malignização do Líquen Plano Oral

O termo “doenças orais potencialmente malignas” (DOPM) foi introduzido em 2005 para definir clinicamente doenças orais que poderão vir a sofrer uma transformação maligna (Warnakulasuriya et al., 2007).

Estima-se que a prevalência global mundial das DOPM é de cerca de 4,5% com grandes diferenças, de acordo com as diversas regiões geográficas do mundo. As DOPM estão relacionadas com numerosos fatores etiológicos que podem ser genéticos e/ou ambientais. Independentemente da heterogeneidade na etiologia e modo de apresentação, o diagnóstico de uma DOPM é baseado em manifestações clínicas e exame histopatológico; uma vez feito o diagnóstico, as DOPM representam um desafio clínico devido ao seu potencial intrínseco de poderem evoluir para COCE e, por esta razão, um acompanhamento constante e a ponderação de terapias devem ser considerados (Iocca et al., 2019).

Também em 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o LPO como uma das DOPM mais comuns encontradas na prática clínica (Sousa & Paradella, 2009).

Sendo o LPO considerado por muitos autores como uma DOPM, a sua complicação mais grave é a evolução para COCE, sendo este responsável por cerca de 90% dos tumores malignos na região da cabeça e pescoço (Tampa et al., 2018).

Atualmente acredita-se que o LPO e o COCE nos seus estágios iniciais são na maioria das vezes assintomáticos o que, por conseguinte, dificulta o diagnóstico precoce, sendo que as suas manifestações clínicas poderão ser ingenuamente ignoradas, tanto pelo profissional de saúde como pelo próprio doente (Resende & Saldanha, 2022; Silveira et al., 2017).

6. Biomarcadores mais estudados associados à previsão da malignização do LPO

Os marcadores moleculares oferecem a possibilidade de identificar doentes com lesões potencialmente malignas que possam estar em progressão para o cancro antes que as células malignas sejam detetáveis histologicamente no local primário.

Os marcadores mencionados pelos autores são: marcadores do ciclo celular, marcadores de proliferação celular, moléculas de adesão celular, marcadores apoptóticos, proteínas de choque térmico, metaloproteínases de matriz e marcadores linfocíticos tais como o CD5, CD20, CD27 e CD38 (Sagari et al., 2016).

É necessário identificar novos biomarcadores que possam prever com precisão o potencial maligno das lesões de LPO.

A Imuno-histoquímica é uma técnica relativamente simples e acessível para o estudo de biópsias de LPO e para a deteção de anomalias moleculares patogénicas em expressões genéticas. É a técnica mais comumente utilizada para visualizar proteínas intracelulares, bem como a membrana celular, proporcionando assim a possibilidade de observar o que está a acontecer a nível celular.

Segundo Al-Jamaei et al. (2022), entre as proteínas identificadas, somente a PNCA e p21 revelaram um nível elevado de expressão consistente e significativa nos tecidos displásicos e neoplásicos quando comparados com as lesões de LPO. Com isto, os investigadores sugeriram, com base nos critérios utilizados na investigação dos mesmos, que estes dois biomarcadores poderiam vir a ser uma mais-valia no campo da TM do LPO, embora também, refiram que há uma necessidade de mais estudos científicos que possam corroborar o estudo previamente feito.

7. Objetivo

Neste contexto, o objetivo do presente estudo é avaliar as provas científicas atualmente disponíveis acerca da transformação maligna do Líquen Plano Oral (LPO) através de uma Revisão Umbrella. Pretende-se avaliar a consistência e qualidade da evidência científica atual.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo de revisão foi aprovado a priori por todos os autores e submetido online na plataforma PROSPERO (CRD42022379064). O presente estudo é reportado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page et al., 2021).

1. Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão do presente estudo foram: (1) Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises; (2) Abordagem do potencial de malignização do Líquen Plano Oral.

Quanto aos critérios de exclusão são: (1) Estudos em que sejam abordados os fatores de risco tradicionais de cancro oral; (2) Estudos de caso-controlo; (3) Artigos de opinião; (4) Artigos de revisão; (5) Séries de casos.

2. Estratégia de Pesquisa

As bases de dados utilizadas foram as seguintes: PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, Lilacs. Não foi aplicada qualquer restrição ao idioma e ano de publicação dos estudos. As seguintes palavras-chave: (“lichen planus”, “oral”, “malignant” “systematic review”, “meta-analysis”) foram fundidas numa só chave de pesquisa nas bases de dados utilizadas.

A chave de pesquisa foi: ("lichen planus"(MeSH) OR "Lichen Planus, Oral"(MeSH) OR "lichen planus") AND malign* AND ("systematic review" OR "meta-analysis" OR "metanalysis").

3. Seleção de Estudos

Após a pesquisa, foram selecionados artigos de forma criteriosa. Foram incluídos todos aqueles que respeitavam, rigorosamente, os critérios de inclusão estipulados previamente, com base na leitura dos títulos e abstract, e, por fim, da leitura integral do artigo. Todos aqueles que não cumpriram os critérios foram excluídos. Dois investigadores (CP e PT) examinaram independentemente os títulos e os abstracts dos artigos. Todas as discordâncias entre os dois investigadores foram posteriormente discutidas e resolvidas por um terceiro investigador (JB).

Tabela 2 | Justificações para exclusão de artigos.

Nº	Referências	Razão
1	Al-Maweri, S. A., Halboub, E., Al-Qadhi, G., Al-Wesabi, M., Al-Sharani, H. M., Parveen, S., Alhashimi, N., Almeslet, A., & Alhajj, M. N. (2023). Efficacy of lycopene for management of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology</i> , 135(1), 79–95. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2022.08.004	NR
2	Binnal, A., Tadakamadla, J., Rajesh, G., & Tadakamadla, S. K. (2022). Photodynamic therapy for oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</i> , 37, 102713. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102713	NR
3	de Souza, D. V., dos Anjos Rosario, B., Takeshita, W. M., de Barros Viana, M., Nagaoka, M. R., dos Santos, J. N., & Ribeiro, D. A. (2022). Is micronucleus assay in oral exfoliated cells a suitable biomarker for predicting cancer risk in individuals with oral potentially malignant disorders? A systematic review with meta-analysis. <i>Pathology - Research and Practice</i> , 232, 153828. https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153828	NR
4	Ramos-García, P., González-Moles, M. Á., & Warnakulasuriya, S. (2022). Significance of p53 overexpression in the prediction of the malignant transformation risk of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Oncology</i> , 126, 105734. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105734	NR
5	Rodriguez-Archilla, A., & Fernandez-Torralbo, S. (2022). Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. <i>International Journal of Health Sciences</i> , 16(4).	NR
6	Xie, F., Meves, A., & Lehman, J. S. (2022). The genomic and proteomic landscape in oral lichen planus versus oral squamous cell carcinoma: A scoping review. <i>International Journal of Dermatology</i> , 61(10), 1227–1236. https://doi.org/10.1111/ijd.16273	Scoping Review
7	Cour, C. D., Sperling, C. D., Belmonte, F., Syrjänen, S., & Kjaer, S. K. (2021). Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. <i>Oral Diseases</i> , 27(3), 431–438. https://doi.org/10.1111/odi.13322	NR
8	González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., González-Ruiz, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Lenouvel, D., Ruiz-Ávila, I., & Ramos-García, P. (2021). Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Diseases</i> , 27(4), 813–828. https://doi.org/10.1111/odi.13323	NR
9	Ramos-García, P., Roca-Rodríguez, M. del M., Aguilar-Diosdado, M., & Gonzalez-Moles, M. A. (2021). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. <i>Oral Diseases</i> , 27(3), 404–421. https://doi.org/10.1111/odi.13289	NR
10	Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. <i>Oral Oncology</i> , 102, 104550. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550	Artigo de revisão
11	Gondivkar, S. M., Gadgil, A. R., Gondivkar, R. S., Sarode, S. C., Sarode, G. S., & Patil, S. (2018). Impact of oral potentially malignant disorders on quality of life: A systematic review. <i>Future Oncology</i> , 14(10), 995–1010. https://doi.org/10.2217/fon-2017-0577	NR
12	Venugopal, A., & Uma Maheswari, T. (2016). Expression of matrix metalloproteinase-9 in oral potentially malignant disorders: A systematic review. <i>Journal of Oral and Maxillofacial Pathology</i> , 20(3), 474. https://doi.org/10.4103/0973-029X.190951	NR
13	Tadakamadla, J., Kumar, S., & Johnson, N. W. (2015). Quality of life in patients with oral potentially malignant disorders: A systematic review. <i>Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology</i> , 119(6), 644–655. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.01.025	NR
14	Syrjänen, S., Lodi, G., von Bültzingslöwen, I., Aliko, A., Arduino, P., Campisi, G., Challacombe, S., Ficarra, G., Flaitz, C., Zhou, H., Maeda, H., Miller, C., & Jontell, M. (2011). Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review: HPV in oral cancer and potentially malignant disorders. <i>Oral Diseases</i> , 17, 58–72. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01792.x	NR

NR – Não relacionado.

4. Extração de Dados

Após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão, os artigos selecionados serão sujeitos a avaliação do risco de viés através da aplicação de uma ferramenta adequada, o AMSTAR 2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). Os dois investigadores (CP e PT) extraíram, dos artigos incluídos, de forma independente, os seguintes dados das revisões sistemáticas e meta-análises: Autor (Ano), Período de pesquisa, Motores de busca, Número de artigos (Número de pessoas), Exposição, Ferramenta utilizada para avaliação da qualidade metodológica, Método de análise, Localização, Resultados, Conclusão.

5. Avaliação do Risco de Enviesamento

Dois investigadores utilizaram a ferramenta AMSTAR 2 para determinar a qualidade metodológica dos estudos incluídos.

O AMSTAR 2 é uma ferramenta que se resume num questionário de 16 itens que classifica a confiança global dos resultados do estudo que está a ser avaliado. De acordo com as *guidelines* do AMSTAR, a qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada da seguinte forma: Alta significa “Zero ou um ponto de fraqueza de evidência científica não crítico”; Moderada significa “Mais que um ponto de fraqueza de evidência científica não críticos”; Baixa significa “uma falha crítica com ou sem pontos de fraqueza científica não críticos”; Criticamente Baixa significa “Mais de uma falha crítica com ou sem pontos de fraqueza de evidência científica críticos ou não críticos”.

A estimativa da taxa de qualidade AMSTAR para cada estudo foi calculada através da ferramenta em linha AMSTAR 2 (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

III. RESULTADOS

1. Seleção e características de estudos

No total foram identificadas com a chave previamente mencionada 190 referências potencialmente relevantes, sendo que 73 foram identificadas na PubMed, 1 na LILACS, 72 na Web of Science, quatro na Cochrane e 40 na EMBASE. Foram eliminadas destas 190 referências 49 duplicadas, sobrando 141 para posterior leitura do título do abstract.

Após leitura do título e abstract foram excluídos 114 artigos, restando assim 26 artigos para leitura integral.

Posteriormente e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo, eliminaram-se 14 artigos, tendo sido incluídos 12 artigos na *Umbrella review*. As justificações de exclusão encontram-se descritas na **Tabela 2**.

A maioria das revisões sistemáticas abrangeu um período definido, no entanto, das 12 revisões incluídas, uma não tinha limite no tempo.

2. PRISMA Flow-chart

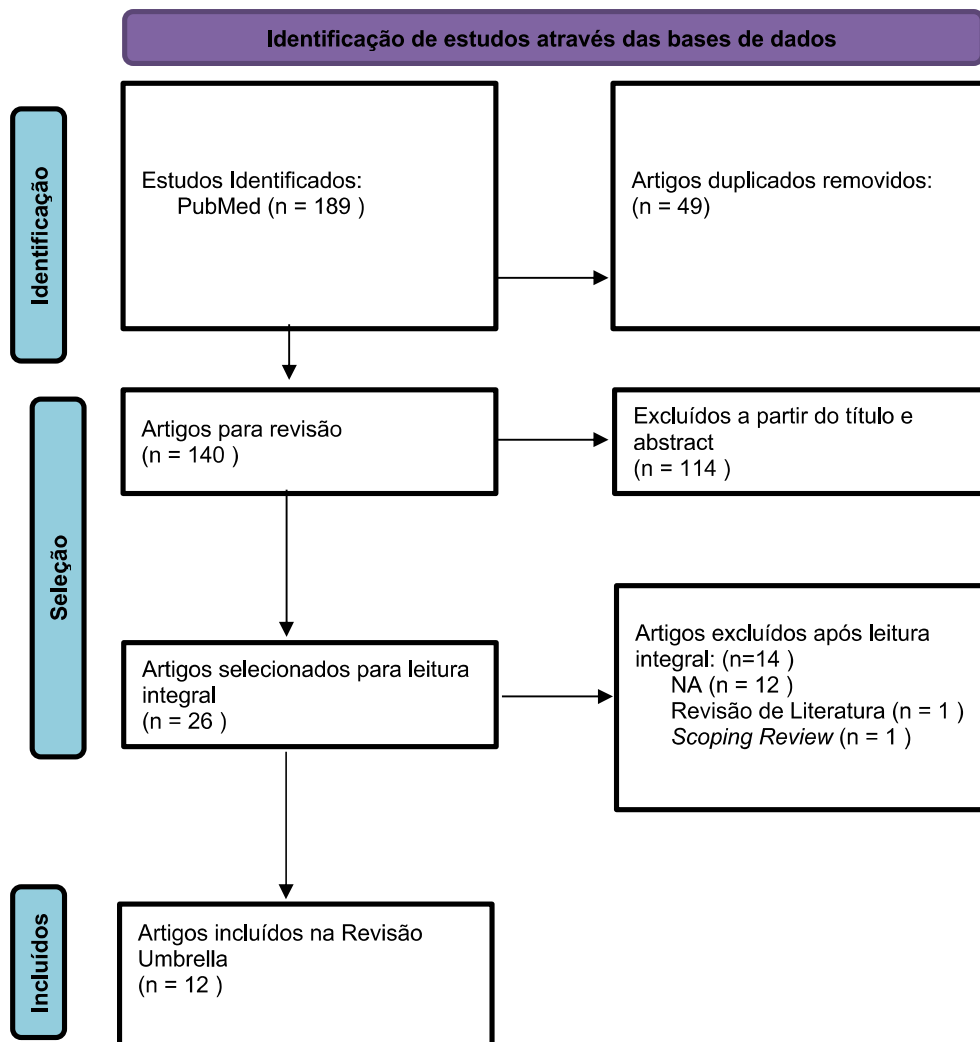


Figure 7 | Diagrama do processo de exclusão e inclusão da revisão de literatura.

3. Risco de enviesamento (*Quality Assessment*)

Nenhuma das revisões sistemáticas incluídas satisfaz inteiramente os critérios AMSTAR 2, revelando pouco rigor científico. Dos 12 artigos incluídos todos foram avaliados como tendo uma qualidade baixa. Demonstrado na **Tabela 3**.

Tabela 3 | Risco de viés de revisões sistemáticas (ferramenta AMSTAR 2).

Author/Year	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	OVERALL
Al-Jamaei et al. (2022)	Y	PY	Y	PY	Y	Y	Y	PY	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Critically Low
Vijayan et al. (2021)	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Critically Low
Ramos-García et al. (2021)	Y	PY	N	Y	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	Y	Y	N	Y	Critically Low
González-Moles et al.A (2020)	N	PY	N	PY	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Critically Low
González-Moles et al.B (2020)	Y	PY	N	PY	Y	Y	Y	PY	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Critically Low
Idrees et al. (2020)	Y	PY	N	PY	Y	Y	Y	PY	N	N	N	N	N	Y	N	Y	Critically Low
Giuliani et al. (2019)	Y	PY	N	PY	Y	Y	Y	PY	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Critically Low
González-Moles et al. (2019)	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Y	Critically Low
Iocca et al. (2019)	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	Y	PY	N	Y	N	N	Y	Y	Y	Critically Low
Aghbari et al. (2017)	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	PY	N	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Critically Low
Sagari et al. (2016)	N	PY	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Critically Low
Fitzpatrick et al. (2014)	Y	PY	N	PY	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	Critically Low

N- No; PY – Partial Yes; Y- Yes.

4. Síntese de Resultados

4.1. Transformação Maligna do Líquen Plano Oral

González-Moles et al.A (2020) reporta a maior taxa de transformação maligna do LPO de 2,28%.

No entanto, Idrees et al. (2020) reporta o menor valor de 0,44%, em comparação com todos os artigos incluídos na tabela de características desta umbrellla.

Dos 12 artigos incluídos neste estudo, cinco reportaram intervalos de valores de transformação maligna do LPO. Transformação maligna de 0.5-1.2%, 0.44-2.28%, 0.5-2.29%, 0.5-2% (Al-Jamaei et al., 2022; Ramos-García et al., 2021; Sagari et al., 2016; Vijayan et al., 2021), respetivamente.

Duas revisões sistemáticas reportaram 1,4% de transformação maligna do LPO (Giuliani et al., 2019; Iocca et al., 2019) e três revisões sistemáticas reportaram 1,1% de transformação maligna do LPO (Aghbari et al., 2017; Fitzpatrick et al., 2014; González-Moles et al., 2019).

Por fim, González-Moles et al.B (2020), não mencionou qualquer valor de TM do LPO.

4.2. Tempo de Follow-up

Em relação ao tempo de *follow-up* observado nos 12 artigos incluídos, em cinco (Al-Jamaei et al. (2022); Vijayan et al. (2021); Ramos-García et al. (2021); González-Moles et al. (2020); Sagari et al. (2016)), não foi referido qualquer tempo de follow-up nos doentes com LPO.

Nos restantes sete, foram constatados os seguintes valores:

González-Moles et al. (2020) refere que os doentes foram acompanhados durante uma média de 156,5 meses. Idrees et al. (2020) refere que os doentes foram acompanhados no mínimo durante 6 meses;

Giuliani et al. (2019) refere que os doentes foram acompanhados por uma média de 61,9 meses;

González-Moles et al. (2019) refere que os doentes tiveram um follow up de no mínimo 12 meses de duração;

Iocca et al. (2019) e Aghbari et al. (2017) referiram que os doentes tiveram um acompanhamento de uma média de 16 e 82 meses, respetivamente;

Por fim, Fitzpatrick et al. (2014) refere que o período de follow up dos doentes mencionados neste artigo foi de 5 anos.

4.3. Localização

No que diz respeito à associação entre a transformação maligna de lesões de LPO em função da localização anatómica, Aghbari et al. (2017); Fitzpatrick et al. (2014); Giuliani et al. (2019); González-Moles et al. (2020); González-Moles et al. (2020); González-Moles et al. (2019); Idrees et al. (2020); Ramos-García et al. (2021) e Sagari et al. (2016), referem consistentemente a língua como a localização em que a transformação maligna foi mais prevalente.

Três estudos, Aghbari et al. (2017); Idrees et al. (2020) e Vijayan et al. (2021) também mencionaram outras localizações onde poderia ocorrer potencial de malignização, tais como a mucosa jugal, gengiva, pavimento da boca e lábios, embora com menor frequência.

Por fim, dois estudos, Al-Jamaei et al. (2022) e Iocca et al. (2019) não relataram qualquer informação relativa à localização mais prevalente da transformação maligna do LPO.

4.4. Classificação Clínica do LPO

Dos 12 artigos incluídos nesta Umbrella, cinco não referiram em que tipo de LPO ocorria a maioria de transformações malignas do LPO, sendo estes Al-Jamaei et al. (2022), González-Moles et al. A, B (2020), Iocca et al. (2019), Sagari et al. (2016).

Nos restantes sete artigos, Vijayan et al. (2021); Ramos-García et al. (2021); Idrees et al. (2020); Giuliani et al. (2019); González-Moles et al. (2019); Aghbari et al. (2017); Fitzpatrick et al. (2014), todos mencionaram que o tipo de LPO mais associado à transformação maligna é o Líquen Plano Oral Vermelho/Erosivo.

4.5. Rácio Feminino:Masculino

Relativamente ao rácio da presença de transformação maligna do LPO entre os géneros, quatro estudos reportaram os seguintes valores: Al-Jamaei et al. (2022) Rácio F:M de 2:1; Vijayan et al. (2021) Rácio F:M de 1.4:1; Idrees et al. (2022) Rácio F:M de 1,89:1; Iocca et al. (2019) Rácio F:M de 0.6:1.

Em seis estudos não foi reportado um valor relativamente ao rácio F:M.

Giuliani et al. (2019) reportou uma maior transformação maligna do LPO no género feminino, tal como Aghbari et al. (2017) e Fitzpatrick et al. (2014).

Ramos-García et al. (2021) e González-Moles et al. B (2020) não reportaram diferenças significativas em relação à predileção da transformação maligna do LPO pelo género dos doentes;

González-Moles et al. (2019) reportaram um maior risco de transformação maligna do LPO em homens em comparação com as mulheres.

Por fim, Sagari et al. (2016) e González-Moles et al.A (2020) não reportaram qualquer informação relativa ao rácio de transformação maligna do LPO entre o género dos doentes.

4.6. Método de análise

Sete estudos, Al-Jamaei et al. (2022); Fitzpatrick et al. (2014); Giuliani et al. (2019); González-Moles et al.A (2020); Ramos-García et al. (2021); Sagari et al. (2016) e Vijayan et al. (2021), são revisões sistemáticas.

Cinco estudos, Aghbari et al. (2017), Idrees et al. (2020); Iocca et al. (2019); González-Moles et al.B (2020) e González-Moles et al. (2019), são revisões sistemáticas e meta-análises.

Tabela 4 | Características das Revisões Sistemáticas e/ou Meta-análises incluídas.

Autor (Ano)	Período de pesquisa	Motores de busca	Nº de artigos (Nº de pessoas)	Exposição	Taxa de Malignização do LPO	Classificação Clínica do LPO
Al-Jamaei et al. (2022)	até Agosto 2021	Pubmed, Embase, Web of Science	24(1.802)	Determinação da possibilidade dos biomarcadores, recém-descobertos neste estudo, serem eficazes na previsão do PM do LPO.	0,5-1,2%	NA
Vijayan et al. (2021)	1985 até Dezembro 2019	Pubmed, Google Scholar, Medline	5(302)	Qual o papel do HPV no PM do LPO.	0,5-2%	Líquen Plano Vermelho/Erosivo
Ramos-García et al. (2021)	até Janeiro 2021	Cochrane Library, DARE Database, MEDLINE (via PubMed), Embase, Web of Science, Scopus	7(92.379)	Comparação do LPO com doenças orais potencialmente malignas.	0,44-2,28%	Líquen Plano Vermelho ou Erosivo-atrófico
González-Moles et al.A (2020)	até Novembro 2020	PubMed, Web of Science, Embase, Scopus	10(3.206) destes pacientes 80 sofreram TM	Estimativa realista da proporção de casos de LPO com risco de PM, baseada em artigos com uma grande qualidade de evidência científica.	2,28%	NA
González-Moles et al.B (2020)	até Maio 2019	PubMed, Web of Science, Embase, Scopus	27(10.505) dos quais 205 sofreram TM	Avaliação da evidência científica relacionada com o prognóstico e significado clínico patológico dos carcinomas orais de células escamosas que surgem a partir da TM do LPO	NA	NA
Idrees et al. (2020)	de 2003 até Janeiro 2020	PubMed, Scopus, Web of Science	33(12.838) dos quais 56 sofreram TM	Avaliação do PM do LPO e a influência dos fatores de risco associados.	0,44%	Líquen Plano Vermelho/Erosivo

HPV - Human Papilloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; TM – Transformação Maligna.

Tabela 4 | Continuação.

Autor (Ano)	Período de pesquisa	Motores de busca	Nº de artigos (Nº de pessoas)	Exposição	Taxa de Malignização do LPO	Classificação Clínica do LPO
Giuliani et al. (2019)	até Junho 2017	Pubmed, Scopus, Web of Science	21(6.559) dos quais 92 sofreram TM	Revisão sistemática da literatura disponível até à data para determinar a taxa do PM do LPO e fatores de risco associados.	1,4%	Líquen Plano Vermelho/Erosivo
González-Moles et al. (2019)	até Novembro 2018	PubMed, Web of Science, Embase, Scopus	82(26.724)	Avaliação da evidência científica até à data relacionada com o PM do LPO e determinação das variáveis com maior influência nesta transformação.	1,1%	Líquen Plano Vermelho ou Erosivo-atrófico
Iocca et al. (2019)	até 1 Fevereiro 2019	Pubmed, Embase, Scopus	46(14.362)	Definição das taxas do PM das DOPM (incluindo o LPO)	1,4%	NA
Aghbari et al. (2017)	de 1924 a 2016	Medline, Scopus, Web of Knowledge	57(19.676)	Avaliação do PM do LPO e de lesões líquenóides orais e investigação dos possíveis fatores de risco da TM do LPO num Carcinoma Oral de Células Escamosas.	1,1%	Líquen Plano Vermelho/Erosivo
Sagari et al. (2016)	1 Janeiro 1900 até 30 Junho 2011	Pubmed, Google Scholar, Ovid, Cochrane	NA	Revisão de marcadores celulares e moleculares para uma melhor compreensão da patogénese e progressão maligna das lesões de LPO.	0,5-2,29%	NA
Fitzpatrick et al. (2014)	Sem limite	Pubmed, Embase, Web of Science	60(7.806) dos quais 85 sofreram TM	Avaliação da prevalência do PM das lesões de LPO, características clínicas das que evoluem para cancro oral e do tempo necessário para que tal ocorra.	1,1%	Líquen Plano Vermelho/Erosivo

DOPM – Doenças Oraes Potencialmente Malignas; HPV – Human Papilloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; PM – Potencial de Malignização; TM – Transformação Maligna.

Tabela 4 | Continuação.

Autor (Ano)	Localização	Tempo de follow-up	Rácio F:M	Método de análise	Ferramenta qualidade metodológica	Conclusões	AMSTAR
Al-Jamaei et al. (2022)	NA	NA	2:1	RS	REMARK	Os biomarcadores identificados como potencialmente promissores para a previsão do risco de TM do LPO foram o PCNA e o p21. Foram identificados múltiplos níveis de heterogeneidade relacionados com uma escassez de estudos de alta qualidade.	Baixo
Vijayan et al. (2021)	Mucosa jugal, gengiva, língua e lábios.	NA	1.4:1	RS	NR	A epidemiologia da TM do LPO num carcinoma de células escamosas não está bem definida. As alterações moleculares detetadas podem ser biomarcadores úteis para prever a TM do LPO. Necessário haver um padrão de investigação.	Baixo
Ramos-García et al. (2021)	Língua	NA	NA	RS	AMSTAR2	Pacientes seguidos por > 12 meses relataram um rácio mais elevado de TM do LPO. A displasia epitelial é o fator que mais influencia o LPO a malignizar. O LPO é uma doença potencialmente maligna. O consumo de tabaco, álcool e a infeção pelo vírus da hepatite C, aumentam o risco de TM do LPO. Futuros estudos sobre a TM do LPO devem ser realizados sob critérios que melhorem a sua qualidade de evidência e qualidade metodológica.	Baixo

COCE - Carcinoma Oral de Células Escamosas; DOPM – Doenças Oraís Potencialmente Malignas; HPV - Human Papilloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; NR – Não relacionado; PM – Potencial de Malignização; REMARK - Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies; RS – Resvisão Sistemática; TM – Transformação Maligna.

Tabela 4 | Continuação.

Autor (Ano)	Localização	Tempo de follow-up	Rácio F:M	Método de análise	Ferramenta qualidade metodológica	Conclusões	AMSTAR
González-Moles et al.A (2020)	Língua	NA	NA	RS	QUIPS	Confirmação que o LPO é uma DOPM. A TM relatada no LPO é altamente dependente da qualidade metodológica do desenho do estudo. A adaptação dos critérios metodológicos de qualidade aqui propostos resultaria numa avaliação mais exata da transformação maligna desta doença.	Baixo
González-Moles et al.B (2020)	Língua	156,5 meses de média para TM LPO	NA	RS-MA	QUIPS	11% dos pacientes com Carcinoma Oral de Células Escamosas podem desenvolver tumores múltiplos. Os carcinomas orais de células escamosas que surgiram a partir de lesões de LPO demonstraram ter um prognóstico favorável, especialmente em relação à taxa de mortalidade.	Baixo
Idrees et al. (2020)	Língua (+); Mucosa jugal	≥ 6 meses	1,89:1	RS-MA	modified NOS	Sugeriram que as taxas TM do LPO são exageradas, e que estas não refletem o estado atual do LPO de acordo com critérios clínicos e histopatológicos rigorosos.	Baixo

COCE - Carcinoma Oral de Células Escamosas; DOPM – Doenças Oraís Potencialmente Malignas; HPV - Human Papiloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; NR – Não relacionado; PM – Potencial de Malignização; REMARK - Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies; RS – Resvisão Sistemática; TM – Transformação Maligna; (+) – Mais comum.

Tabela 4 | Continuação.

Autor (Ano)	Localização	Tempo de follow-up	Rácio F:M	Método de análise	Ferramenta qualidade metodológica	Conclusões	AMSTAR
Giuliani et al. (2019)	Língua	61,9 meses de média para TM LPO	2,3:1	RS	modified NOS	LPO pode ser considerada uma DOPM, e sugerem que o LPO do tipo vermelho/erosivo, ser do género feminino e a lesão ser localizada na língua são os fatores de risco mais predisponentes a sofrerem TM.	Baixo
González-Moles et al. (2019)	Língua	≥12 meses	Foi detetado um maior risco de malignização do LPO em homens em comparação com as mulheres.	RS-MA	QUIPS	A TM LPO demonstrou ser mais elevada em pacientes com um maior follow-up, e pacientes com hábitos tabágicos e etílicos. As taxas de TM LPO são subestimadas devido a critérios de diagnóstico restritivos, follow-ups inadequados e/ou à baixa qualidade da evidência científica atual.	Baixo
Iocca et al. (2019)	NA	média de 16 meses	0,6:1	RS-MA	NOS	A análise confirmou o risco significativo da TM destas lesões (DOPM). Para reduzir a TM destas lesões é de extrema importância aumentar a consciencialização sobre este tema na saúde pública e abordá-lo abertamente com o paciente simultaneamente com medidas de acompanhamento e de tratamento adequadas.	Baixo

COCE - Carcinoma Oral de Células Escamosas; DOPM – Doenças Oraís Potencialmente Malignas; HPV - Human Papilloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; NR – Não relacionado; PM – Potencial de Malignização; REMARK - Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies; RS – Resvisão Sistemática; TM – Transformação Maligna.

Tabela 4 | Continuação.

Autor (Ano)	Localização	Tempo de follow-up	Rácio F:M	Método de análise	Ferramenta qualidade metodológica	Conclusões	AMSTAR
Aghbari et al. (2017)	Língua (+); Mucosa jugal; Pavimento da boca; Gengiva; Lábios.	média de 82 meses	A TM do LPO foi mais prevalente no gênero feminino.	RS-MA	NOS	É recomendado um acompanhamento regular dos pacientes com LPO para assegurar a detecção precoce de cancro oral. Estudos futuros devem seguir critérios de diagnóstico uniformes e investigar os fatores de risco comuns desta patologia.	Baixo
Sagari et al. (2016)	Língua	NA	NR	RS	NR	Dos marcadores incluídos neste estudo a expressão da desmocolina-1 aumentou o risco de displasia e cancro das lesões de LPO. Concluiu-se que várias alterações moleculares que implicam alterações neoplásicas são detetáveis nas lesões de LPO. Deve ser feita mais investigação para encontrar marcadores moleculares que delimitem os pacientes em risco de TM do LPO. Recomenda-se uma observação regular destes pacientes para melhor diagnóstico precoce e tratamento.	Baixo
Fitzpatrick et al. (2014)	Língua	5 anos	A TM do LPO foi mais prevalente no gênero feminino.	RS	NOS	Apenas um pequeno grupo de pacientes com LPO sofreu TM. As características demográficas mais comuns nestes pacientes foram ser do gênero feminino, lesões localizadas na língua, idade mais avançada. É importante que os clínicos observem os pacientes regularmente incluindo os que não fazem parte do grupo com maior PM.	Baixo

COCE - Carcinoma Oral de Células Escamosas; DOPM – Doenças Oraís Potencialmente Malignas; HPV - Human Papilloma Vírus; LPO – Líquen Plano Oral; MA – Meta-análise; NA – Não aplicável; NOS - Newcastle-Ottawa Scale; NR – Não relacionado; PM – Potencial de Malignização; REMARK - Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies; RS – Revisão Sistemática; TM – Transformação Maligna; (+) – Mais comum.

IV. DISCUSSÃO

Esta Revisão Umbrella sintetiza de forma sistematizada a evidência científica disponível acerca do potencial de transformação maligna do Líquen Plano Oral e a qualidade metodológica dos estudos publicados. A razão da realização de uma Revisão Umbrella surge do elevado número de revisões sistemáticas publicadas sobre este tema.

A evidência sobre a malignização do líquen plano oral é contraditória e não tem valor científico relevante, de acordo com os resultados obtidos aquando da utilização da ferramenta de avaliação da qualidade metodológica dos artigos (AMSTAR 2).

Reforçando o que foi anteriormente mencionado nos resultados, das doze revisões sistemáticas incluídas, todas foram avaliadas como tendo baixa qualidade de evidência. Constatou-se este facto devido à falta de conformidade no que toca aos critérios de diagnóstico, tanto clínicos como histopatológicos. Cada investigador opta pelos seus próprios critérios de diagnóstico, o que resulta na falta de concordância no que toca ao valor de transformação maligna do LPO.

Nas últimas quatro décadas, foram utilizados diversos critérios, incluindo os propostos por grupos de peritos da OMS ou versões modificadas, que utilizam critérios clínicos e, por vezes, também histopatológicos, como referido na **Tabela 1** (González-Moles et al.C, 2020).

A displasia epitelial foi o fator descrito como aquele que mais influencia a transformação maligna do LPO. De acordo com os critérios de diagnóstico da OMS modificados publicados em 2003, a presença de displasia epitelial exclui o diagnóstico de LPO, pelo que é discutível que a presença de displasia epitelial possa ser considerada fator de risco no potencial de transformação maligno do LPO. No que diz respeito aos critérios de diagnóstico clínicos do LPO, existe um consenso geral entre os autores, acerca da presença de lesões reticulares brancas. Quanto aos critérios histopatológicos, estes, na maioria das vezes, incluem a presença de vacuolização da camada basal epitelial e um infiltrado inflamatório em forma de faixa no córion superficial, sendo

controversa a utilização da displasia epitelial como critério de exclusão. Não existe evidência científica suficiente que justifique esta decisão (Gonzalez-Moles et al., 2012; González-Moles et al., 2020; Gonzalez-Moles et al., 2017; Nikitakis et al., 2018; Ramos-García et al., 2021).

Posto isto, é essencial rever os critérios de diagnóstico do LPO, sendo que seria útil o estabelecimento de critérios uniformes e globalmente aceites. A adoção de critérios de diagnóstico uniformes entre os investigadores promoveria uma maior concordância entre os estudos futuros.

O potencial de malignização do LPO, os possíveis fatores de risco para a transformação maligna da doença e a importância do acompanhamento constante devem ser comunicados aos doentes com LPO (Aghbari et al., 2017).

Segundo a literatura mais recente, as taxas de TM do LPO têm variado entre os valores 0,4% a 12,5% (Marques, 2023). De salientar que os tempos de follow-up descritos são muito heterogêneos e nem sempre estão reportados sendo por isso difíceis de comparar. Nas revisões sistemáticas avaliadas neste estudo os tempos de follow-up variaram entre 6 e 156,5 meses sendo extremamente difícil aferir de uma forma realista as reais taxas de transformação maligna do LPO.

O risco de TM tende a ser mais elevado em lesões localizadas na língua, em lesões erosivas e atróficas, bem como em doentes com histórico de tabagismo, alcoolismo e infeção pelo vírus da hepatite C (González-Moles et al., 2019, 2020; Ramos-García et al., 2021).

Estes dados dão a entender que, provavelmente, o que poderá potenciar a transformação maligna, propriamente dita, numa primeira linha, serão os fatores de risco tradicionais de cancro oral, como o tabagismo e o alcoolismo, e não necessariamente a existência de Líquen Plano Oral só por si. Seria fundamental que os estudos futuros caracterizassem adequadamente os doentes a incluir de modo que se reduzisse o risco de enviesamento.

Por outro lado, é hoje aceite que a inflamação crónica aumenta o risco de doença maligna (Liu et al., 2010; Mignogna et al., 2004). A inflamação associada às lesões orais de LPO causa, na maioria dos doentes, dor ou desconforto interferindo com as

funções da cavidade oral e levando a uma diminuição da qualidade de vida dos doentes. Estes são tratados com fármacos, de ação tópica ou sistémica, com propriedades imunossupressoras. A imunossupressão é também reconhecida como potenciadora do desenvolvimento de doença maligna podendo ser discutido se nos doentes com LPO a ocorrência de transformação maligna é influenciada pela inflamação crónica, pelos tratamentos utilizados no controlo da inflamação ou pela conjugação de ambos (Pinto et al., 2023).

Interessante é também verificar que existem estudos nos quais se acompanharam doentes com LPO reticular por períodos prolongados e nos quais não se verificaram casos de carcinoma associados às lesões de LPO (Rode & Kogoj-Rode, 2002), o que pode levar á discussão sobre o potencial real de malignização do LPO.

É de salientar que há uma necessidade extrema de aconselhar a cessação destes hábitos não só em doentes com LPO, mas em todos os indivíduos numa perspetiva preventiva do cancro da cabeça e pescoço.

1. Limitações deste estudo

É necessário desenhar estudos prospetivos com caracterização adequada da população em estudo, nomeadamente género, idade, tipo de LPO, hábitos tabágicos e alcoólicos, medicações tópicas e sistémicas usadas no tratamento da doença, sempre associadas a tempos de *follow-up* mínimos de 5 anos.

A amostra em estudo deve ser representativa da população em geral (hospitais ou centros especializados, consultórios privados, faculdades de medicina dentária). É também aconselhável efetuar uma estimativa preliminar do tamanho da amostra, os programas de acompanhamento dos doentes, que deveriam de ser de longa duração (de preferência ao longo da vida), e as características clinico-patológicas e demográficas do LPO e dos carcinomas desenvolvidos deveriam ser devidamente comunicados ao doente.

Os critérios de diagnóstico devem ser uniformemente adotados pelos clínicos com base em critérios de elevada qualidade de evidência científica. É de extrema importância

informar o doente da sua situação clínica e da possível ocorrência de períodos de exacerbação dos sintomas, dado que o LPO é uma doença de carácter crónico.

Futuros estudos sobre a transformação maligna do LPO devem ser realizados sob critérios que melhorem a qualidade de evidência científica, metodológica e a aplicação de diretrizes para reduzir o risco de viés.

V. CONCLUSÃO

O Líquen Plano Oral é considerado pela Organização Mundial da Saúde como uma Doença Potencialmente Maligna.

No entanto, existe falta de unanimidade em relação ao potencial de malignização desta patologia. Deve notar-se que o diagnóstico do Líquen Plano Oral requer uma associação de características clínicas e histopatológicas pré-determinadas, as quais não têm sido aplicadas de forma uniforme entre investigadores, podendo este facto influenciar a determinação do risco de malignização.

O potencial de malignização do Líquen Plano Oral é altamente dependente da qualidade metodológica inerente ao estudo. A adaptação dos critérios de qualidade metodológica propostos neste estudo resultaria numa avaliação mais exata da transformação maligna desta patologia.

São necessários mais e melhores estudos, prospetivos e controlados, com períodos de *follow-up* mínimos de 5 anos com o objetivo de calcular a taxa de malignização efetiva do LPO.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aghbari, S. M. H., Abushouk, A. I., Attia, A., Elmaraezy, A., Menshawy, A., Ahmed, M. S., ... & Ahmed, E. M. (2017). Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral oncology*, 68, 92-102.
2. Al-Hashimi, I., Schifter, M., Lockhart, P. B., Wray, D., Brennan, M., Migliorati, C. A., ... & van der Waal, I. (2007). Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103, S25-e1.
3. Al-Jamaei, A. A., Subramanyam, R. V., Helder, M. N., Forouzanfar, T., Ruslin, M., Van der Meij, E., & de Visscher, J. G. (2022). Significance of immunohistochemistry biomarkers in prediction of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 27(5), e480.
4. Carbone, M., Goss, E., Carrozzo, M., Castellano, S., Conrotto, D., Broccoletti, R., & Gandolfo, S. (2003). Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: A comparative study with long-term follow-up. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(6), 323–329. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2003.00173.x>
5. Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Rinaldi, V., Lopez, M. A., Grimaldi, V., & Salvinelli, F. (2017). Systematic review: The efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 31(4 Suppl 2), 63–69.
6. Cheng, Y.-S. L., Gould, A., Kurago, Z., Fantasia, J., & Muller, S. (2016). Diagnosis of oral lichen planus: A position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral*

Radiology, 122(3), 332–354. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.05.004>

7. Danielli, J., Vilanova, L. S. R., Pedroso, L., & Silva, M. A. G. (2010). Protocolo de atendimento e acompanhamento do paciente com diagnóstico de líquen plano oral. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 19(50).
8. Eisen, D., Carrozzo, M., Bagan Sebastian, J.-V., & Thongprasom, K. (2005). Number V Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Diseases*, 11(6), 338–349. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01142.x>
9. Fernando Augusto Cervantes Garcia de Sousa, & Rosa, L. E. B. (2008). Oral lichen planus: Clinical and histopathological considerations. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(2), 284–292. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31102-2](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31102-2)
10. Fitzpatrick, S. G., Hirsch, S. A., & Gordon, S. C. (2014). The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *The Journal of the American Dental Association*, 145(1), 45–56. <https://doi.org/10.14219/jada.2013.10>
11. Giuliani, M., Troiano, G., Cordaro, M., Corsalini, M., Gioco, G., Lo Muzio, L., Pignatelli, P., & Lajolo, C. (2019). Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Diseases*, 25(3), 693–709. <https://doi.org/10.1111/odi.12885>
12. Gonzalez-Moles, M. A., Gil-Montoya, J. A., Ruiz-Avila, I., & Bravo, M. (2017). Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(2), 148–153. <https://doi.org/10.1111/jop.12480>
13. González-Moles, M. Á., Ramos-García, P., & Warnakulasuriya, S., A (2020). An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral diseases*, 27(8), 1908-1918.
14. González-Moles, M. Á., Ruiz-Avila, I., Gonzalez-Ruiz, L., Ayen, A., Gil-

- Montoya, J. A., & Ramos-Garcia, P. (2019). Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, 96, 121-130.
15. Gonzalez-Moles, M. A., Ruiz-Avila, I., Rodriguez-Archilla, A., Morales-Garcia, P., Mesa-Aguado, F., Bascones-Martinez, A., & Bravo, M. (2003). Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 95(6), 688–692. <https://doi.org/10.1067/moe.2003.139>
16. González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., González-Ruiz, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Lenouvel, D., Ruiz-Ávila, I., & Ramos-García, P., B (2020). Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, 106, 104688. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104688>
17. González-Moles, M. Á., Warnakulasuriya, S., González-Ruiz, I., González-Ruiz, L., Ayén, Á., Lenouvel, D., Ruiz-Ávila, I., & Ramos-García, P., C (2020). Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 27(4), 813–828. <https://doi.org/10.1111/odi.13323>
18. Gonzalez-Moles, M., Scully, C., & Gil-Montoya, J. (2008). Oral lichen planus: Controversies surrounding malignant transformation. *Oral Diseases*, 14(3), 229–243. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01441.x>
19. Gonzalez-Moles, M., Scully, C., & Ruiz-Avila, I. (2012). Molecular findings in oral premalignant fields: Update on their diagnostic and clinical implications: Oral premalignant fields. *Oral Diseases*, 18(1), 40–47. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01845.x>

20. Gururaj, N., Hasinidevi, P., Janani, V., & Divynadaniel, T. (2021). Diagnosis and management of oral lichen planus—Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology: JOMFP*, 25(3), 383.
21. Idrees, M. (2022). *Oral Lichen Planus: Efficacy of New Diagnostic Approaches* [University of Western Australia]. Repositório.
22. Idrees, M., Kujan, O., Shearston, K., & Farah, C. S. (2020). Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50(3), 287–298. <https://doi.org/10.1111/jop.12996>
23. Iocca, O., Sollecito, T. P., Alawi, F., Weinstein, G. S., Newman, J. G., De Virgilio, A., Di Maio, P., Spriano, G., Pardiñas López, S., & Shanti, R. M. (2019). Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head & Neck*, 42(3), 539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
24. Kurago, Z. B. (2016). Etiology and pathogenesis of oral lichen planus: An overview. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(1), 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.011>
25. Lamey, P.-J., Jacobson, J. J., McCartan, B. E., MacDonald, D. G., & MacKie, R. M. (1995). Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(1), 44–49. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(05\)80072-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(05)80072-1)
26. Leite, A. C., Assay, N. T., Ito, F. A., Lima, H. G. de, & Takahama Junior, A. (2019). Descoberta de carcinoma de células escamosas em lesão previamente diagnosticada como líquen plano oral: Malignização ou erro de diagnóstico inicial? *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, 8(4).

<https://doi.org/10.21270/archi.v8i4.3296>

27. Liu, Y., Messadi, D. V., Wu, H., & Hu, S. (2010). Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer. *Medical Hypotheses*, 75(6), 492–494. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2010.07.002>
28. López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Salazar-Sanchez, N. (2010). Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *Journal of oral pathology & medicine*, 39(3), 201-205.
29. Marques, L. C. (2023). *AVALIAÇÃO DA DISPLASIA EPITELIAL NO LÍQUEN PLANO ORAL E NA LESÃO LIQUENOIDE ORAL* [UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE]. Repositório.
30. McCartan, B. E., & Healy, C. M. (2008). The reported prevalence of oral lichen planus: A review and critique: Prevalence of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(8), 447–453. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00662.x>
31. Mignogna, M. D., Fedele, S., Lo Russo, L., Lo Muzio, L., & Bucci, E. (2004). Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: Is there any evidence? *Oral Oncology*, 40(2), 120–130. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.08.001>
32. Mollaoglu, N. (2000). Oral lichen planus: a review. *British Journal of oral and maxillofacial surgery*, 38(4), 370-377.
33. Nikitakis, N. G., Pentenero, M., Georgaki, M., Poh, C. F., Peterson, D. E., Edwards, P., Lingen, M., & Sauk, J. J. (2018). Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 650–669. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.012>

34. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
35. Pinto, J., Waghmare, M., Bhor, K., Santosh, V., Manoj, R., & Samson, S. (2023). Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Comparison with Topical Corticosteroids, Calcineurin Inhibitors, Retinoids and Placebo in Oral Lichen Planus: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 24(2), 389–400. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.389>
36. Rad, M., Hashemipour, M. A., Mojtahedi, A., Zarei, M. R., Chamani, G., Kakoei, S., & Izadi, N. (2009). Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(6), 796–800. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.020>
37. Ramos-García, P., González-Moles, M. Á., & Warnakulasuriya, S. (2021). Oral cancer development in lichen planus and related conditions—3.0 evidence level: A systematic review of systematic reviews. *Oral Diseases*, 27(8), 1919–1935. <https://doi.org/10.1111/odi.13812>
38. Resende, C. A., & Saldanha, R. H. B. (2022). *Malignização do Líquen Plano Bucal Revisão de Literatura* [UNIVERSIDADE DE UBERABA CURSO DE ODONTOLOGIA].Repositório.
39. Rodriguez-Archilla, A., & Fernandez-Torralbo, S. (2022). Candida species colonization in oral lichen planus: A meta-analysis. *International Journal of Health*

Sciences, 16(4), 58.

40. Rotaru, D., Chisnoiu, R., Picos, A., Picos, A., & Chisnoiu, A. (2020). Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), 1–1. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9328>
41. Rotim, Ž., Bolanča, Ž., Andabak Rogulj, A., Andabak, M., Vučićević Boras, V., & Vrdoljak, D. V. (2015). Oral lichen planus and oral lichenoid reaction—An update. *Acta Clinica Croatica*, 54.(4.), 516–520.
42. Sagari, S., Sanadhya, S., Doddamani, M., & Rajput, R. (2016). Molecular markers in oral lichen planus: A systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(1), 115. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.180964>
43. Silveira, W. da S., Bottezini, E. G., Linden, M. S., Rinaldi, I., Paranhos, L. R., Carli, J. P. de, Trentin, M., & Santos, P. L. dos. (2017). Squamous cell carcinoma from oral lichen planus: A case report of a lesion with 28 years of evolution. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(Suppl 1), S14. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.S1.S14>
44. Sousa, F. A. C. G. de, & Paradella, T. C. (2009). Malignant potential of oral lichen planus: A meta-analysis. *Revista Odonto Ciência*, 24(2), 194–197.
45. Sousa, F. A. C. G. D., & Rosa, L. E. B. (2008). Líquen plano bucal: considerações clínicas e histopatológicas. *Revista brasileira de otorrinolaringologia*, 74, 284-292.
46. Sugerman, P. B., Savage, N. W., Walsh, L. J., Zhao, Z. Z., Zhou, X. J., Khan, A., Seymour, G. J., & Bigby, M. (2002). The Pathogenesis of Oral Lichen Planus. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(4), 350–365. <https://doi.org/10.1177/154411130201300405>
47. Tampa, M., Caruntu, C., Mitran, M., Mitran, C., Sarbu, I., Rusu, L.-C., Matei,

- C., Constantin, C., Neagu, M., & Georgescu, S.-R. (2018). Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Disease Markers*, 2018, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2018/1959506>
48. Van Der Meij, E. H., Mast, H., & Van Der Waal, I. (2007). The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncology*, 43(8), 742–748. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2006.09.006>
49. Van Der Meij, E. H., & 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: Clinicopathologic correlation of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 32(9), 507–512. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x>
50. Vijayan, A., Muthukrishnan, A., Vidyadharan, M., & Nair, A. (2021). Role of human papilloma virus in malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 13(5), 62. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_836_20
51. Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral oncology*, 102, 104550. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104550>
52. Warnakulasuriya, S., Johnson, Newell. W., & Van Der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa: Potentially malignant disorders. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(10), 575–580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>

ANEXOS

Anexo 1 | Comprovativo da autorização para a utilização das fotografias para ilustração dos tipos de Líquen Plano.



22 de Junho de 2023

Pego autorização para a utilização de
suas fotografias da sua autoria.

Agradeço desde já,

Carolina Pato.



_____/_____/_____
QUINTA DA GRANJA - 2829-511 MONTE DA CAPARICA - TELEF.: 21 294 67 00