



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

LÍQUEN PLANO: UMA DOENÇA DERMATOLÓGICA

Trabalho submetido por

Tatiana Ibrahim de Serpa Pinto Rocha

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

LÍQUEN PLANO: UMA DOENÇA DERMATOLÓGICA

Trabalho submetido por

Tatiana Ibrahim de Serpa Pinto Rocha

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor José Silva Marques

setembro de 2021

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir”

(Cora Coralina)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor José Silva Marques, por ter aceitado orientar este trabalho, assim como pela confiança depositada, a disponibilidade absoluta e o esforço constante para ensinar, corrigir e esclarecer dúvidas.

As minhas vizinhas de box, Andréia, Ana Rita e Margarida, sem vocês não teria sido possível.

Aos meus amigos, pelo carinho com que me acompanharam neste percurso e por todos os momentos de descontração e partilha de conhecimento.

À minha amiga Djessika Bezerra pelo companheirismo e amizade nestes cinco anos de curso.

Estendo um agradecimento especial ao meu querido parceiro de box Tiago Guardado por ter feito do meu percurso um caminho mais leve. Agradeço por toda a ajuda, por ter sido o meu braço direito, meu ombro amigo, e por ter me levantado por tantas vezes...

Ao meu marido Juliano Alcântara Rocha, pela motivação e por me convencer que seria possível!!! Obrigada pela paciência e compreensão.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão que mesmo de tão longe sempre se fizeram presentes na minha jornada e torceram pelo meu sucesso.

Gostaria de atribuir o agradecimento mais importante e mais sentido aos meus filhos- Juliano Júnior e Vitória Rocha. Obrigada pela paciência, pelo amor e por terem compreendido minha ausência em muitos momentos. O amor de vocês e por vocês é o que me faz querer sempre mais.... Amo vocês!

RESUMO

O Líquen Plano é uma doença crônica inflamatória, autoimune, de maior incidência nos adultos, sendo menos frequente em idosos e sobretudo raro em crianças. Acomete a pele, mucosa, couro cabeludo, unhas e globo ocular. De acordo com a morfologia e localização das lesões é possível distinguir diversas variantes clínicas. Histologicamente é caracterizado por um denso infiltrado inflamatório na junção dermoepidérmica, acompanhado por degeneração hidrópica da camada basal. Existe evidência que a destruição dos queratinócitos basais por células T citotóxicas está na base da sua patogênese. Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento da doença, tais como agentes infecciosos, stress, fatores genéticos, imunodeficiência, doenças hepáticas, entre outros. O diagnóstico é feito através do exame clínico e confirmado com análise histopatológica. O tratamento de primeira linha constitui-se em corticoterapia tópica, no entanto outros fármacos têm-se demonstrado eficazes. Muitas controvérsias existem acerca desta entidade, sendo necessários mais estudos sobre o tema tal como novas propostas terapêuticas.

Este trabalho pretende realizar uma revisão bibliográfica cujo tema central é a abordagem do Líquen Plano como uma doença dermatológica sistêmica, evidenciando a generalidade das manifestações clínicas, caracterização, possibilidades de tratamento e prognóstico. A metodologia utilizada implicou uma pesquisa na base de dados B-on tendo sido selecionados os artigos publicados num espaço temporal compreendido entre 2017 e 2020, e preferencialmente em língua inglesa.

Palavras-chave: Líquen Plano, Imunohistoquímica, Autoimunidade, Patogênese

ABSTRACT

Lichen planus is an chronic autoimmune inflammatory disease presenting a higher incidence in adults while being less frequent in the elderly and especially rare in children. This disease compromises skin, mucosa, scalp, nails and the eyeball. According to morphology and location of these lesions, it is possible to differentiate many clinical variants. It is histologically characterized by a dense inflammatory infiltrate in the dermoepidermal junction and by the hydropic degeneration of the basal cell layer. Evidence has shown that the destruction of basal keratonocytes by cytotoxic T cells underlies their pathogenesis. Many factors contribute to the development of the disease, such as infectious agents, stress, genetic factors, immunodeficiency, liver diseases, among others. The diagnosis is based on the clinical exam and confirmed by biopsy. The first-line treatment is topical corticosteroids. However, other treatments have proven to be effective. Several controversies exist regarding this subject, which requires further studies on the subject as well as new therapeutic proposals.

The aim of this study is to conduct a literary review to approach Lichen Planus as a systemic dermatological disease, highlighting the broad range of clinical manifestations, characterization, treatment possibilities and prognosis. The research was conducted on the B-on database. Articles in English published between 2017 and 2020 were considered.

Keywords: Lichen Planus, Immunohistochemistry, Autoimmunity, Pathogenesis

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	15
II.	DESENVOLVIMENTO.....	17
1)	EPIDEMIOLOGIA.....	17
2)	ASPETOS CLÍNICOS	18
2.1)	Líquen Plano Cutâneo (LPC).....	18
2.2)	Líquen Plano Ungueal.....	26
2.3)	Líquen Plano Pilar (LPP)	27
2.4)	Líquen Plano Ocular.....	28
2.5)	Líquen Plano Mucoso.....	29
2.5.1)	Envolvimento genital.....	29
2.5.2)	Envolvimento do esôfago	30
2.5.3)	Envolvimento da cavidade oral.....	31
3)	ASPETOS HISTOLÓGICOS DO LÍQUEN PLANO (LP)	33
4)	FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O DESENVOLVIMENTO DO LÍQUEN PLANO (LP).....	36
5)	PATOGÉNESE	38
5.1)	Resposta imune mediada por células a antígenos específicos	38
5.2)	Mecanismos não específicos	41
5.2.1)	Membrana basal epitelial	41
5.2.2)	Metaloproteinases de matriz	41
5.2.3)	Quimiocinas	42
5.2.4)	Mastócitos.....	42
5.3)	Autoimunidade.....	43
5.4)	Imunidade Humoral.....	45
6)	DIAGNÓSTICO.....	46
6.1)	Diagnóstico Clínico.....	46
6.1.1)	Anamnese.....	46
6.1.2)	Exame clínico	47
6.2)	Diagnóstico Histopatológico	48
6.3)	Imunofluorescência Direta e Indireta.....	50
6.4)	Imunohistoquímica.....	51

6.4.1)	Proteína do linfoma de células B-2 (bcl-2)	51
6.4.2)	Proteína KI-67	52
6.4.3)	Proteína p16	53
6.4.4)	Proteína P53	53
6.4.5)	Proteínas p63 e p73	55
7)	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	56
7.1)	Diagnóstico diferencial de LPO e Lesões Liquenoides Orais	56
7.2)	Diagnóstico diferencial de LPO e doenças vesículo bolhosas	58
7.3)	Diagnóstico diferencial de outras variantes de LP	59
8)	TRATAMENTO	59
8.1)	Abordagem terapêutica no LPC	61
8.2)	Abordagem terapêutica no LP ungueal	63
8.3)	Abordagem terapêutica no LPP	64
8.4)	Abordagem terapêutica em LP genital	65
8.5)	Abordagem terapêutica no LP Ocular	66
8.6)	Abordagem terapêutica LP no esófago	67
8.7)	Abordagem terapêutica no LPO	67
9)	MALIGNIZAÇÃO NO LP	69
10)	PERSPETIVAS FUTURAS	70
11)	PROGNÓSTICO	73
III.	CONCLUSÃO	75
IV.	BIBLIOGRAFIA	77
V.	ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 - História natural do LPC (Adaptado de Kaur et al., 2020)	19
Figura 2 - LP clássico. A lesão primária típica de LP clássico . Pápulas violáceas com bordas nítidas, poligonais, com listras ou rede à superfície (estrias de Wickham) (Adaptado de Wagner et al., 2013).....	21
Figura 3 - LPC inverso (Adaptado de Lehman et al., 2009)	21
Figura 4 - LP pigmentar na face e pescoço (Adaptado de Robles-Méndez et al., 2018) 23	
Figura 5 - LPC hipertrófico (Adaptado de Lehman et al., 2009)	23
Figura 6 - LP anular (Adaptado de Gorouhi et al., 2014).....	24
Figura 7 - LP bolhoso- Placas eritematosas e áreas de hiperqueratose cobertas com bolhas. (Adaptado de Lorenzi et al., 2020).....	25
Figura 8 - LP vesículo bolhoso (Adaptado de Gorouhi et al., 2014).....	25
Figura 9 - LP ungueal -Atrofia ungueal (Cedido por Prof. Dr. Silva Marques).....	26
Figura 10 - LPP- Placas descamativas eritematosas em couro cabeludo na região frontoparietal bilateral (Adaptado de de Andrade et al., 2017).....	27
Figura 11 - LP ocular- conjuntiva palpebral com encurtamento e simbléfaro (Adaptado Huang & Channa, 2015).....	28
Figura 12 - A-Mucosa dos pequenos lábios com lesões de cor vermelho brilhante e estenose de orifício vaginal com 1 cm de diâmetro, estenose da uretra (Seta azul), lesão da mucosa (seta preta) .B. Pequenos lábios ligeiramente avermelhados e leve estenose vaginal.C- Mucosa dos pequenos lábios levemente avermelhados e sem lesões. (Adaptado de Mi et al., 2019).....	30
Figura 13 - Formas de apresentação do LPO - Formas de apresentação do LPO - A- Reticular, B- Atrófico, C- Erosivo, D- Papular, E- Em placa, F- Bolhoso (Adaptado de Cheng et al., 2016).....	33
Figura 14 - Aspecto histológico do líquen plano. A- Infiltrado inflamatório em banda, leve acantose, interface dermoepidérmica em “dentes em serra”. B- Degeneração hidrópica da camada basal, presença de corpos de Civatte (setas pretas). C- Denso infiltrado linfocitário em banda D- Degeneração hidrópica da camada basal, corpos de Civatte (seta preta). (Adaptado de Muller, 2017)	34
Figura 15 - Melanófagos (seta preta), corpos de Civatte (seta azul). (Adaptado de Muller, 2017).....	35

Figura 16 - Mecanismos de apoptose dos queratinócitos basais (Adaptado de Roopashree et al., 2010).....	40
Figura 17 - Patogénese do LP (Adaptado de Velez, 2012)	45
Figura 18 - Corpos apoptóticos fluorescentes por presença de IgM e fluorescência da membrana basal por presença de fibrinogénio (Adaptado de Regezi et al., 2003)	50
Figura 19 - LP localizado no pênis (a) antes de tratamento com ALA – PDT, (b) Seis meses de tratamento com ALA- PDT (Adaptado de Fan et al., 2015).....	72

Índice de quadros e tabelas

Quadro 1 - Distribuição dos casos de LP por local de origem. (Adaptado de Cassol-Spanemberg et al., 2019)	17
Quadro 2 - Representação comparativa entre as variantes morfológicas do LP (Adaptado de Kaur, et al, 2020)	20
Quadro 3 - Estágios clínicos de LPC clássico (Adaptado de Makhecha et al., 2020)..	22
Quadro 4 - Critérios de diagnóstico clínico do LP	47
Quadro 5 - Critérios de diagnóstico clínico de LPO (Adaptado de Cheng et al., 2016)	48
Quadro 6 - Critérios histológicos para diagnóstico de LPC (Adaptado de Rampal et al., 2020).....	49
Quadro 7 - Critérios histológicos para diagnóstico de LPO (Adaptado de Cheng et al., 2016).....	49
Quadro 8 - Diagnóstico diferencial de outras variantes de LP (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	59
Quadro 9 - Abordagem terapêutica de LPC - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	62
Quadro 10 - Abordagem terapêutica de LPC - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	62
Quadro 11 - Abordagem terapêutica de LPC - 3ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	63
Quadro 12 - Abordagem terapêutica de Líquen Plano ungueal - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	64
Quadro 13 - Abordagem terapêutica de LPP - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	65
Quadro 14 - Abordagem terapêutica de LPP - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	65
Quadro 15 - Abordagem terapêutica de LP genital - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	66

Quadro 16 - Abordagem terapêutica de LPO- 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	68
Quadro 17 - Abordagem terapêutica de LPO - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020).....	68

Lista de Siglas:

AFF	Alopecia Frontal Fibrosante
ALA	Ácido 5-aminolevulínico
ALA-PDT	Terapia fotodinâmica mediada por Ácido 5-aminolevulínico
Bcl-2	Família de proteínas do linfoma de células B-2
bcl-2	Proteínas do linfoma de células B-2
bclx	Proteína extra grande do linfoma de células B-2
bax	Proteína X associada a proteínas do linfoma de células B-2
bak	Antagonista Killer 1
CD	Cluster of Differentiation
CCR	Recetores de superfície para RANTES
CUS	Estomatite Crônica Ulcerativa
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DIF	Imunofluorescência Direta
DOE	Displasia Oral Epitelial
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EM	Eritema Multiforme
FasL	Ligante Fas
FOX- p3	Fator de transcrição forkhead 3
GLPLS	Síndrome de Graham- Little- Piccardi-Lassuer
GVHD	Lesões Liquenoides Orais da doença do enxerto vs hospedeiro
HCV	Vírus da Hepatite C
HLA	Sistema de anti leucocitário humano
HLA DR	Recetores de superfície celular MHC- II
HPV	Papiloma Vírus Humano
HSV	Vírus Herpes Simplex
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1)
IFN	Interferão
IFI	Imunofluorescência Indireta
Ig	Imunoglobulina
II	Interleucina
IM	Intra muscular
IV	Intra venosa

LE	Lúpus Eritematoso
LED	Lúpus Eritematoso Discoide
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
LLO	Lesões Liquenoides Orais
LP	Líquen Plano
LPC	Líquen Plano Cutâneo
LPO	Líquen Plano Oral
LPP	Líquen Plano Pilar
LPPenf	Líquen Plano Penfigoide
MB	Azul de metileno
MB-PDT	Terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno
MHC	Complexo Major de Histocompatibilidade
MMP	Metaloproteinases
NK	Linfócitos <i>Natural Killer</i>
OLCHR	Lesão Liquenoide Oral por hipersensibilidade de contato
OLDR	Lesão Liquenoide Oral por reação medicamentosa
OMS	Organização Mundial da saúde
OSCC	Carcinoma Oral Escamoso
pMLKL	Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein
PMM	Penfigoide de Membrana Mucosa
pRIP-3	Recetor- interacting potein Kinase 3
PTD	Terapia fotodinâmica
PV	Pênfigo Vulgar
PVL	Leucoplasia Proliferativa Verrucosa
PUVA	Psoralen Plus Ultravioleta A
RANTES	Regulated on activation normal T cell expressed and secreted
Rb	Proteína do retinoblastoma
RCA	Request for Cytotoxic Activity
SJ	Síndrome de Sjogren
SMA	Anti Músculo Liso
TCD4+	Linfócitos T auxiliares
TCD8+	Linfócitos T citotóxicos
TGF	Fator transformador de crescimento
Th	Linfócitos T helper

TIMPs	Inibidores teciduais de metaloproteinases
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TREGs	Linfócitos T reguladores
UVB	Ultravioleta B
VCAM	Molécula de adesão de células vasculares 1
VO	Via oral

I. INTRODUÇÃO

O Líquen plano (LP) foi pela primeira vez descrito em 1869 por Erasmus Wilson como uma doença crónica com possíveis transformações malignas, porém raras. Em 1895, Louis-Frédéric Wickham descreveu as lesões reticuladas, denominando-as de estrias de Wickham, sendo as mesmas patognómicas da doença (Sathya Shah & Navin Prajapati, 2017).

Trata-se de uma doença sistémica autoimune. As doenças autoimunes são um grupo de doenças nas quais o corpo reage a autoantígenos com respostas imunológicas, causando danos aos próprios tecidos (Zhou et al., 2021). A ativação imune inata leva a uma resposta inflamatória resultante do recrutamento de células imunes que facilitam a eliminação do patógeno e o reparo do tecido. A desregulação e a ativação excessiva do sistema imunológico inato podem resultar em doenças inflamatórias crónicas com morbidade significativa. Assim, a autoinflamação impulsionada pela desregulação da sinalização imune inata contribui para o estabelecimento de respostas imunes adaptativas que levam ao desenvolvimento de autoimunidade (Place & Kanneganti, 2020). A incidência de doenças autoimunes têm-se demonstrado em ascensão nos últimos anos (Zhou et al., 2021).

O LP apresenta atingimento corporal cutâneo e mucoso, com lesões que podem aparecer de forma isoladas ou coexistir em várias localizações, de forma concomitante e/ou sequencial (Cassol-Spanemberg et al., 2019).

A apresentação clínica varia de acordo com a morfologia das lesões, exibindo uma grande variedade de subtipos clínicos, como também com a localização das mesmas, sendo mais descrito na literatura o Líquen Plano Cutâneo (LPC) e o Líquen Plano Oral (LPO).

O Líquen plano oral (LPO) tem importância clássica na formação dos médicos dentistas, por outro lado as manifestações dérmicas acabam por ser esquecidas. Assim este trabalho tem o objetivo de trazer o tema para real dimensão, evidenciando a generalidade das manifestações clínicas, caracterização, possibilidades de tratamento e prognóstico que na nossa opinião devem fazer parte dos conhecimentos científicos associados a Medicina Dentária.

II. DESENVOLVIMENTO

1) EPIDEMIOLOGIA

A prevalência exata de LP é desconhecida, no entanto é estimada entre 0,4 e 1,27% da população em geral, sendo a incidência de LPO de 2,2% da população. De acordo com Carrozzo et al., (2019) o LPO constitui de 80-90% dos casos de LP.

Afeta na maior parte das vezes pacientes entre 30 e 60 anos de idade (Iancu et al., 2019). O acometimento em crianças e idosos é raro, no entanto pode ocorrer em qualquer idade (Rampal et al., 2020).

Não há evidência de prevalência em relação ao sexo ou raça na forma cutânea, enquanto no LPO é maior no sexo feminino, numa proporção de 2.5:1 em relação ao sexo masculino (Cassol-Spanemberg et al., 2019).

Pacientes com LPC são estimados para exibir expressão de doença oral em cerca de 60% dos casos. No entanto, cerca de 20 - 44% dos pacientes com LPO desenvolvem lesões cutâneas (Cheng et al., 2016).

LP ocorre na genitália em aproximadamente 20% dos pacientes com LPO sendo em mulheres o acometimento extra oral mais encontrado (Hasan et al., 2019). Estima-se que 43-100% das mulheres com LP vulvar expressam concomitantemente LPO, enquanto 51% das mulheres com LPC apresentam manifestações vulvares (Dubey & Fischer, 2019;).

Cassol- Spanemberg et.al, (2019) realizaram um estudo, com 274 pacientes no qual se avaliou a prevalência do LPO, LPC e genital, conforme o quadro seguinte:

	Total
Oral	110 (40,1%)
Oral-Genital	12 (4,4%)
Oral-Cutâneo	18 (6,6%)
Oral-Genital- Cutâneo	07 (2,6%)
Genital	21 (7,7%)
Cutâneo	106 (38,7%)
Total	274 (100%)

Quadro 1 - Distribuição dos casos de LP por local de origem. (Adaptado de Cassol-Spanemberg et al., 2019)

Na tabela acima observa-se a maior prevalência do LPO com 53.6% dos pacientes estudados e menor prevalência do LP genital com 7,7%. Observamos ainda o maior acometimento na cavidade oral de forma isolada, seguido pelo cutâneo e genital

bem como a coexistência em oral-cutâneo, oral-genital e com menor prevalência o envolvimento oral-cutâneo e genital.

O globo ocular é atingido por LP numa prevalência de 0,22% a 5% em todo o mundo e não apresenta predileção de género ou raça (Gontijo et al., 2018). É usualmente associado com manifestações cutâneas. É extremamente raro na forma isolada (Gomez-Elizondo et al., 2020).

Thorne et al caracterizaram 6 casos de LP com conjuntivite cicatricial. Apenas um deles, uma mulher de 51 anos com simbléfaro bilateral, apresentava acometimento ocular exclusivo, os outros cinco pacientes apresentavam LPO em simultâneo. O diagnóstico foi confirmado pelos achados imunopatológicos (Thorne et al., 2003).

2) ASPETOS CLÍNICOS

O LP é uma doença inflamatória crónica que acomete a pele, o couro cabeludo, as unhas, as mucosas oral, genital, esofágica, laríngea e conjuntivas, de forma isolada ou, pode ainda, coexistir em múltiplos sistemas (Hasan,2019).

2.1) Líquen Plano Cutâneo (LPC)

Estudos indicam uma maior incidência de LPC em adultos entre os 20 e 39 anos de idade, sendo raro em crianças (Rampal et al., 2020) .

A maioria dos casos de LP começa insidiosamente com atingimento das extremidades flexoras, articulações radiocarpais, dorso das mãos, região sacral e membros inferiores (Cassol-Spanemberg et al., 2019; Hasan et al., 2019; Iancu et al., 2019).

As lesões cutâneas do LP usualmente são simétricas e bilaterais. A abreviação dos *6 Ps* é utilizada para caracterização da doença: pápulas, placas, planas, poligonais, pruriginosas e violáceas (purple) (Hasan et al., 2019; Iancu et al., 2019).

As lesões iniciam-se como pápulas eritematosas, que progridem e agrupam-se em placas, que podem ser violáceas ou mesmo hipertróficas hiperpigmentadas, podendo deixar como sequelas manchas ou máculas hiperpigmentadas (Hasan et al., 2019; Iancu et al., 2019; Kaur et al., 2020).

A gravidade da doença no LPC é indicada por sua história natural e evolução das variantes morfológicas das lesões (Rampal et al., 2020).

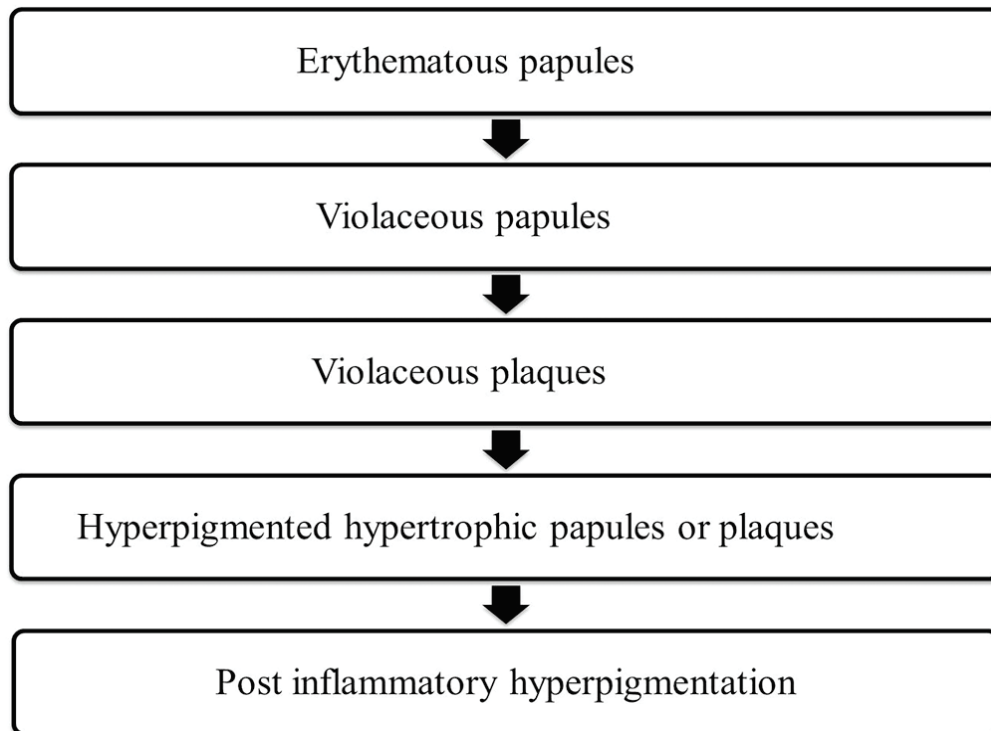


Figura 1 - História natural do LPC (Adaptado de Kaur et al., 2020)

Apresenta-se a seguir a tabela comparativa das variantes morfológicas do LPC, segundo Kaur et al (2020):

Variante morfológica	Característica
Pápula eritematosa	Sólida, elevada, topo plano, avermelhado, circunscrita, com menos de 0,5 cm de diâmetro. Pruriginosa
Pápula violácea	Patognômica das lesões clássicas descritas: plana, poligonal, pruriginosa, violácea. Sólida, elevada, circunscrita, topo achatado, superfície brilhante. Lesão com menos de 0,5 cm de diâmetro
Placas violáceas	Sólidas, violáceas, topo plano e brilhante. Ocupa maior área de superfície em comparação com sua altura acima do nível

	normal da pele. Lesão com maior de 0,5 cm de diâmetro
Pápulas e placas hipertróficas hiperpigmentadas	Violáceas ou castanhas avermelhadas, elevadas, com hiperqueratose ou superfície verrucosa. Variante mais pruriginosa e crónica
Hiperpigmentação pós inflamatória	Máculas menores de 0,5 cm de diâmetro ou manchas com diâmetro maior de 0,5 cm. Planas, hiperpigmentadas, superfície a nível da pele circundante. Assintomática. Indica inatividade ou resolução da doença no local afetado

Quadro 2 - Representação comparativa entre as variantes morfológicas do LP (Adaptado de Kaur, et al, 2020)

Em geral, as lesões são cobertas por estrias esbranquiçadas e brilhantes à superfície, conhecidas por estrias de Wickham, que podem ser visíveis após a aplicação de óleo, xilol ou água, ou com a utilização do dermatoscópio e são praticamente características da doença, embora possam ser encontradas, raramente, em outras patologias cutâneas (Makhecha et al., 2020). Ainda podemos observar, porém menos característico, o fenómeno de Koebner, que consiste numa resposta isomórfica induzida por lacerações, traumas ou outras lesões na pele (Iancu et al., 2019).

Na literatura estão descritos vários subtipos de LPC, que são classificados de acordo com a distribuição topográfica das lesões na pele, bem como, pela morfologia.

Quanto à distribuição topográfica encontramos quatro subtipos de LPC:

- Clássico: lesões em localizações típicas (Makhecha et al., 2020).



Figura 2 - LP clássico. A lesão primária típica de LP clássico. Pápulas violáceas com bordas nítidas, poligonais, com listras ou rede à superfície (estrias de Wickham) (Adaptado de Wagner et al., 2013)

- Zosteriforme: lesões confinadas a um ou mais segmentos de pele inervados pelo mesmo par craniano (Criscito et al., 2020).

-Blaschkóide: lesões devido ao mosaicismo, ao longo das linhas de Blaschko (linhas que representam a migração de células epidérmicas durante a embriogénese) (Criscito et al., 2020).

- Inverso: com lesões em áreas intertriginosas causadas pelo atrito (Lehman et al., 2009).



Figura 3 - LPC inverso (Adaptado de Lehman et al., 2009)

Alguns autores, propõem a divisão do LP clássico em 4 fases de acordo com os achados clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos.

Makhecha et al., realizaram um estudo, com 111 pacientes com LP confirmados através de exame histopatológico, onde avaliaram as características clínicas e dermatoscópicas das 4 fases do LP clássico. As variáveis observadas com o dermatoscópio foram a coloração das lesões, vasos sanguíneos (presença ou ausência), estrias de Wickham (presença ou ausência), tipos de estrias de Wickham (radial, reticulada e linear), e pigmentação (castanho difuso ou pontos cinza-azulado).

Estágio	Características
LPC precoce	<ul style="list-style-type: none">✓ Lesões com fundo avermelhados, devido a inflamação ativa e dilatação dos vasos sanguíneos✓ Estrias de Wickham (radial)✓ Sem pigmentação
LPC ativo	<ul style="list-style-type: none">✓ Estrias de Wickham correlacionadas com proliferação epidérmica- hipergranulose e acantose irregular do epitélio✓ Pouca visualização de vasos sanguíneos✓ Pigmentação epidérmica difusa, acastanhada
LPC em tratamento	<ul style="list-style-type: none">✓ Diminuição da inflamação✓ Redução na espessura das lesões✓ Hiperpigmentação pós inflamatória✓ Pontos de pigmentação azul - acinzentados
LPC tratado	<ul style="list-style-type: none">✓ Ausência de eritemas e vasos sanguíneos✓ Involução da proliferação epidérmica✓ Ausência de estrias de Wickham✓ Pigmentação epidérmica

Quadro 3 - Estágios clínicos de LPC clássico (Adaptado de Makhecha et al., 2020)

Quanto à morfologia das lesões o LP pode ser subclassificado em (Gorouhi et al., 2014, Wagner et al., 2013):

- LP pigmentar - é uma variante rara do LPC de início insidioso caracterizado por máculas ou pápulas castanhas-azuladas (Mendiratta et al., 2019), que posteriormente

confluem formando placas hiperpigmentadas. As lesões são frequentes em áreas flexoras, bem como em áreas de exposição solar, nomeadamente a face e o pescoço, podendo também ser encontradas em áreas menos expostas, como por exemplo axilas e região inguinal (Cheng et al., 2018; Mendiratta et al., 2019; Robles-Méndez et al., 2018).



Figura 4 - LP pigmentar na face e pescoço (Adaptado de Robles-Méndez et al., 2018)

- LP Hipertrófico / Verrucoso - variante mais comum do LPC. Caracteriza-se por placas hiperqueratósicas espessas, muito pruriginosas, de distribuição simétrica. As regiões mais afetadas são os membros inferiores, principalmente as cristas tibiais e as articulações interfalângicas. As lesões tendem a ser crónicas e podem deixar cicatriz residual pigmentada (Landau et al., 2018; Wagner et al., 2013). Alguns autores referem potencial de malignização na forma de Carcinoma Escamoso, porém é raro (Guillen-Climent et al., 2021)



Figura 5 - LPC hipertrófico (Adaptado de Lehman et al., 2009)

- LP Actínico - apresenta-se como manchas ou placas de halo hipopigmentado com o centro da lesão hiperpigmentado. Afeta áreas exclusivamente expostas ao sol, como face, mãos e antebraços (Gorouhi et al., 2014; Wagner et al., 2013).

- LP Anular - variante incomum de LPC. Forma clássica que afeta a genitália masculina (glande, corpo do pênis e escroto), podendo ser encontrada também em áreas intertriginosas como axila e virilha (Nassiri et al., 2019). As lesões anulares resultam da evolução centrífuga de uma grande placa ou da confluência de várias pápulas em forma de anel. Frequentemente é assintomática, no entanto, pode envolver prurido (Gorouhi et al., 2014).



Figura 6 - LP anular (Adaptado de Gorouhi et al., 2014)

- LP atrófico - é uma variante rara, com predileção pelos membros inferiores. Manifesta-se na forma de pápulas ou placas violáceas ou castanhas, com atrofia na região central da lesão. Ainda inconclusivo é o estudo do LPC atrófico sendo proposto que possa ser uma variável independente, um estágio da variante hipertrófica ou ainda um LP anular em resolução (Gorouhi et al., 2014; Wagner et al., 2013).

- LP Bolhoso - caracteriza-se por bolhas ou vesículas em lesões clássicas de LP, que ocorrem devido a degeneração das células da camada basal, observadas histologicamente (Lorenzi et al., 2020).



Figura 7 - LP bolhoso- Placas eritematosas e áreas de hiperqueratose cobertas com bolhas. (Adaptado de Lorenzi et al., 2020)

- LP ulcerativo - variante rara e agressiva do LPC. Pode ocorrer exclusivamente nos dedos do pé, região plantar e espaços interdigitais. Caracterizada por úlceras dolorosas, que cicatrizam com sequelas cicatriciais. Geralmente não respondem ao tratamento (Sardana & Gupta, 2020).

-LP penfigoide - é uma dermatose pápulo escamosa e vesículo bolhosa rara, que associa características de lesões de LP e Penfigoide bolhoso. Essa variante deve ser distinta de LP bolhoso. Alguns autores consideram esta apresentação como uma entidade autónoma (Carrozzo et al., 2019; Cheng et al., 2018; Chiang et al., 2018).



Figura 8 - LP vesículo bolhoso (Adaptado de Gorouhi et al., 2014)

- LP palmo plantar- subtipo raro de LP, a sua apresentação clínica difere da forma clássica de LP. Estrias de Wickham não são observadas devido à maior espessura da camada córnea e por as pápulas violáceas poligonais não estarem presentes. Apresenta-se com

lesões múltiplas, bilaterais e simétricas de intenso prurido (Gorouhi et al., 2014), sob a forma de placas eritematosas descamativas ou como placas hiperqueratósicas que podem confluir originando uma queratodermia difusa, ou ainda na forma de máculas hiperpigmentadas e lesões ulceradas pruriginosas. Pode apresentar-se ainda, embora menos frequente, como lesões vesículo bolhosas. A ocorrência plantar é mais comum que a palmar. Alguns autores consideram esta apresentação como uma entidade independente (Burillo-Martínez et al., 2017; Gorouhi et al., 2014).

2.2) Líquen Plano Ungueal

O envolvimento ungueal ocorre em 10% dos pacientes com LP, como uma onicodistrofia inflamatória, de forma isolada ou associado a lesões mucocutâneas. Pode atingir qualquer parte da unha, no entanto é mais frequentemente encontrado na matriz ungueal, evoluindo num processo lento, progressivo e altamente cicatricial, podendo levar a danos irreversíveis como anoníquia (Kharghoria et al., 2021).

Achados clínicos no LP ungueal caracterizam-se pela presença de sulcos longitudinais e pequenas estrias que conferem aspeto rugoso as unhas (traquioníquia), afinamento das placas ungueais, pterígio ungueal, onicólise, onicorrexe, coiloníquia, hiperqueratose subungueal, onicomadese (Iancu et al., 2019; Kharghoria et al., 2021). Na resolução das lesões podemos encontrar melanoníquia (Kharghoria et al., 2021).



Figura 9 - LP ungueal- Atrofia Ungueal (Cedido por Prof. Dr. Silva Marques)

2.3) Líquen Plano Pilar (LPP)

O Líquen Plano Pilar (LPP) ou folicular constitui a principal causa de alopecia cicatricial primária. Atinge principalmente mulheres de meia-idade. Clinicamente, apresenta-se sob a forma de pápulas foliculares eritematosas, descamativas agrupadas ou disseminadas, planas ou elevadas, com ou sem queratose, associadas ou não a prurido e sensação de queimadura no local. As lesões evoluem com destruição do folículo piloso, levando a perda de cabelo e alopecia cicatricial. Atinge principalmente o couro cabeludo, as axilas e as pregas inguinais (Andrade et al., 2017; Mardones & Shapiro, 2017).

Na literatura três variantes de LPP são identificadas, o LPP clássico, Alopecia Frontal Fibrosante (AFF) e síndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur (GLPLS)(Andrade et al., 2017; Madureira et al., 2020; Mardones & Shapiro, 2017).

A AFF, afeta predominantemente mulheres pós-menopausa, porém é descrito também em mulheres pré menopausa e em indivíduos do sexo masculino. Ocorre a destruição folicular na linha de implantação frontotemporal, podendo estar associada a lesões na sobrancelha (Andrade et al., 2017).

O LPP clássico é mais comum no sexo feminino. As lesões em placa acometem o couro cabeludo de forma desigual. Observa-se hiperqueratose e eritema perifolicular, associados a prurido e sensação de queimadura (Andrade et al., 2017; Madureira et al., 2020).

A GLPLS caracteriza-se por uma tríade de alopecia cicatricial progressiva, alopecia não cicatricial na axila e na região púbica e erupção liquenoide folicular. Afeta mulheres pós -menopausa (Madureira et al., 2020).



Figura 10 - LPP- Placas descamativas eritematosas em couro cabeludo na região frontoparietal bilateral (Adaptado de Andrade et al., 2017)

2.4) Líquen Plano Ocular

O LP Ocular apresenta morbidade elevada, afetando as pálpebras, a córnea, a conjuntiva e os canais lacrimais (Mohebbi et al., 2019).

Na literatura tem sido descrito a associação do LP ocular a outras patologias como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome de *Sjogren* (SJ), síndrome Paraneoplásico, Vírus da Hepatite C (HCV) e Vírus Herpes Simplex (HSV) (Mohebbi et al., 2019).

O envolvimento nas pálpebras ocorre com pápulas violáceas pruriginosas e blefarite (Mohebbi,2019).

Na maior parte dos casos relatados na literatura, o LP ocular acomete a conjuntiva com evolução cicatricial. A inflamação crônica em simultâneo com a xeroftalmia podem levar a fibrose subepitelial, encurtamento do fórnix e simbléfaro, com alterações irreversíveis da conjuntiva (Gomez-Elizondo et al., 2020; Mohebbi et al., 2019).

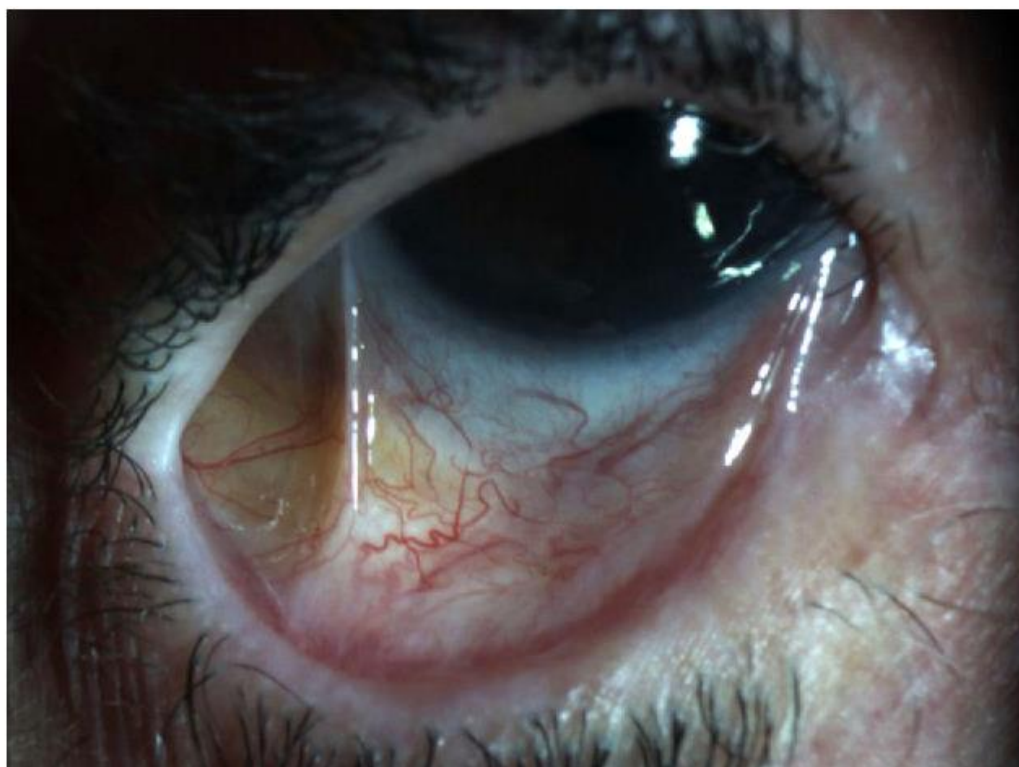


Figura 11 - LP ocular- conjuntiva palpebral com encurtamento e simbléfaro (Adaptado Huang & Channa, 2015)

O envolvimento dos canais lacrimais pode ser uni ou bilateral. Alterações inflamatórias oculares com infiltração celular, fibrose e espessamento da membrana basal, podem levar a estenose e obstrução dos canaliculos lacrimais. No entanto, também foram descritos na literatura, a obstrução dos canais nasolacrimais (Ali & Naik, 2018).

É muito raro o comprometimento da córnea e na maioria das vezes é acompanhado por conjuntivite cicatricial (Gomez-Elizondo et al., 2020; Mohebbi et al., 2019). Pode manifestar-se como queratite, queratoconjuntivite seca, defeitos epiteliais persistentes, neovascularização e afilamento, podendo evoluir para ulceração infecciosa ou não infecciosa da córnea. Essas alterações não se encontram completamente esclarecidas quanto a sua natureza, onde podem decorrer como evolução natural do LP (primárias), de forma secundária oriunda das lesões no globo ocular, ou de ambas, visto que a maior parte das alterações da córnea no LP, são acompanhadas por outras lesões na superfície ocular (Gomez-Elizondo et al., 2020; Mohebbi et al., 2019).

Soleimani et al (2018), relataram um caso de LP Pigmentar, com comprometimento da córnea sem conjuntivite cicatricial. Neste estudo foram observados múltiplos pontos pigmentados na margem da pálpebra, conjuntiva e córnea de ambos os olhos. Após análise das lesões pigmentadas verificou-se que estavam confinadas à camada epitelial da córnea. Foram descritos por Brewer et al, 11 casos clínicos de pacientes com LP ocular, 3 dos quais apresentavam doença ocular isolada. Todos os 3 pacientes tiveram conjuntivite cicatricial (Brewer et al., 2011).

2.5) Líquen Plano Mucoso

2.5.1) *Envolvimento genital*

O LP genital é um tipo de dermatose que se manifesta sob a forma de lesões erosivas, eritematosas ou hipertróficas (Narváez – Salazar et al ,2020).

O subtipo mais frequentemente encontrado nesta localização é o LP erosivo, sendo caracterizado por placas bem delimitadas, roxas brilhantes, hiperqueratósicas e erosivas, na vulva, introito vaginal e pênis (Poon et al., 2017).

Na mulher, o LP erosivo manifesta-se com vários sintomas, entre eles intenso prurido, leucorreia, dispareunia, sensação de queimadura e hemorragia pós coito. Além disso, as cicatrizes vaginais podem ocasionar a reabsorção dos pequenos lábios e capuz do clitóris, a estenose do introito vaginal e algumas vezes até a total estenose do canal vaginal. Essas sequelas resultam de atrasos de diagnóstico (Dubey & Fischer, 2019; Hasan et al., 2019).

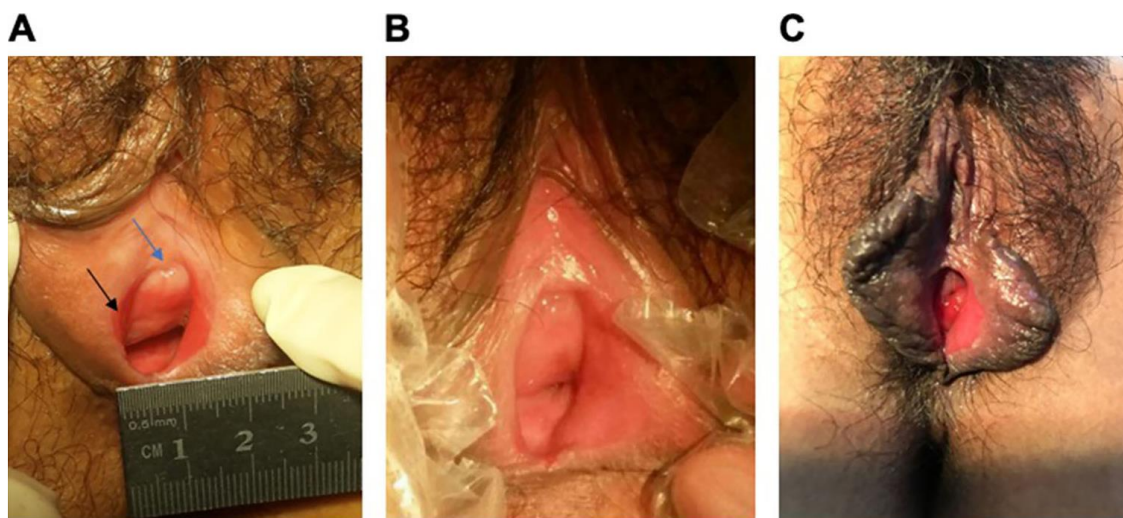


Figura 12 - A-Mucosa dos pequenos lábios com lesões de cor vermelho brilhante e estenose de orifício vaginal com 1 cm de diâmetro, estenose da uretra (Seta azul), lesão da mucosa (seta preta) .B. Pequenos lábios ligeiramente avermelhados e leve estenose vaginal. C- Mucosa dos pequenos lábios levemente avermelhados e sem lesões. (Adaptado de Mi et al., 2019)

A forma pápulo escamosa manifesta-se em forma de pápulas planas, violáceas, com reticulado branco à superfície. A maior parte dos pacientes evoluem de forma assintomática. O LP hipertrófico é o menos frequente, e distingue-se por lesões hiperqueratósicas, verrucosas, de bordo violáceo e geralmente acompanhados por prurido (Borghini et al., 2018).

No homem, a glândula é o local mais comum de acometimento, e geralmente apresentam-se numa configuração anular (Zaouak et al., 2019). É comum apresentar prurido e dor e, também complicações potenciais como cicatrizes e fimose (Chang et al., 2019).

A coexistência do LP genital erosivo com o LPO é conhecida como síndrome vulvovaginal gengival na mulher, e síndrome penigengival no homem, sendo este último muito raro (Dubey & Fischer, 2019).

Estima-se que 50% das mulheres com LPO também apresentam envolvimento genital, no entanto esta prevalência do LP genital pode estar subdiagnosticada na literatura, devido ao quadro assintomático de algumas mulheres (Dubey & Fischer, 2019).

2.5.2) *Envolvimento do esófago*

O acometimento do esófago é descrito na literatura como uma condição rara, e afeta na sua maior parte mulheres de meia idade (Honrubia-López et al., 2020).

Pode apresentar-se de forma isolada ou, ainda associada com LPC e ou LPO. Acomete principalmente o terço proximal. Clinicamente a disfagia é o sintoma mais

frequente acompanhado ou não de odinofagia. Os achados endoscópicos incluem mucosa friável, pápulas esbranquiçadas, erosões e estenoses que podem ser múltipla (Hasan et al., 2019; Honrubia-López et al., 2020).

2.5.3) *Envolvimento da cavidade oral*

A apresentação clínica das lesões de LPO são tipicamente de distribuição bilateral, nem sempre simétricas (Carrozzo et al., 2019), podendo ser assintomáticas. Atingem predominantemente a mucosa jugal, gengiva, bordo e dorso da língua (Larsen et al., 2017; Osipoff et al., 2020), áreas como o palato duro, palato mole, lábios e assoalho da boca são raramente afetados (Carrozzo et al., 2019).

O LPO é uma afeção da cavidade oral caracterizada por um curso longo, com períodos de exacerbação e remissão (Robledo-Sierra & Van Der Waal, 2018), embora esta, raramente ocorra espontaneamente (Carrozzo et al., 2019).

Descrevem-se na literatura seis padrões de LPO: reticular, eritematoso, ulcerativo, tipo placas, bolhoso e papular (Larsen et al., 2017; Osipoff et al., 2020). Robledo-Sierra & Wall (2018) referem que a nomenclatura atrófica e erosiva, tem sido utilizada como sinónimo do padrão eritematoso e ulcerativo respetivamente.

Dois ou mais padrões clínicos podem coexistir no paciente e podem alterar-se com o tempo (Robledo-Sierra & Van Der Waal, 2018).

O padrão reticular é um dos mais frequentemente encontrados, geralmente de forma assintomática e bilateral. Corresponde a um padrão de estrias reticulares brancas, ramificadas e entrelaçadas - as estrias de Wickham. Frequentemente acomete a mucosa posterior da boca, podendo ser encontrado também na borda do vermelhão, dorso e bordo lateral da língua e na gengiva (Chiang et al., 2018; Hasan et al., 2019).

As lesões tipo placa que se apresentam esbranquiçadas e aderidas à mucosa, ocorrendo ocasionalmente no dorso da língua são facilmente confundidas com leucoplasias (Peng et al., 2020), mais ainda quando se definem no bordo e no ventre da língua. No entanto esse padrão é encontrado concomitantemente com a forma reticular e erosiva (Chiang et al., 2018). Apresentam maior incidência em pacientes fumadores de tabaco (Carrozzo et al., 2019).

O LPO papular aparece como pequenas pápulas, que variam de 0,5 a 1mm de diâmetro, contornadas por estrias brancas e muitas vezes associados a outros padrões (Medeiros et al., 2019).

Os padrões acima descritos são considerados “formas brancas” ou não erosivas e geralmente tem um curso assintomático, ao contrário dos padrões bolhoso, eritematoso e ulcerativo que são conhecidos como “formas vermelhas” e erosivas (Chiang et al., 2018; Hasan et al., 2019; Osipoff et al., 2020) e cursam com algia, prurido, sensação de queimadura, xerostomia, disgeusia, entre outros. A ingestão de alimentos ácidos, picantes e quentes, escovagem dentária e situações de stress psicológico, podem exacerbar os sintomas (Osipoff et al., 2020; Robledo-Sierra & Van Der Waal, 2018).

O padrão bolhoso pode variar desde pequenas vesículas até grandes bolhas contendo fluido no seu interior. Estas bolhas tendem a romper-se levando à ulceração do tecido. É um padrão raro na cavidade oral (Chiang et al., 2018; Hasan et al., 2019).

O padrão ulcerativo é a forma clínica mais relevante. Caracteriza-se pela presença de úlceras irregulares na mucosa, geralmente cobertas por placas fibrino purulentas (Osipoff et al., 2020), circundadas por estrias reticulares radiantes e acompanhadas por áreas atróficas e/ou eritematosas no epitélio de revestimento (Villanueva-Sánchez et al., 2018). Os pacientes acometidos por esta forma de lesão estão mais suscetíveis a infeções secundárias por fungos (Hasan et al., 2019).

O padrão eritematoso, também citado por diversos autores como atrófico, apresenta lesões avermelhadas com estrias brancas características da forma reticular, circundadas por uma zona eritematosa. Essas lesões quando acometem a mucosa gengival, levam a uma descamação do epitélio, condição denominada como “gengivite descamativa” (Hasan et al., 2019; Misra et al., 2020). Esse padrão assemelha-se ao erosivo e é citado por diversos autores como padrão atrófico - erosivo (Chiang et al., 2018).

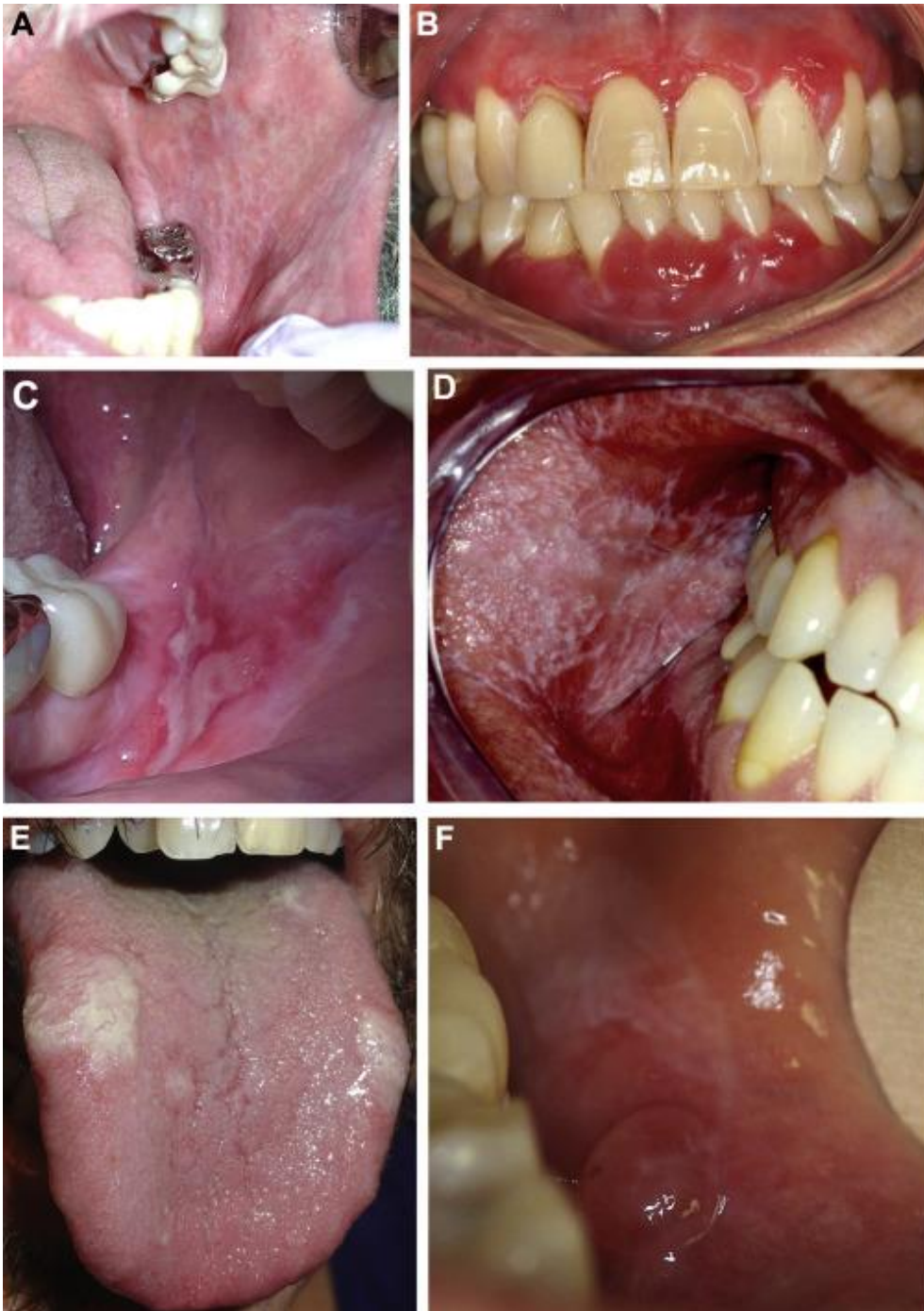


Figura 13 - Formas de apresentação do LPO - A- Reticular. B- Atrófico, C- Erosivo, D- Papular E- Em placa, F- Bolhoso (Adaptado de Chengt al., 2016)

3) ASPETOS HISTOLÓGICOS DO LÍQUEN PLANO (LP)

Histopatologicamente, o LP apresenta características típicas, porém não específicas, já que podemos encontrar padrão semelhante em alguns outros casos como na Reação Liquenoide a medicamentos e ao amálgama, no Lúpus Eritematoso (LE), na Estomatite Crônica Ulcerativa entre outros (Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

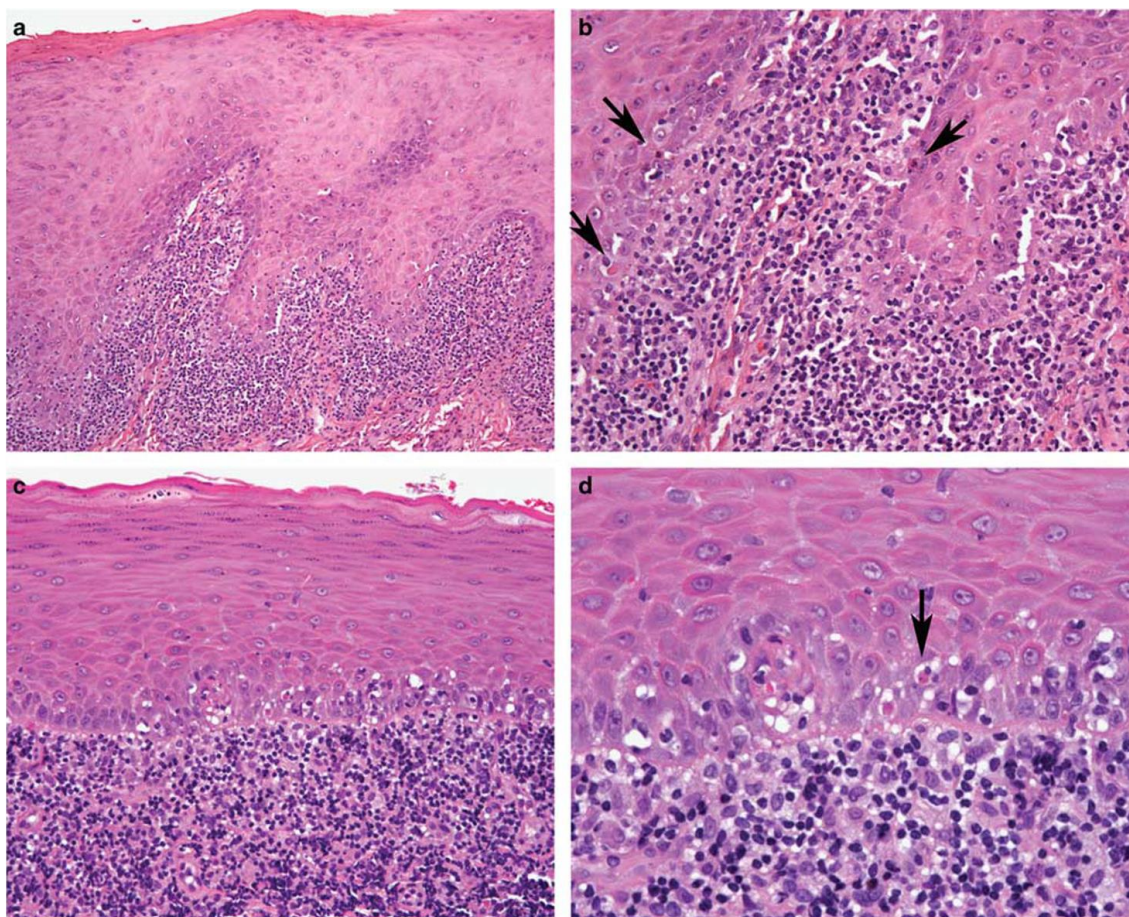


Figura 14 - Aspeto histológico do líquen plano. A- Infiltrado inflamatório em banda, leve acantose, interface dermoepidérmica em “dentes em serra”. B- Degeneração hidrópica da camada basal, presença de corpos de Civatte (setas pretas). C- Denso infiltrado linfocitário em banda D- Degeneração hidrópica da camada basal, corpos de Civatte (seta preta). (Adaptado de Muller, 2017)

Os aspetos histológicos característicos de LP incluem a liquefação hidrópica das células da camada basal (vacuolização), acompanhados por um infiltrado inflamatório linfo-histiocitário homogêneo, denso, disposto em banda a nível da derme, acompanhados por apoptose dos queratinócitos basais, hiperqueratose (alterações da camada córnea), hipergranulose (alterações da camada granulosa) e acantose do epitélio (Rampal et al., 2020; Villanueva-Sánchez et al., 2018).

Observa-se a presença de corpos coloides, também conhecidos como corpos de Civatte, (ovoides, hialinos, homogêneos e eosinofílicos) resultantes da apoptose dos queratinócitos (Chiang et al., 2018).

Linfócitos e histiócitos são as células básicas do infiltrado inflamatório, visto com maior intensidade no LPO. Os linfócitos T auxiliares (TCD4+) encontram-se numa banda subepitelial, formando um pequeno aglomerado, enquanto os linfócitos T citotóxicos

(TCD8+) são ativados no epitélio, ou perto dos queratinócitos que sofreram apoptose (Nosratzahi, 2018).

Melanóforos, correspondentes a fagócitos na derme, contendo grandes quantidades de melanina libertada pelos melanócitos e pelos queratinócitos lesados são mais comumente observados no LPC e plasmócitos são ocasionalmente vistos no LPO. (Kharghoria et al., 2021). Observa-se também, um aumento do número de células de Langerhans, que se comportam como células apresentadoras de antígeno para os linfócitos T, induzindo a lise celular.

Em decorrência desse padrão de inflamação, a interface dermoepidérmica assume um contorno angulado em ziguezague (formato de “dentes de serra”) (Rampal et al., 2020).

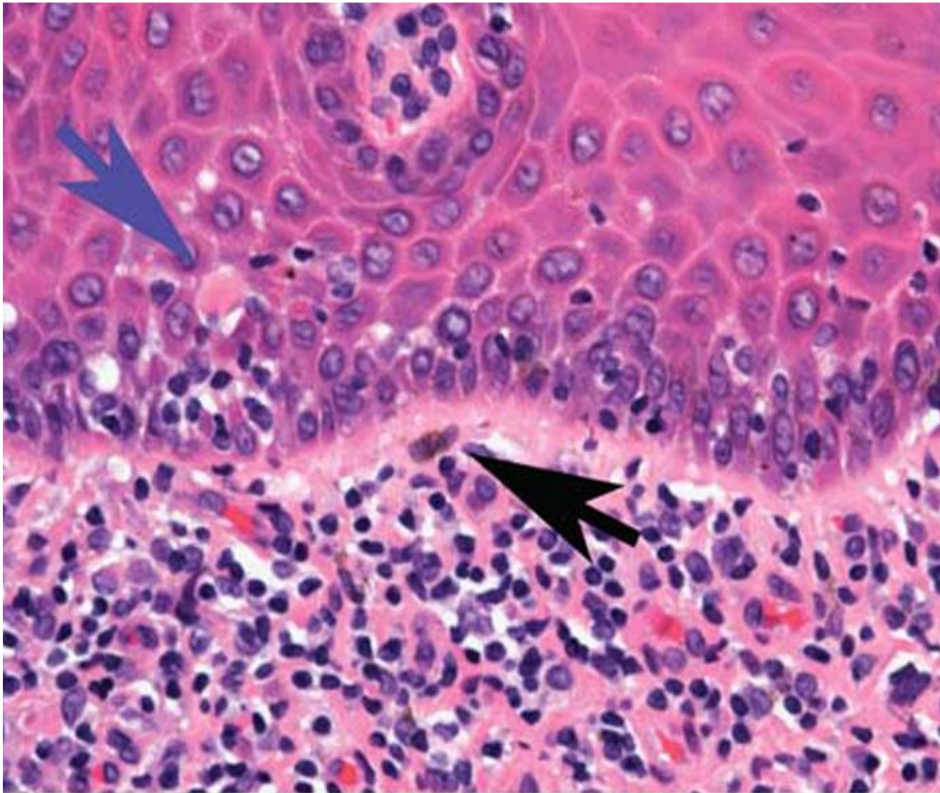


Figura 15 - Melanóforos (seta preta), corpos de Civatte (seta azul) (Adaptado de Muller, 2017).

No LP são frequentes as alterações na membrana basal na junção dermoepidérmica, como a fragmentação, o espessamento, e apagamento. Diversos autores apontam a associação entre as interrupções da membrana basal e áreas de penetração do infiltrado inflamatório, o que sugere que estas células são capazes de degradar a membrana basal. O espessamento da membrana basal deve-se ao acúmulo de

imunoglobulinas (Ig) dos tipos IgM, IgG, da fração C3 do complemento e do fibrinogênio (Farah et al., 2018).

Além disso, podemos encontrar deiscência dermoepidérmica com formação de fendas histológicas subepiteliais, também conhecidas como espaço de Max-Joseph, resultantes da degeneração dos elementos de ligação dos queratinócitos basais e interrupção da base da membrana epitelial que levam ao enfraquecimento na interface tecido epitelial-conectivo (Rampal et al., 2020).

4) FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O DESENVOLVIMENTO DO LÍQUEN PLANO (LP)

Diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento do LP vêm sendo discutidos na literatura, tais como: agentes infecciosos, autoimunidade, stress, fatores genéticos, imunodeficiência, doenças hepáticas, Diabetes *Mellitus* (DM), hipertensão arterial, tatuagens e neoplasias malignas (Iancu et al., 2019).

Atualmente existem muitos estudos sobre a relação do LP com HCV. Rocha, Lins & Cattony, (2018) numa meta- análise demonstraram que pacientes portadores de LP tem probabilidade de infecção por esse vírus 3,54 vezes maior em comparação ao grupo de controlo, o que evidenciou a existência de associação entre o LP e a infecção por HCV.

Entretanto Alaiziri, et al (2016), mostram em outra meta- análise que a prevalência de Hepatite C crónica em pacientes com LPO variam entre as áreas geográficas, chegando a 62% na região norte do Japão e 4% na região norte da França em comparação com a população em geral. Assim, diversos autores sugerem que a infecção por HCV não está associada ao LPO e sim a sua incidência em diferentes partes do mundo, sendo a Ásia Central e Oriental, Europa de Leste e Norte da África áreas altamente endêmicas para esta infecção (Kurago, 2016; Lodi et al., 2010; Cattony et al., 2018). Portanto, rastreios de Hepatite C são recomendados em pacientes portadores de LP provenientes destas regiões (Ioannides et al., 2020).

Por outro lado, analisando a distribuição topográfica do LP em doentes portadores de HCV, verificou-se que não existiram valores substancialmente significativos para LPO face a outras variantes de LP, sugerindo a hipótese de que todas as formas clínicas desta entidade estão igualmente associadas ao HCV (Lodi et al., 2010).

Outros vírus estão associados na etiologia do LP tais como vírus do Epstein – Barr, Vírus da Varicela Zoster, Citomegalovírus e Papiloma Vírus Humano (HPV)(Iancu et al., 2019; Ioannides et al., 2020).

O papel do HPV no LPO é controverso. Estudos de meta-análise mostram uma associação significativamente forte entre LPO e HPV, principalmente o HPV- 16. Zhang et al, (2016) mostraram que os pacientes com LPO têm um risco cerca de 7 vezes maior de infecção por HPV em comparação ao grupo de controle. Além disso, ficou claro que a correlação de HPV e LPO variam não apenas de acordo com as populações geográficas, mas também tipos clínicos de genótipos LPO e HPV. Indivíduos com LPO estão propensos a ulceração o que os torna mais suscetíveis à infecção por HPV. Outra explicação potencial pode ser o uso de esteroides a longo prazo, o que pode levar à imunossupressão e elevar à regulação positiva da expressão do HPV (Ma et al., 2016).

Alguns estudos referem a associação de LP após vacinação contra o vírus Influenza , Herpes Zoster e principalmente vírus da Hepatite B(Hardy & Glass, 2019).

Devido ao predomínio de incidência de LP na idade adulta e sua possível associação com outras doenças autoimunes, tais como Alopecia Areata, Colite Ulcerativa, *Morphea*, Vitiligo, Líquen Escleroso e *Miastenia Gravis*, a autoimunidade é sugerida. Em relação a associação com o DM os resultados são contraditórios, revelando-se a necessidade de mais estudos (Ioannides et al., 2020).

É referido na literatura a associação de LP com doenças da tiroide. Chen, et al (2017) verificaram, através de meta-análise, uma diferença significativa na prevalência de doenças da tiroide entre pacientes com LPO e o grupo controle. O Hipotireoidismo e a Tireoidite de Hashimoto são as doenças da tiroide mais prevalentes em pacientes com LPO e LPC (Guarneri et al., 2017), sugerindo que essas patologias podem estar na etiologia do LP.

Relativamente a fatores genéticos, a suscetibilidade genética tem sido documentada. Haplótipos diferentes de sistema antigénio leucocitário (HLA) como HLA -A3, -A5, -A28, -B8, -B16, -Bw35, -B7, -B18, -Aw19, -Cw8, são associados a diferentes variantes de LP (Ioannides et al., 2020).

5) PATOGÊNESE

Atualmente ainda existe alguma controvérsia quanto à patogênese do LP. Diversos estudos vêm sendo realizados nesta área, sendo mais notáveis os progressos feitos relativamente ao LPO (Javvadi et al., 2016; Roopashree et al., 2010; Shao et al., 2019).

Pressupõe-se que os mecanismos patogênicos do LP sejam os mesmos, tanto no acometimento mucoso como na pele e anexos, com exceção das diferenças previstas, baseadas nas características anatómicas e exposições ambientais a que estão sujeitos (Shen et al., 2014).

Muitos estudos sugerem a desregulação imune como base da patogênese e várias hipóteses foram propostas tais como resposta imune mediada por células a antígenos específicos, mecanismos não-específicos, resposta autoimune e resposta humoral.

5.1) Resposta imune mediada por células a antígenos específicos

O evento primário da patogênese poderá ser a interação entre os antígenos e os queratinócitos do epitélio. Estes antígenos podem ser de origem exógena, como podem ser um auto-peptídeo definindo assim o LP como uma verdadeira doença autoimune. Entretanto a caracterização dos antígenos envolvidos ainda é controverso (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

O infiltrado linfocitário encontrado nas lesões de LP, constituem-se principalmente por células T, incluindo TCD4+ e TCD8+ ativados (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Os linfócitos TCD8+, reconhecem os antígenos apresentados através das moléculas da classe I do complexo major de histocompatibilidade (MHC-1) (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Os linfócitos T helper (Th), também conhecidos como auxiliares, possuem um recetor CD4 (*Cluster of Differentiation*) à superfície. São células que podem ativar linfócitos B, macrófagos e TCD8+, e reconhecem antígenos apresentados pelas moléculas de classe II do complexo MHC. Morfologicamente indistinguíveis, foram classificados de acordo com as citocinas produzidas em Th1, Th2 e Th17 (Nogueira et al., 2015).

As Th1 são caracterizadas pela produção de IFN- γ (Interferão gama), Il-2 (Interleucina) e TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa), responsáveis pela ativação de macrófagos e TCD8+. Th2 secreta Il-4, Il-5, Il-10 e Il-13, elementos fundamentais para a produção de anticorpos. As células Th17, desempenham papéis adequados no desenvolvimento de autoimunidade, reações alérgicas e defesa do hospedeiro produzindo a citocina pró-inflamatória Il-17 (Javvadi et al., 2016).

A resposta imune específica envolve as seguintes etapas:

1-Migração de células para o epitélio

Alguns autores apresentam duas propostas para a migração das células T para epitélio:

- ✚ Hipótese do “encontro ao acaso” - por mecanismos de rotina de vigilância
- ✚ Hipótese de “migração dirigida” - processo mediado por citocinas. (Roopashree et al., 2010)

2-Ativação de células T

A ligação do antigénio às moléculas de MHC-I dos queratinócitos, ativam diretamente as células citotóxicas, que, por sua vez, exprimem o RCA (*Request for Cytotoxic Activity*) na sua superfície. As células T CD8+ ativadas, podem liberar muitas quimiocinas, como as Il-2, o TNF, e IFN- α que induzem, não somente a expressão de recetores de superfície celular MHC- II (HLA-DR) em queratinócitos basais, como também ativam células dendríticas, tais como as células de Langerhans, atraindo mais linfócitos (Roopashree et al., 2010).

A ligação do antigénio às moléculas de MHC- II nas células de Langerhans e a secreção de Il 12 ativam os TCD4+, incluindo células Th1, Th2, Th17 e células T-reguladora (Tregs)(Shao et al., 2019). As células de Langerhans são capazes de ativar os TCD8+, quer pela interação entre os recetores do RCA, quer pela secreção de citocinas Th1, como Il-2 e IFN- γ .

3-Necrose dos queratinócitos basais

A forma de necrose celular induzida pelo LP está em estudo. No entanto a apoptose tem sido proposta como mecanismo de morte dos queratinócitos basais. Contudo, um estudo revelou que tanto as células positivas para caspase 3, indicativas de apoptose, como as células positivas para p-RIP3 (*Receptor- Interacting Protein Kinase 3*), consistentes com necroptose, podem ser observada na epiderme de LP (Lauffer et al., 2018). Shao, et al (2019) corroboram com estes achados, com coloração positiva para marcadores de apoptose, definido pela presença de clivagem de caspase 3 na epiderme e

marcadores de necroptose, incluindo p-RIP3 e p-MLKL (*Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein*) em queratinócitos epidérmicos, sugerindo que ambos os mecanismos de morte celular contribuem para a inflamação no LP (Shao et al., 2019).

Na literatura, são descritos três possíveis mecanismos de apoptose, que ativam a cascata Caspase 3 (Roopashree et al., 2010):

- ✚ Ligação de TNF- α secretada por células CD8+ ao receptor R de TNF- α (TNF- α R) na superfície dos queratinócitos
- ✚ Ligação de FasL (Ligante Fas) à superfície de células CD8+ com Fas localizados à superfície dos queratinócitos.
- ✚ Via Perforina-Granzima- essa via envolve a secreção da molécula perforina, por células CD8+, que forma poros na membrana celular, e a subsequente liberação de granzima para o interior dos queratinócitos pelo poro criado.

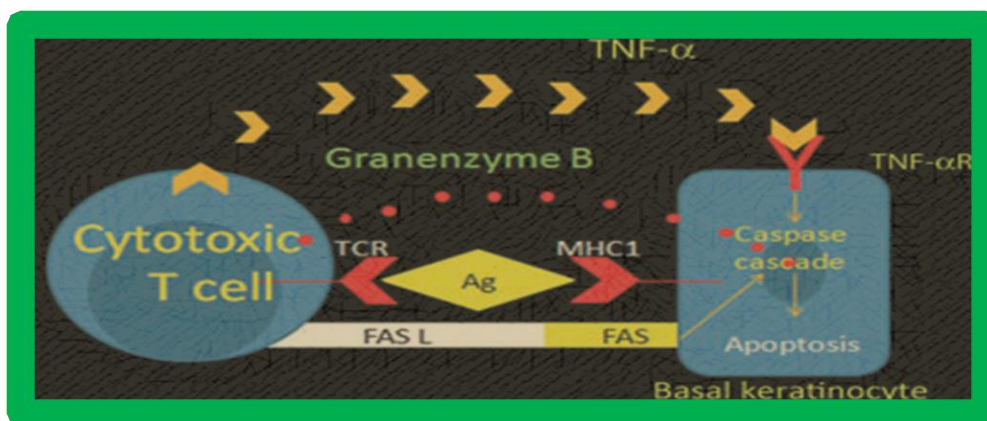


Figura 16 - Mecanismos de apoptose dos queratinócitos basais. (Adaptado de Roopashree et al., 2010)

Embora estudos anteriores tenham afirmado um papel importante para os IFNs tipo I na patogênese de LP, Shao, et al (2019) mostram o IFN- γ e o seu envolvimento em processos como a necroptose de queratinócitos.

O IFN- γ é uma citocina crítica que promove a morte de células epidérmicas em LP através do efeito direto sobre os queratinócitos, e não através da ativação de infiltrado linfocitário, na medida em que aumenta a sensibilidade dos queratinócitos à citotoxicidade mediada pela célula, principalmente por meio da indução da expressão de MHC classe I (Shao et al., 2019). Além disso, é um importante ativador de macrófagos, participam como mediadores na apresentação de antígenos MHC de classe I em epitélios e induzem a expressão de MHC de classe II (Shao et al., 2019).

Atua ainda como facilitador da adesão de linfócitos a queratinócitos, na medida em que aumenta a expressão da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e da molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1) por queratinócitos, células de Langerhans e outras células dendríticas (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010). No entanto, o mecanismo básico na patogenicidade induzida por IFN- γ permanecem obscuro (Shao et al., 2019).

5.2) Mecanismos não específicos

5.2.1) *Membrana basal epitelial*

A membrana basal é uma fina e complexa membrana, que separa a epiderme da derme sendo constituída por colágeno do tipo IV, laminina e proteoglicanos. Apresenta um papel fundamental como mecanismo de suporte e ancoragem, transporte de moléculas, além de servir como suporte para a migração de queratinócitos durante a cicatrização e de células inflamatórias durante processos imunológicos que afetam o epitélio (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Os queratinócitos contribuem para sua estrutura, pois secretam colagénio tipo IV e laminina V na zona da membrana basal, assim verifica-se que existe uma forte dependência entre estas estruturas. Os queratinócitos apoptóticos não são capazes de realizar essa função. Portanto, uma apoptose desencadeada por linfócitos TCD8+ intra-epiteliais, podem levar a disrupção da membrana basal epitelial, permitindo assim a migração de linfócitos T, sub-epiteliais, não específicos, para epitélio (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Assim, a rutura da membrana basal pode desencadear a apoptose de queratinócitos. Estes mesmos queratinócitos apoptóticos tornam-se então incapazes de reparar a membrana basal rompida. Este mecanismo cíclico pode estar por trás da cronicidade da doença (Nogueira, et al., 2015).

5.2.2) *Metaloproteinases de matriz*

As Metaloproteinases de matriz (MMPs) são um importante grupo de endopeptidases zinco dependentes, que promovem a degradação da matriz extracelular.

Até a data foram identificadas 20 MMPs, que compartilham propriedades bioquímicas, mas possuem substratos específicos (Nogueira et al., 2015).

As MMP- 2 e MMP- 9, gelatinases, clivam colagénio tipo IV, e as MMP-3 e MMP10, estromelisinases, clivam colagénio tipo IV e laminina. A atividade dessas enzimas é controlada em vários níveis, incluindo o controlo de sua expressão genética e níveis de secreção proteica, ativação dos zimogénios (enzimas não ativas) e através dos inibidores teciduais de MMPs (TIMPs). Em lesões de LPO, foram encontrados maior concentração de MMP-9 em comparação a grupos controlo ((Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Na literatura, resultados de estudos sugerem que o aumento da expressão das MMPs e a desregulação do balanço MMPs/TIMPs participam na patogénese do LP (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

5.2.3) *Quimiocinas*

As quimiocinas são citocinas pró inflamatórias. A subfamília RANTES (*Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted*) faz parte da família CC de quimiocinas, sendo produzidas por várias células incluindo linfócitos T ativados, queratinócitos e mastócitos. Por outro lado as quimiocinas RANTES participam no recrutamento de linfócitos, monócitos, células NK (*Natural Killers*), eosinófilos, mastócitos, e basófilos (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Os CCR (receptores de superfície para RANTES), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR9 e CCR10 têm sido identificados no LP. RANTES secretadas por células T, nas lesões de LP, podem atrair e induzir a desgranulação de mastócitos, que secretam TNF- α e quimases, estimulando assim, mais secreção de RANTES. Este mecanismo cíclico pode ser a base para a cronicidade da doença (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

5.2.4) *Mastócitos*

Em lesões de LP encontra-se um aumento da densidade destas células. Aproximadamente 60% encontram-se desgranulados em LPO, em comparação com 20% da mucosa oral normal (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

A desgranulação de mastócitos libera uma série de mediadores pro- inflamatórios como TNF- α , quimase e triptase. TNF- α aumenta a expressão de CCR1 por diversas

células inflamatórias, incluindo linfócitos T e mastócitos, e de moléculas de adesão celular endotelial (CD62E, CD54 e CD 106) necessárias à adesão dos linfócitos ao endotélio dos vasos sanguíneos e seu subsequente extravasamento. Estimula também, como visto anteriormente, a secreção de RANTES por células T, que atrai mastócitos e células inflamatórias e induzem ainda mais a desgranulação de mastócitos (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Quimase é uma protease mastocitária ativadora de MMP-9, contribuindo para a disrupção da membrana basal. Assim, a ruptura da membrana basal em LP pode ser mediada por proteases de mastócitos direta ou indiretamente via ativação de MMP-9 secretadas por células T (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

5.3) Autoimunidade

O papel da autoimunidade na patogênese da doença tem sido suportado por diversos fatores, tais como cronicidade da doença, início da doença em idade adulta, associação com outras doenças autoimunes, bem como a diminuição da imunossupressão em pacientes com LP (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

Shao et al., (2019) consideram o LP como uma doença autoimune, particularmente com base em sua associação com o HLA-DR (receptor de superfície celular MHC classe I) codificado pelo complexo HLA. Ambas as moléculas de MHC, de classe I e II, aparecem superexpressas em lesões de LP. O infiltrado linfocitário pode induzir a expressão de HLA- DR por queratinócitos.

Por outro lado, a deficiência de TGF- β 1, pode ser um fator predisponente a doenças autoimunes. Sua expressão diminuída vem sendo observada em lesões de LP. Essa proteína exerce um efeito imunossupressor, atuando na proliferação e diferenciação dos linfócitos T e na secreção de citocinas. Esta molécula diminui a produção de IL-12, inibindo a diferenciação das células T CD4+ em linfócitos Th1. O equilíbrio entre a sinalização de TGF- β 1 e IFN- γ pode determinar o nível de atividade imunológica. Assim as células T CD4+, regulam negativamente o efeito imunossupressor de TGF- β 1 e positivamente a expressão pelos queratinócitos de MHC de classe II ativando as células T CD8+. Sugere-se que o déficit de TGF- β resulte de (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010):

- Número deficiente de células T reguladoras;
- Bloqueio da secreção de TGF- β 1;
- Secreção de TGF- β 1 disfuncional;
- Expressão defeituosa ou inadequada do recetor de TGF- β 1;
- Mecanismo de sinalização intracelular a partir do recetor deficiente

Shen, et al., (2014) realizaram um estudo, onde se verificou a presença de células FoxP3 + Tregs e IL17 em LPC e LPO em comparação com grupos controlo. As células Tregs, expressam o fator de transcrição Forkhead box (Fox P3) e acredita-se ter um papel fundamental nas redes regulatórias que controlam a resposta imune. Essas células diferenciam-se sob estímulos dos fatores de diferenciação, IL 2, TGF β e IL10. TREGS, atuam libertando TGF β , IL10 e IL 35 para suprimir a ativação de células Th e TCD8+.

Uma expressão de Foxp3 em LPO foi maior do que LPC, um achado que pode refletir a diferença no comportamento clínico entre as duas variantes da doença. Esses estudos atribuem um papel regulador de imunidade para Tregs na patogénese do LPO (Shen et al., 2014).

O LP pode resultar ainda de uma falha dos queratinócitos em desencadear a apoptose de células T. Ocorre, assim, um desequilíbrio entre a apoptose dos queratinócitos por células T e vice-versa. Esse mecanismo é mediado pelo FasL, expresso pelas células do estroma, que desencadeia a apoptose de células inflamatórias infiltrantes expressando Fas (Roopashree et al., 2010) .

Para estimulação de células T, as células dendríticas precisam passar por um processo de maturação. Para que isso ocorra são necessários estímulos tais como citocinas inflamatórias, células necróticas, nucleotídeos, oxigénio reativo intermediários, neurotransmissores, MMP-9, produtos de degradação da matriz extracelular, trauma mecânico, vários alérgenos, bloqueio do canal iónico, entre outros. Em circunstâncias normais, essas células com auto-antígenos, não recebem estímulo de maturação, pelo que não estimulam a resposta dos linfócitos T auto- reativos. Entretanto em LP, pode acontecer a endocitose dos queratinócitos basais apoptóticos por células dendríticas, levando à maturação da mesma. Isso pode ativar uma auto-reatividade de células T CD4 + que se diferenciam em Th1 ou Th2 e promovem reações autoimunes contra queratinócitos basais (Roopashree et al., 2010).

Ainda neste contexto de autoimunidade, tem-se observado no LPO o aumento da expressão das proteínas de choque térmico (*Heat Shock Proteins*). Essas proteínas podem reagir a estímulos externos como drogas, contactos alérgicos, infecções e traumas. Essas proteínas estimulam as células T, sendo sugeridas como auto-antígeno. Assim, a suscetibilidade ao LP poderá resultar de uma desregulação da expressão do gene das proteínas de choque térmico nos queratinócitos ou da incapacidade de suprimir a resposta imune contra as mesmas (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

5.4) Imunidade Humoral

Autoanticorpos anti-músculo liso (SMA) foram identificados em pacientes com LPO. Verificou-se, em estudos realizados, um aumento significativo nesses pacientes quando comparados ao grupo controlo. Na forma erosiva de LPO, bem como no LPC bolhoso verifica-se a presença de autoanticorpos contra moléculas de adesão da pele e das membranas mucosas. Em termos imunopatológicos os autoanticorpos, produzidos pelas células B, ligam-se à desmogleína 1 e 3 presente nos desmossomas quebrando a ligação entre os queratinócitos o que resulta na acantólise do epitélio (Nogueira et al., 2015; Roopashree et al., 2010).

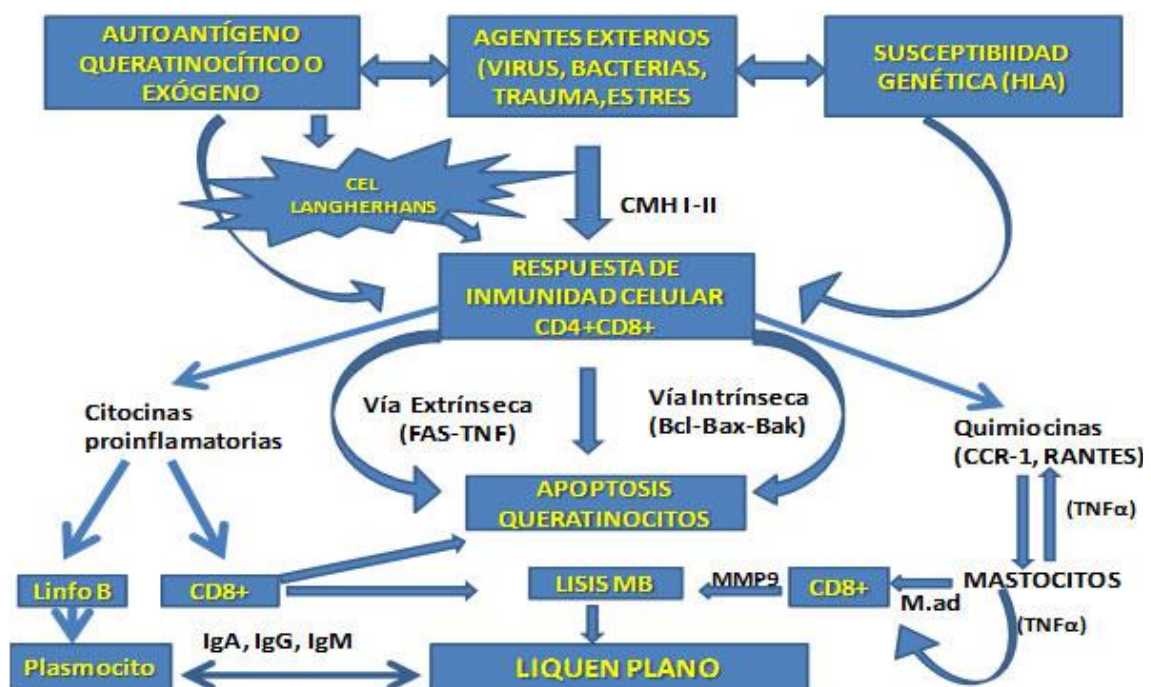


Figura 17 - Patogênese do LP (Adaptado de Velez, 2012)

6) *DIAGNÓSTICO*

O diagnóstico de LP é realizado com base, principalmente, nos achados clínicos. Contudo, a biopsia oral seguida de exame histopatológico deverá ser realizada para confirmação do diagnóstico clínico como para exclusão de displasias epiteliais e sinais de malignidade (Cheng et al., 2016).

A Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial em 2016 enfatizou que o diagnóstico de LPO deve ser sempre baseado em critérios clínicos e histopatológicos (Cheng et al., 2016).

6.1) Diagnóstico Clínico

Para se fazer um correto diagnóstico clínico é imprescindível a realização de uma correta história clínica

6.1.1) *Anamnese*

Durante a entrevista ao paciente é importante a recolha de dados acerca dos seguintes parâmetros (Blanco Carrion et al., 2008):

1- História da doença atual - registrar época de início e história da evolução das lesões. É preciso perceber sobre períodos de exacerbação, remissão espontânea, mudança da forma, sintomatologia e ainda sobre lesões em outras localizações do corpo. É importante perceber sobre mudanças observadas nas lesões e respostas a tratamentos anteriores efetuados.

2-Antecedentes pessoais- recolher informações acerca de patologias que possam influenciar a evolução da doença atual, ou se existem outras patologias de base imune associadas. É fundamental verificar o uso de medicação utilizada pelo paciente.

3-Antecedentes familiares- neste contexto é importante verificarmos se existe algum familiar com LP, visto o fator genético concorrer também para a etiologia da doença.

4-História Social - moradia, tabagismo, alcoolismo, condições de higiene.

6.1.2) Exame clínico

Exame clínico consiste na busca de aspetos característicos da doença, conforme já descrito anteriormente, que em grande parte dos casos são suficientes para o diagnóstico. Apresenta-se no quadro a seguir:

LPC	Pápulas ou placas planas, poligonais, violáceas e pruriginosas
Líquen plano ungueal	Sulcos longitudinais, traquioníquia, afinamento de placas ungueais, pterígio, onicólise, onicorrexe, coiloníquia, hiperqueratose subungueal, onicomadese.
LPP	Pápulas eritematosas, descamativas, planas ou elevadas, podendo apresentar ou não prurido e sensação de queimadura
LP ocular	Pápulas violáceas, pruriginosas na pálpebra, blefarite, estenose e obstrução dos canais lacrimais, conjuntivite cicatricial, fibrose subepitelial, encurtamento do fórnix e simbléfaro
LP genital	Lesões erosivas, papuloeritematosas ou hipertróficas
LP esófago	Disfagia acompanhada ou não de odinofagia

Quadro 4 - Critérios de diagnóstico clínico do LP

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1978, divulgou um conjunto de características clínicas para o diagnóstico correto do LPO. Entretanto, tais características não faziam distinção entre LPO e as Lesões Liquenoides Orais (LLO), sendo necessário alterar alguns dos critérios propostos, surgindo assim, em 2003, os critérios modificados da OMS, propostos por Meiji & Wall. Contudo, em 2016, com base em resultados de estudos atuais, a Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial publicou um conjunto de aspetos clínicos que considera ideais para o diagnóstico do LPO (Cheng et al., 2016), conforme se apresenta a seguir:

	OMS (1978)	OMS modificado	Academia Americana de Patologia Oral e Maxilo Facial
Características clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de lesões múltiplas com distribuição simétrica -Pápulas brancas, reticulares, tipo rendilhado, anulares ou em forma de placas. - Rara a presença de bolhas - Linhas brancas irradiando de pápulas - Lesões atróficas com ou sem erosão 	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas - Lesões erosivas, atróficas, bolhosas ou em forma de placas, são aceites como subtipos, quando na presença de lesões reticulares em outros locais da mucosa oral. - Rendilhado de linhas cinza- branco (padrão reticular) 	<ul style="list-style-type: none"> - Distribuição simétrica multifocal - Formas brancas e vermelhas exibindo uma ou mais formas: - Reticular/papular, tipo placa, bolhoso, ulcerativo (erosivo)atrófico (eritematoso) - O início da lesão não está relacionado com restaurações, tabaco, medicamentos ou produtos contendo canela.

Quadro 5 - Critérios de diagnóstico clínico de LPO. (Adaptado de Cheng et al., 2016)

6.2) Diagnóstico Histopatológico

O aspeto histopatológico do LP característico é a vacuolização da camada basal acompanhada por infiltrado linfocitário disposto em faixa superficial na junção dermo-epidérmica, junto a alterações das camadas córnea, granulosa (hipergranulose por vezes em cunha), queratinócitos apoptóticos (corpos de Civatte) e alterações da zona da membrana basal (fragmentação, espessamento) (Rampal et al., 2020).

LPC	<ul style="list-style-type: none"> -Hiperqueratose, -Hipergranulose - Acantose e presença de dentes em serra - Presença de corpos de Civatte - Fendas de Max- Joseph - Infiltrado inflamatório
-----	--

- Vacuolização da camada basal

Quadro 6 - Critérios histológicos para diagnóstico de LPC (Adaptado de Rampal et al., 2020)

A OMS, em 1978, sugeriu critérios para diagnóstico histopatológico do LPO, da mesma forma como citado anteriormente com os aspectos clínicos, que posteriormente foram alterados, sendo em 2016, proposto pela Academia Americana de Patologia Oral e Maxilofacial, novos critérios, conforme tabela apresentada:

	OMS (1978)	OMS modificado	Academia Americana de Patologia Oral e maxilo facial
Características histopatológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Ortoqueratose ou paraqueratose - Espessura da epiderme modificada, presença de dentes em serra - Presença de corpos de Civatte - Linfócitos em banda - Presença de banda estreita de eosinófilos na membrana basal - Degeneração e liquefação da membrana basal 	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de uma banda, bem definida, constituída principalmente por linfócitos, confinados à lamina própria - Degeneração e liquefação da membrana basal - Ausência de displasia epitelial 	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de infiltrado linfocitário em banda ou irregular - Liquefação hidrópica da camada basal e degeneração - Exocitose linfocítica - Ausência de displasia epitelial - Ausência de epitélio verrucoso e alterações de arquitetura

Quadro 7 - Critérios histológicos para diagnóstico de LPO (Adaptado de Cheng et al., 2016)

Assim, se definem como critérios essenciais de diagnóstico histopatológico de LPO a degeneração liquefativa da camada basal, infiltrado linfocitário em forma de banda e a maturação normal do epitélio e como critérios não essenciais a presença de proeminências histológicas em forma de dentes de serra, corpos de Civatte e hiperqueratose (com ortoqueratose ou paraqueratose) (Cheng et al., 2016).

Navos-Alfaro, et al. (2003), realizaram um estudo comparativo entre os achados histopatológicos de LPC e LPO. Ortoqueratose, hipergranulose e acantose em dente de serra, foram observados no LPC. No LPO, esses achados ocorreram com menos frequência, no entanto foram observadas a aquisição da camada granulosa em locais onde normalmente estão ausentes. Vacuolização e apagamento do limite epitélio- conjuntivo predominaram em ambas as localizações. Linfócitos e histiócitos foram as células inflamatórias predominantes tanto em LPC como em LPO.

6.3) Imunofluorescência Direta e Indireta

Embora não específico, o exame de imunofluorescência pode ser usado como um exame complementar de diagnóstico para casos clínicos e histologicamente atípicos de LP. A Imunofluorescência Direta (DIF) é particularmente útil na diferenciação de LPO bolhoso e gengivite descamativa de doenças bolhosas autoimunes como Pênfigo Vulgar (PV), Penfigoide de Membrana Mucosa (PMM), Dermatite Herpetiforme entre outros (Chiang et al., 2018; Mutafchieva et al., 2018).

.O exame da DIF, nas lesões de LPO, revelam intensa fluorescência de depósitos imunorreativos de fibrinogénio ao longo da membrana basal com um padrão desorganizado e ausência de fatores do complemento e imunoglobulinas, com exceção aos corpos de Civatte que são revestidos por Ig, especialmente IgM (Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

Os depósitos de fibrinogénio são interpretados como um fenômeno exsudativo inespecífico relacionados à degeneração das células da camada basal. Assim sendo, o achado desta proteína na DIF poderá colaborar na relação da apoptose dos queratinócitos basais e rutura da membrana basal na patogénese do LP (Chiang et al, 2018).

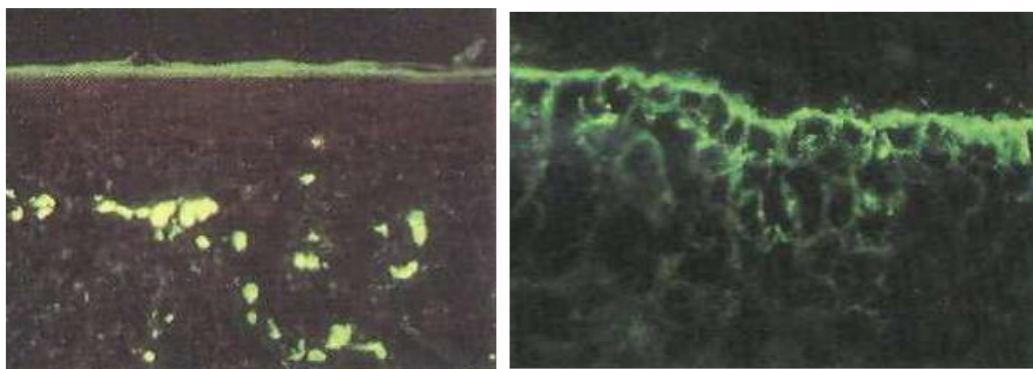


Figura 18 - Corpos apoptóticos fluorescentes por presença de IgM e fluorescência da membrana basal por presença de fibrinogénio (Adaptado de Regezi et al., 2003)

A Imunofluorescência Indireta (IFI) geralmente não é utilizada como diagnóstico de LP por apresentar resultados negativos nestas lesões (Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018; Mutafchieva et al., 2018).

6.4) Imunohistoquímica

A imunohistoquímica é um exame complementar de diagnóstico que poderá ser solicitado quando não se alcança o diagnóstico preciso pelo exame clínico ou histopatológico.

6.4.1) *Proteína do linfoma de células B-2 (bcl-2)*

A família das proteínas do linfoma de células B-2 (Bcl-2), constitui-se numa das classes de proteínas mais relevantes da apoptose. As proteínas individuais da família Bcl-2 são identificadas como bcl-2. As proteínas desta família estão envolvidas na via de apoptose intrínseca, regulando a permeabilização da membrana mitocondrial externa. É composta por mais de 20 de proteínas que compartilham domínios Bcl-2 homólogos. Conforme a sua funcionalidade dividem-se em proteínas anti apoptóticas, que limitam a permeabilidade da membrana externa mitocondrial mantendo sua integridade, nas quais fazem parte as proteínas bcl-2 e a proteína extra-grande do linfoma de células B-2 (bcl-x), e em proteínas pro- apoptóticas como a proteína X associada a proteínas do linfoma de células B-2 (bax) e antagonista killer 1 (bak)(Hussein et al., 2004).

Consistem em proteínas intracelulares, cuja distribuição varia de acordo com o tipo de célula. No entanto tem sido comumente encontrada na membrana externa mitocondrial, membrana perinuclear e retículo endoplasmático liso (Arreaza et al., 2014). Sua completa atividade também está dependente da sua localização na membrana. As Bcl-2 encontradas no retículo endoplasmático regulam apoptose na medida que bloqueiam o efluxo de Ca⁺ para o citoplasma através da membrana do retículo endoplasmático, inibindo assim a apoptose (Hussein et al., 2004).

O crescimento dos tecidos depende das taxas relativas de proliferação celular e morte celular. Assim de acordo com a expressão dessas proteínas pode haver formação em condições normais de heterodímeros bcl2-bax e formação de homodímeros, quando estão em sobreexpressão, de bax-bax, com conseqüente apoptose celular ou formação de

homodímeros de bcl-2- bcl-2 com proteção celular contra apoptose (Nafarzadeh et al., 2013).

Foi demonstrado que a proteína bcl-2 desempenha um papel importante na etiopatogenia de algumas doenças inflamatórias autoimunes, como o LP. A regulação da apoptose é crucial para manter a imunocompetência. Num processo inflamatório normal, as células inflamatórias são destruídas após o processo agudo da doença, entretanto em algumas doenças a inflamação é persistente. Alterações na apoptose durante a fase de maturação e diferenciação dos linfócitos podem estar relacionadas a episódios autoimunes, na medida em que ocorre uma falha em eliminar a expansão clonal excessiva de linfócitos auto- reativos. Assim a superexpressão deste oncogene parece ter um papel significativo no desenvolvimento de LP (Arreaza et al., 2014).

Num estudo realizado por Arreaza et al (2014), a expressão imunohistoquímica da bcl-2 no grupo de pacientes com LPO mostra-se positiva no infiltrado inflamatório, podendo esta proteína ser a responsável pela persistência das células inflamatórias.

6.4.2) Proteína KI-67

Ki-67 é uma proteína nuclear, não histona, cuja função está relacionada com a proliferação celular. Esta proteína é expressa em todas as fases ativas da divisão celular: na interfase (G1, S, G2) e mitose, estando ausente na fase G0, quando a célula está em repouso, entretanto se verifica um aumento de sua expressão na segunda metade da fase S, alcançando sua maior expressão na fase G2 e mitose (Dash et al., 2020).

Acay et al., (2006) realizaram a análise imunohistoquímica para Ki-67 em LPO a fim de avaliar o potencial proliferativo das lesões. Os resultados apresentaram elevada expressão de Ki-67, em mais de 50% das células, o que representa uma proliferação celular aumentada em lesões imuno-mediadas.

A elevada expressão desse marcador pode estar associada à maior proliferação celular existente em decorrência da apoptose dos queratinócitos basais pelas células do infiltrado inflamatório numa tentativa de preservação epitelial da lesão (Zargaran et al., 2013).

6.4.3) Proteína p16

A proteína p16 atua como inibidor da ciclina cinase dependente e participa na regulação do ciclo celular e processo de supressão de tumores na medida em que regula de forma negativa a proliferação celular através da supressão da proteína do retinoblastoma (Rb). Níveis aumentados de p16 foram identificados em células senescentes; sendo sugerido que a mesma possa induzir a senescência e prevenir a malignização celular. Por outro lado, a perda da sua expressão é uma característica encontrada em neoplasias e tem sido precocemente detetada no processo de carcinogénese (Tampa et al., 2018).

Muitos estudos vêm sendo realizados acerca de sua expressão no LPO. Diversos autores, através da imunohistoquímica, verificaram que p16 mostra-se de negativa a fraca em tecidos normais e de negativa a moderada no LPO. No entanto, forte coloração nuclear e citoplasmática de p16 pode ser detetada em lesões LPO com transformação maligna (Ma et al., 2016).

Outro estudo foi realizado com o objetivo de comparar a expressão de p16 em grupos de LPO (formas reticular, em placa e erosivo) LPC, Displasia Oral e Hiperplasia Oral Fibrosa, apresentando o LPC o maior índice de positividade, seguido pelo LPO, Hiperplasia Fibrosa Oral e por último a Displasia Oral. Os autores consideram os resultados no LPC consistentes com as características protetoras de p16 visto que LPC supostamente não possui potencial de malignização. O segundo maior índice de expressão da proteína foi no LPO, havendo distinção de expressão nas diversas formas clínicas, sendo a distribuição mais significativa no tipo erosivo (De Sousa & Rosa, 2008). Estudando o mesmo tema Goel et al., (2015) concluiu que a maior expressão citoplasmática de p16 pode ser um preditor da progressão maligna do LPO.

Entretanto, outros autores sugerem que a expressão de p16 não pode ser usada como um marcador útil para a deteção de desenvolvimento de malignidade em amostras de LP, e ainda correlacionam a superexpressão desta proteína ao intenso infiltrado inflamatório característico da doença (Montebugnoli et al., 2014).

6.4.4) Proteína P53

O gene P53, é um gene supressor de tumores e codifica a proteína p53, que em situações de *stress* celular tem o aumento de sua expressão. A proteína p53 atua como

fator de transcrição, exercendo um papel fundamental na manutenção genómica, diferenciação celular e apoptose (Calenic et al.,2014).

Desempenha funções apoptóticas através da indução e inibição da expressão de proteínas apoptóticas e pró -apoptóticas mitocondriais da família Bcl-2, portanto alterações nesta proteína levam ao crescimento celular descontrolado. Assim, a interrupção da apoptose dependente de p53 afeta o sistema de reparação de danos , levando ao crescimento descontrolado de células que permitem a malignização de um tumor (Calenic et al., 2014).

O papel da p53 no LPO tem sido alvo de investigação de muitos autores. Acay et al. estudaram a sua expressão em LPO e LLO apresentando um índice significativamente maior no LPO do que LLO, sendo a intensidade do infiltrado inflamatório considerada como uma possível razão para a diferença desta expressão. Leyva-Huerta et al., (2012), comparou a expressão de p53 nas formas de LPO erosiva e reticular e verificou que não existe diferença de expressão entre sexo, idade, hábitos de consumo de álcool ou fumo e localização das lesões e sim entre os tipos de lesão, estando aumentado na forma erosiva.

Calenic,et al (2014) observou um aumento de p53 em todos os subgrupos de LPO estudados (erosivo, reticular e erosivo com áreas atróficas), bem como a expressão de bax, entretanto sem alterações na caspase-3. Posto isso, no LPO as vias apoptóticas são desencadeadas, os mecanismos para liberação de citocromo c mitocondrial são ativados, no entanto as vias não são concluídas. Assim concluiu-se que um mecanismo antiapoptótico é iniciado e LPO pode ser resistente a mecanismos apoptóticos mediados por p53.

Gonzalez et al., (2016), concluíram que p53 tem um papel fundamental no reparo do DNA (Ácido desoxirribonucleico), visto que não foi observado associação da expressão entre p53 e caspase-3. Segundo os autores esta forma de resposta à agressão com baixa apoptose, expressão de p53 na forma selvagem e aumento da taxa da proliferação celular, constitui-se num mecanismo de preservação do epitélio oral a fim de se evitar ulcerações (Leyva-Huerta et al., 2012).

Alguns autores ainda sugerem p53 como indicador preditivo de lesões. Levantam a hipótese que a superexpressão desta proteína possa ser um indicador de malignidade, sendo possível que mutações em p53, com possível inatividade da mesma, tenham um

papel na oncogênese do LPO. Assim, a baixa frequência destas mutações podem explicar a baixa incidência de malignização do LPO (Agha-Hosseini et al., 2016).

Entretanto as lesões benignas que são positivas para p53 devem ser monitoradas cuidadosamente, principalmente se estiverem localizadas na camada suprabasal, pois estudos têm mostrado que a expressão nesta camada do p53 está relacionada com um risco aumentado de transformação maligna podendo evoluir para carcinoma celular (Tampa et al., 2018).

6.4.5) *Proteínas p63 e p73*

P63 e p73 são proteínas que pertencem a família p53, exercendo funções na embriogênese e na diferenciação celular. Apresentam funções semelhantes a p53, estando envolvidos nos processos de apoptose. Tanto p63 como p73 podem ativar genes responsivos a p53 e ainda atuam no aumento da expressão de genes de queratinócitos envolvidos no desenvolvimento da pele, proliferação e cicatrização de feridas (Tampa et al., 2018).

Foi observado que aquando da mutação de p53, p73 pode exercer suas funções, entretanto existem poucos estudos no LPO (Tampa et al., 2018).

O gene p63 codifica proteínas importantes para o desenvolvimento da mucosa oral, glândulas salivares, dentes e pele; p63 é expresso em populações de células basais progenitoras de tecidos ectodérmicos e é essencial para o desenvolvimento de células-tronco (Scott Beeler et al., 2019). Entretanto p63 também pode conferir propriedades de células-tronco às células carcinogénicas, indispensáveis para manter a capacidade de autorrenovação em diversas células de estruturas epiteliais. Estes mecanismos de definição de células-tronco, ainda não foram totalmente esclarecidos. Pondera-se que a expressão da proteína p63 possa ser utilizada como um marcador de células tronco no epitélio da cavidade oral (Tampa et al., 2018).

Estudos apontam o aumento de p73 em displasias orais independentemente do grau de displasia. Anticorpos contra p63 e p73 foram encontrados em amostras de LPO sugerindo que poderá haver correlação com a duração e severidade da doença (Ebrahimi et al., 2007). Portanto pode-se dizer que mutações no gene que codifica para famílias de proteínas p53 pode estar na base antiapoptótica e pro oncogénica das transformações de LPO em Carcinoma Oral Escamoso (OSCC) (Tampa et al., 2018).

7) *DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL*

7.1) Diagnóstico diferencial de LPO e Lesões Liquenoides Orais

A terminologia, classificação e o diagnóstico das LLO têm sido debatidos por décadas. As LLO constituem um grupo de lesões com características clínicas e histológicas semelhantes (Cheng et al., 2016). Deste grupo fazem parte as Lesões Orais Liquenoides por hipersensibilidade de contato (OLCHR), Lesões Liquenoides Orais por reação medicamentosa (OLDR), Estomatite Crônica Ulcerativa (CUS), Eritema Multiforme (EM), LE, Lesões Liquenoides Orais da Doença do Enxerto Vs Hospedeiro (GVHD), PMM, LP Penfigoide (LPPenf) e Displasia Oral Epitelial (DOE) (Carrozzo et al., 2019; Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

As OLCHR apresentam-se como um conjunto de lesões causadas por materiais de restauração, incluindo metais, amálgama, resina composta e ionómero de vidro, sendo o mercúrio da amálgama o alergénio mais comum. As lesões são mais comumente encontradas na mucosa bucal e/ou no bordo lateral da língua e semelhantes às de LPO, no entanto possuem distribuição típica unilateral e em contato com a restauração. Podem ser causadas ainda por aromatizantes como eugenol, canela, hortelã e pimenta (Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018). Geralmente após a remoção da causa as lesões apresentam melhoria ou regressão, auxiliando no diagnóstico diferencial.

As OLDR podem ser causadas por uma ampla variedade de medicações sistêmicas, mais comumente encontradas em adultos, sendo raras em crianças. O intervalo de tempo entre o uso da medicação e o aparecimento das lesões pode variar amplamente entre semanas a um ano, ou mais. Apresenta-se como uma lesão oral única ao contrário do LPO. Se houver uma relação temporal entre o uso da medicação e o aparecimento das lesões, recomenda-se a suspensão da mesma (Carrozzo et al., 2019).

Histologicamente semelhante a LPO, porém com maior número de queratinócitos apoptóticos e infiltrado linfocitário mais profundo com mais células plasmáticas e eosinófilos. A IFI pode auxiliar no diagnóstico diferencial, na medida que, deteta anticorpos fluorescentes direcionados à camada basal com um padrão anular, denominado de padrão de “colar de pérolas”, característicos deste tipo de LLO (Carrozzo et al., 2019; Cheng et al., 2016).

A CUS é caracterizada por ulcerações crônicas que podem afetar a mucosa, com predileção pelo sexo feminino e início entre a 5ª e 6ª décadas de vida. Os achados clínicos

são indistinguíveis de LPO erosivo e PMM. Atinge frequentemente a mucosa bucal, gengiva e língua. Na gengiva pode se manifestar como gengivite descamativa com ulceração e erosão. Os achados histopatológicos são muito semelhantes a LPO. O diagnóstico diferencial entre as lesões requer DIF, onde se verifica a presença de autoanticorpos IgG no núcleo das células epiteliais nas camadas basais e suprabasais, em um padrão pontilhado ou granular (Carrozzo et al., 2019; Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

O EM é uma doença mucocutânea aguda, de reação de hipersensibilidade a uma variabilidade de antígenos, tais como medicamentos ou ainda vírus, como o herpes simples, bactérias, fungos e parasitas. Possui polimorfismo lesional, onde se incluem pápulas, bolhas e eritemas. Possui três formas de apresentação, a forma major, minor e a de acometimento exclusivo da cavidade oral. Alguns autores consideram como variantes desta entidade a Síndrome de *Stevens-Johnson* e a Necrólise Epidérmica Tóxica. DIF comumente negativa (Carrozzo et al., 2019).

O Lupus Eritematoso Discoide (LED) e o LES afetam a cavidade oral em 25% dos casos, e se distribuem tipicamente no palato duro, mucosa e gengiva. As lesões mostram áreas de atrofia /ulceração central, com halo eritematoso e estrias brancas irradiadas, mimetizando assim as lesões de LPO principalmente nas formas atróficas e erosivas. Os achados no exame histopatológico sobrepõem-se aos do LPO. Na DIF depósitos de Ig são encontrados na zona da membrana basal, sendo este achado útil para o diagnóstico diferencial (Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

As GVHD após transplante alogénico de medula óssea ocorrem em 80% dos receptores do enxerto, com início médio de 6 meses após transplante. Podem ser encontradas em qualquer localização da mucosa oral, sob a forma de placas e ou erosões mimetizando o LPO. Acomete não só a cavidade oral, mas também olhos, pele, trato gastrointestinal e vias respiratórias. As características microscópicas sobrepõem-se sendo necessário, para o correto diagnóstico, fazer a correlação entre os achados clínicos e microscópicos (Carrozzo et al., 2019; Cheng et al., 2016; Chiang et al., 2018).

A DOE, apresenta-se como lesão única, na forma de placas brancas (leucoplasia) ou placas vermelhas (eritroplasia) e ulcerações. Estão associadas a um processo inflamatório crônico, mimetizando o LPO tanto clínica, quanto histologicamente. Ao microscópio a displasia epitelial é caracterizada por atipia celular (hipercromatismo, pleomorfismo, etc.) , e identificação de vários tipos de células no

infiltrado inflamatório (Carrozzo et al., 2019). O diagnóstico diferencial entre a displasia epitelial leve e uma mucosite crônica de LPO com atipia celular reativa, permanece ainda um desafio (Cheng et al., 2016).

A Leucoplasia Verrucosa Proliferativa (LVP) apresenta lesões multifocais que crescem lentamente durante anos e são consideradas uma forma de lesão pré-maligna agressiva. Apresentam-se de formas variadas, tais como placas hiperqueratósicas, áreas eritematosas atróficas e zonas ulceradas, com predileção pela gengiva, palato, língua e mucosa jugal. Histopatologicamente a presença de estrutura epitelial arquitetônica verrucosa e a atipia celular fazem a distinção do LPO. Entretanto a sobreposição de características clínicas e histológicas entre essas duas entidades dificultam o diagnóstico diferencial principalmente em estágios iniciais, onde as alterações verrucosas e as atipias celulares são leves (Cheng et al., 2016).

7.2) Diagnóstico diferencial de LPO e doenças vesículo bolhosas

O PMM é uma doença mucocutânea, crônica e autoimune, caracterizada pela presença de vesículas e bolhas subepiteliais, afetando principalmente a mucosa oral e ocular. A gengiva está frequentemente envolvida, mas pode ser visto no palato, mucosa jugal e labial, língua e rebordo alveolar. É um diagnóstico diferencial de LPO erosivo quando presente como gengivite descamativa. No diagnóstico diferencial com LPO bolhoso apresenta sinal de Nikolsky positivo (Müller, 2017). A Atrofia pós inflamatória mimetiza a forma reticular do LPO atrófico. Devido aos pequenos traumas, não são vistos vesículas e bolhas intactas (Cheng et al., 2016). Os resultados histopatológicos podem ser inconclusivos, no entanto não apresentam degeneração hidrópica da camada basal nem corpos coloides. As biópsias onde não se verifica a presença de tecido conjuntivo devem ser suspeitas. Para um diagnóstico diferencial deve-se recorrer a DIF, onde se verifica Ig e C3 ao longo de toda a zona da camada basal (Cheng et al., 2016).

O LPPenf, é uma patologia bolhosa que acomete a pele e a mucosa oral, e apresenta características clínicas e histopatológicas tanto do LPO quanto do PMM. Acomete principalmente a mucosa jugal e a gengiva, sendo encontrado também no palato, e mucosa labial. O exame histopatológico é semelhante. Os achados na DIF são os mesmos no PMM (Carrozzo et al., 2019; Müller, 2017).

Pênfigo Vulgar (PV) é uma doença autoimune vesículo bolhosa rara. Clinicamente envolve vários locais da mucosa, principalmente os que estão sujeitos a

traumas leves e fricção, como a gengiva, palato, mucosa jugal e língua. As manifestações orais por norma precedem as cutâneas. As lesões iniciam-se com vesículas ou bolhas flácidas que se rompem originando úlceras dolorosas que não cicatrizam e podem apresentar-se sob a forma de gengivite descamativa. O exame histológico apresenta típica separação intra-epitelial, com formação de fendas nas camadas suprabasais. Na DIF são encontradas ligações de IgG nos espaços intercelulares das células epiteliais num padrão característico de rede. Por vezes, pode se realizar a IIF, que em 80 a 90% dos casos é positiva (Sankar & Noujeim, 2017).

7.3) Diagnóstico diferencial de outras variantes de LP

Variante	Diagnóstico diferencial
LPC	Intertrigo, Líquen Nítido, Líquen Espinuloso, Líquen Estriado, Líquen Escleroso, GVHD, Nevus Epidérmico Linear, Nevus <i>Unius Lateris</i> , Prurigo Nodular, Eczema, Psoríase, Ptiríase Rósea, erupções causadas por fármaco, Sífilis, <i>Tinea Corporis</i> , Granuloma Anular, ptiríase liquenoide, Sarcoma de Kaposi
LP ungueal	Dermatite Atópica, Alopecia Areata, Psoríase, Onicomiose, Hanseníase
LPP	Alopecia Cicatricial, LE, Foliculite Inflamatória, PMM
LP ocular	Conjuntivite Cicatricial, LED, Pênfigo Paraneoplásico com características liquenoides, Penfigoide (Gomez-Elizondo et al., 2020; Thorne et al., 2003)
LP genital	Líquen Escleroso, PMM, Neoplasia Intra epitelial Vulvar, Psoríase, Dermatite Seborreica, GVHD
LP esofágico	Doença do Refluxo Gastroesofágico (De Oliveira & Azulay-Abulafia, 2014)

Quadro 8 - Diagnóstico diferencial de outras variantes de LP. (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

8) TRATAMENTO

O LP é uma doença crónica, estando o tratamento direccionado para alívio dos sintomas e redução de morbilidades. Deve ser direccionado de acordo com a severidade, localização e extensão das lesões, bem como de interações medicamentosas e estado geral de saúde do doente (Tziotzios et al., 2018).

Atualmente, apesar dos inúmeros medicamentos disponíveis para o tratamento do LP, muitos dos tratamentos prescritos carecem de evidências conclusivas de eficácia, acompanhados por efeitos colaterais e muitas das vezes não atingem os resultados esperados (Thandar et al., 2019).

Os tratamentos para o LP incluem corticosteroides, inibidores da calcineurina, como tacrolimus, análogos da vitamina D (calcipotriol), os retinoides e os tratamentos com fototerapia (Ioannides et al., 2020; Thandar et al., 2019).

1- Corticoterapia- Glicocorticoides

Os glicocorticoides são fármacos efetivos no tratamento de doenças inflamatórias e imunes. Seu efeito modulador dá -se na alteração da expressão de fatores de transcrição de genes vinculados à inflamação, alterando assim a imunidade. Deste modo, os efeitos resultantes são a redução das moléculas pró-inflamatórias, como as IL 2, IFN γ , TNF α , bem como moléculas de adesão como VCAM-1 e ICAM; inibição da enzima ciclooxigenase 2, aumento das anexinas 1 e 2, com consequente inibição da fosfolipase A2 seguida de redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico. Atuam também induzindo a síntese de proteínas anti inflamatórias como a lipocortina-1, além de proteínas com atuação sistêmica como as proteínas que provocam gliconeogênese (Thandar et al., 2019).

Estes fármacos, quando usados por longos períodos ou incorretamente, podem originar efeitos adversos locais e sistêmicos. Os efeitos adversos locais são mais comuns e incluem: sensação de queimadura e ardor da pele no início do tratamento, foliculites, atrofia cutânea, estrias, acne e rosácea. Quanto aos efeitos adversos sistêmicos são mais raros e resultam da absorção sistêmica do fármaco, entre eles estão: hiperglicemia, glaucoma e insuficiência adrenal (Thandar, et al., 2019).

Podem ser administrados pelas vias oral (VO), intramuscular (IM), intravenosa (IV), intra-articular (IA) e tópica (cutânea, inalatória ou como colírio).

2- Retinoides

Os retinoides são derivados da vitamina A, e vêm sendo utilizados com sucesso no tratamento do LP, sendo a acitretina e a isotretinoína os fármacos mais comumente usados. Os efeitos na proliferação, diferenciação, apoptose e renovação celular, além da imunomodulação, estão relacionados à regulação da expressão gênica, influenciando os

fatores de transcrição nuclear. Há ativação de alguns genes tais como supressores tumorais ou apoptóticos, como p53 e bax e codificação para produção de colágeno e fibronectina e inibição de outros. (Bagatin et al., 2020).

3- Inibidores de Calcineurina

Os inibidores da calcineurina, nos quais podemos citar o tacrolimus e pimecrolimus, vêm sendo discutidos como potenciais substitutos da corticoterapia devido aos efeitos colaterais dos corticosteroides em terapias de uso continuado. Suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias são atribuídas à inibição da proteína calcineurina fosfatase, que é conhecida por regular a produção de citocinas e a ativação de células T (Thandar et al., 2019).

4- Fototerapia

A fototerapia, ao longo dos anos, tem vindo a ser utilizada como tratamento em várias desordens inflamatórias mucocutâneas. Desta forma, é uma técnica que pode ser recomendada como método auxiliar de terapia no LP. Assim, diversos autores sugerem a utilização da terapia ultravioleta B (UVB), de banda estreita ou larga, Psoralen Plus ultravioleta A (PUVA), laser diodo e laser fracionado com dióxido de carbono (Thandar et al., 2019).

8.1) Abordagem terapêutica no LPC

O tratamento tem por objetivo acelerar o tempo de recuperação das lesões e o prurido. Na maior parte dos casos clássicos de LPC as lesões desaparecem de forma espontânea dentro de 1 a 2 anos. Os glicocorticoides tópicos de classe I (potência ultra-alta) como por exemplo o propionato de clobetasol, e classe II (alta potência), ex. dipropionato de betametasona, são o tratamento de escolha. Se não houver resposta ao tratamento tópico inicia-se a terapêutica sistêmica. Normalmente associam-se anti-histamínicos orais (Ioannides et al., 2020).

Segundo Thandar, 2019, a utilização de inibidores da calcineurina possui fortes evidências de seu uso no tratamento de LPO, no entanto não há ensaios com inibidores de calcineurina para LPC. Assim pode ser aconselhável o uso de inibidores de calcineurina tópicos em LPC em conjunto com esteroides tópicos e, assim, possivelmente reduzir a necessidade de uso tópico a longo prazo (Thandar et al., 2019).

Alguns estudos com os análogos da Vitamina D, nomeadamente calcipotriol, revelaram propriedades imunomoduladoras que afetam o crescimento celular. É recomendado a sua utilização em associação com a fototerapia para melhorar a eficácia do tratamento (Thandar et al., 2019).

1ª linha de tratamento- Corticosteroide tópico + retinoide

Se a lesão não responder a terapêutica tópica poderá ser associado corticoide sistémico por via oral ou intramuscular. Por vezes recorre-se a injeções de corticosteroides Intra lesionais na presença de lesões hipertróficas ou não responsivas (Ioannides et al., 2020).

Corticosteroides tópicos de média e alta potência		acetonido de triamcinolona, acetonido de fluocinolona, dipropionato de betametasona , propionato de clobetasol.
Corticosteroide lesional	Intra	Triamcinolona- 5-20mg/ml a cada 2 – 4 semanas
Corticoides sistémicos		Prednisolona VO 30–80 mg/dia por 4–6 semanas ou triamcinolona IM 40–80 mg a cada 6– 8 semanas
Retinoides		Acitretina ou isotretinoína 20–35 mg/dia

Quadro 9 - Abordagem terapêutica de LPC - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

2º Linha de tratamento – UVB+ inibidor da calcineurina + anti-inflamatório

UVB		Em banda estreita ou larga
Combinação de UV e acitretina		Combinação de UV e acitretina
Inibidor de calcineurina via tópica		- Tacrolimus ou pimecrolimus- 2x/dia por 1 ou 2 meses
Anti-inflamatório		Sulfassalazina- dose inicial de 1,5 g/dia, aumentar 0,5g/por semana até 3 g/dia por 4 a 16 semanas

Quadro 10 - Abordagem terapêutica de LPC - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

3ª linha de tratamento

Derivado da Vitamina D	Calcipotriol
Antibióticos	Trimetropin- sulfametoxazol Tetraciclina, doxiciclina
Antifúngico e antibacteriano	Metronidazol 250 mg 8/ 8 h for 12 semanas)
Antifúngico (terapia antifúngica, por vezes é necessárias em lesões por diagnosticar)	Itroconazol, terbinafina, griseofulvina
Imunossupressor	Micofenolato mofetil 2x/dia por 4 semanas, e então 1g 2x/dia por pelo menos 20 semanas Azatioprina
Outros	Talidomida, Sulfato de Hidroxicloroquina, Metrotexate, Ciclofosfamida, Adalimumab, Alitretinoína, heparina,

Quadro 11 - Abordagem terapêutica de LPC - 3ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

8.2) Abordagem terapêutica no LP ungueal

O objetivo do tratamento passa em prevenir ou minimizar o processo cicatricial, a fim de se evitar lesões irreversíveis. O LP ungueal possui difícil tratamento e alto índice de recorrência.

1ª Linha de tratamento

Corticosteroides sistêmico IM	Acetonido de triamcinolona 0,5 mg/kg por 30 dias
-------------------------------	--

	Prednisona 0,5mg/kg por 3 semanas
Corticosteroides sistémico VO	
Corticosteroide Intra lesional	Acetonido de triamcinolona 0,5 mg/unha por 30 dias

Quadro 12 - Abordagem terapêutica de Líquen Plano ungueal - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

Pode ser associado à terapêutica acima mencionada a utilização de corticosteroides tópicos em curativo oclusivo. Em alternativa à corticoterapia alguns fármacos têm sido sugeridos tais como: alitretinoína (30 mg/dia por 3-6 meses), fosfato de cloroquina (250mg 2x/dia por 3- 6 meses), ciclosporina (3mg/kg), acitretina, tacrolimus pomada 0,1% 2x/dia por 6 meses) e aplicação tópica de fluorouracil 5% (Ioannides et al., 2020).

8.3) Abordagem terapêutica no LPP

O objetivo do tratamento é o controlo do prurido, da sensação de queimadura e interromper o processo cicatricial. Se a doença for controlada nas fases iniciais as unidades foliculares podem ser preservadas (Mardones & Shapiro, 2017).

Os esteroides tópicos constituem-se na primeira escolha de tratamento. A utilização por via sistémica é sugerida em lesões de rápida progressão, que podem evoluir para severas cicatrizes. A utilização de ciclosporinas também estão recomendadas (Ioannides et al., 2020).

Segundo Ioannides et al., (2020), vários estudos foram publicados comparando a eficácia do sulfato de hidroxiclороquina (400mg/dia) com o metotrexato (15 mg/semana) apresentando o mesmo maior eficácia na terapêutica.

Mardones & Shapiro (2017), ressaltam a importância do diagnóstico e tratamento precoce em AFF. Nestes casos estão recomendados a associação de fármacos antiandrógeno inibidores da 5-alfaredutase (enzima que converte a testosterona em di-hidrotestosterona), como a finasterida. Dependendo do estágio da doença e relação com a alopecia androgenética, minoxidil tópico e corticosteroides Intra lesionais podem ser associados ao tratamento. Por vezes torna-se necessário a administração de um anti-histamínico para controlo do prurido.

1ª linha de tratamento

Corticosteroide de alta potência via tópica	Clobetasol 0,05%
Injeção de corticosteroide Intra lesional	Triamcinolona 5-20 mg/ml a cada 2-4 semanas
Corticosteroides sistêmico	Prednisona 30-80 mg/dia
Antimalárico	Sulfato de hidroxicloroquina 200-400mg/kg/ dia por 6 a 12 meses
Inibidores da calcineurina	Tacrolimus, Ciclosporina 3-10 mg/kg/dia
Anti metabólito	Metotrexate 15mg/semana por 6 meses

Quadro 13 - Abordagem terapêutica de LPP - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

2ª linha de tratamento- Retinoides+ antibióticos+ Micofenolato mofetil

Retinoide sistêmico, principalmente em casos hiperqueratose perifolicular	Acitretina – 25-30 mg/dia Isotretinoína- 0,5-1 mg/kg/dia
Antibióticos	Tetraciclina/ doxiciclina- 100mg/dia durante 1 mês
Anti-inflamatório	Talidomida- dose inicial de 100-300mg/dia
Anticorpo Monoclonal	Rituximab, Adalimumab

Quadro 14 - Abordagem terapêutica de LPP - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

8.4) Abordagem terapêutica em LP genital

O objetivo principal da terapêutica do LP genital é prevenir e limitar o processo cicatricial na forma erosiva. Quando da variante pápulo escamosa, se assintomática, não deve ser recomendado terapêutica, pois apresenta remissão espontânea (Ioannides et al., 2020).

1ª Linha de tratamento- Tratamento tópico- Corticosteroides + inibidores da Calcineurina

Corticosteroide tópico	Supositórios retais de acetato de hidrocortisona 25 mg (via vaginal) Clobetasol pomada 1g
Inibidor da Calcineurina	Tacrolimus, pimecrolimus
Outros	Anestésicos locais, baixa dose de antidepressivo tricíclico, anti-histamínicos sedativos.

Quadro 15 - Abordagem terapêutica de LP genital - 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

Na mulher com estenose vaginal e formação de sinéquia é aconselhado o uso de dilatares vaginais. Em homens não circuncidados, para se evitar a fimose, está indicada a retração do prepúcio. Em caso de fimose e aderências vaginais o tratamento cirúrgico é recomendado (Ioannides et al., 2020).

De acordo com Dubey, 2019, não existem até o momento, estudos suficientes que comprovem a eficácia da terapêutica sistêmica. De acordo com os dados disponíveis a administração VO de metotrexato, em baixa dosagem pode ser eficaz em pacientes com LP genital na forma erosiva.

8.5) Abordagem terapêutica no LP Ocular

O tratamento do LP ocular permanece um desafio, não havendo terapêutica definitiva que resulte em longo período de remissão. Os medicamentos de linha incluem corticosteroides tópicos e ciclosporina tópica, e não havendo boa resposta ao tratamento tópico está indicado a associação de terapêutica sistêmica com corticoides, ciclosporinas, azatioprina, micofenolato mofetil (Gontijo et al., 2018; Huang & Channa, 2015). A utilização de retinoides, dapsona, psoralen, radiação ultravioleta e drogas antimaláricas podem ser utilizadas como terapia complementar. Em casos mais graves poderá ser indicado o transplante de membrana amniótica (Huang & Channa, 2015).

8.6) Abordagem terapêutica LP no esôfago

O tratamento do LP no esôfago é complexo e passa por terapêutica sistêmica. Dentre os medicamentos indicados encontram-se os corticosteroides sistêmicos, ciclosporinas, tacrolimus, retinoides sistêmicos e rituximab. Alguns pacientes apresentam melhoras com a terapêutica sistêmica, no entanto por vezes é necessário a realização de várias dilatações endoscópicas, que para alguns autores, se o infiltrado inflamatório não estiver controlado pode levar a novas lesões e estenose pelo fenômeno de Koebner (Goñi Esarte et al., 2013).

8.7) Abordagem terapêutica no LPO

Os objetivos do tratamento do LPO passam por aliviar os sintomas e recuperação das lesões ulcerativas e atróficas. Nenhuma terapia, até o momento, é completamente eficaz devido sua natureza recalcitrante (Iancu et al., 2019). O tipo reticular, geralmente é assintomático, não sendo necessário tratamento e sim acompanhamento regular (Misra et al., 2020).

A primeira linha de tratamento é realizado preferencialmente com aplicação de corticoides tópicos potentes ou ultrapotentes tais como Propionato de clobetasol 0,05%, triamcinolona, betametasona, fluocinonida, fluticasona, dexametasona e prednisolona, em spray, pomada, suspensão oral, solução aquosa, aerossóis e usualmente em pasta adesiva (Orabase®)(Ioannides et al., 2020).

Muitos autores propõem a utilização de Corticoterapia tópica em Orabase®, (Iancu et al., 2019; Ioannides et al., 2020; Khera & Gupta, 2020) sendo o Clobetasol a primeira escolha. Sabe-se que a pomada de clobetasol é um medicamento licenciado, no entanto, misturá-lo com a pasta Orabase® e usá-lo na cavidade oral não é um uso licenciado na Europa. Até o momento não existem produtos esteroides do tipo Clobetasol licenciados para uso na cavidade oral. Esta forma de usar esteroides torna-se eficaz porque Orabase® ajuda na aderência do fármaco nesta área (Khera & Gupta, 2020).

1ª linha de tratamento de LPO- Corticosteroides tópicos + sistêmicos + Retinoides sistêmicos e tópicos + inibidores da calcineurina

Corticosteroides tópicos (várias formas)	Propionato de clobetasol 0,05%, triamcinolona, betametasona,
--	---

Intra lesional	fluocinonida, fluticasona, dexametasona e prednisolona . Acetonido de Triamcinolona, hidrocortizona, dexametazona e metilprednisolona em LPO ulcerativo
Corticosteroides sistêmicos (VO)	Metilprednisolona ou prednisona (30-80 mg/dia)
Retinoides tópicos	Isotretinoína (0,05-0,1%)
Retinoides sistêmicos	Acitretina (25-50 mg/dia inicialmente) seguido de Isotretinoína (0,5-1 mg/kg/dia)
Inibidores da calcineurina (VO)	Ciclosporina (3-10 mg/kg/dia)

Quadro 16 - Abordagem terapêutica de LPO- 1ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

2ª linha de tratamento

Inibidores da Calcineurina - tópica	Tacrolimus e pimecrolimus
Antimicrobiano	Sulfassalazina 2,5g/dia por 6 semanas
Antimalárico	Sulfato de hidroxicloroquina (200-400 mg/Dia durante 2 meses
	Micofenolato mofetil(1-3 g/ 2xdia por 4 semanas (1-3g/ 2xdia)
Análogo sintético da purina	Azatioprina 50 mg 2x/dia ou 1-2 mg/kg/dia por um período de 3 a 7 meses
Inibidores de TNF α	Adalimumab, etanercept

Quadro 17 - Abordagem terapêutica de LPO - 2ª linha de tratamento (Adaptado de Ioannides et al., 2020)

9) MALIGNIZAÇÃO NO LPO

De acordo com a OMS, o LPO é categorizado no grupo de doenças potencialmente malignas, com possível evolução carcinogénica das lesões (Asensi Anta et al., 2019; Idrees et al., 2020).

O primeiro caso de transformação maligna de LPO foi observado em 1910. Desde então, vários pesquisadores estudam o tema, que até o momento apresenta várias controvérsias (Tampa et al., 2018). A taxa de transformação maligna varia entre 1,1%-2% e parece haver um consenso quanto ao género feminino ser o mais afetado, sobretudo entre a 6ª e a 7ª década de vida (Aghbari et al., 2017).

Várias teorias foram desenvolvidas para explicar a sua possível malignização. Uma hipótese amplamente estabelecida é a produção de óxido nítrico por células inflamatórias dentro da lesão, que posteriormente reage com oxigénio para induzir a formação de compostos carcinogénicos. Outra possível fonte de mutação do DNA é a atividade da enzima ciclo-oxigenase 2 no infiltrado de células inflamatórias, aumentando a liberação de citocinas inflamatórias e metabólitos carcinogénicos. Muitos estudos apontam uma alta taxa de proliferação das células epiteliais basais dentro da lesão de LPO e foi demonstrado que essa taxa é maior em pacientes que mais tarde desenvolveram OSCC do que aqueles que não o fizeram (Aghbari et al., 2017).

Entretanto, até ao momento, não está claro se o LPO se constitui num fator de risco independente para transformação maligna. Numerosos estudos investigaram vários mecanismos envolvidos na carcinogénese, incluindo p53, e anormalidades citogenéticas. Nenhum dos dados mostram resultados convincentes ou consistentes do seu potencial pré-maligno (Müller, 2017).

Numa meta-análise, Aghbari et al., (2017), verificou uma maior incidência de transformação maligna de LPO quando associado a hábitos tabágicos, etílicos e pacientes HCV positivos; no entanto, essas associações devem ser interpretadas com cautela, e recomenda-se o seguimento regular destes pacientes. Outros estudos ressaltam também como fator de risco a infeção por HPV, principalmente os tipos 16 e 18 e a superinfeção por *Candida albicans* (Park et al., 2018).

Outra questão que suscita opiniões conflitantes é a utilização de terapêutica com agentes que induzem imunossupressão. Alguns autores consideram que essa terapia reprime a progressão da carcinogénese na medida em que inibe o desenvolvimento de microambientes de inflamação crónica (Mutafchieva et al., 2018). Por outro lado, estudos

indicam que a imunossupressão desencadeia um risco de aumento do potencial de malignidade. Becker et al.(2006), relataram um caso de diagnóstico de Carcinoma Escamoso da língua após um período de 3 anos de uso de pomada de tacrolimus 0,1% em pacientes com LPO.

Quanto ao tipo de LPO, é unânime que o tipo erosivo apresenta a maior frequência de evolução para OSCC, sendo as lesões na língua as que têm maior taxa de malignização (Chiang et al., 2018). Em média as lesões levam 5 anos para que se transformem num carcinoma estabelecido e ainda revelam que pacientes com OSCC desenvolvido em lesões de LPO preexistentes mostram uma taxa mais elevada de recorrência (Agha-Hosseini et al., 2016).

No entanto este tema ainda é controverso, principalmente devido à falta de uniformidade de critérios clínicos e histológicos para o diagnóstico de lesões de LPO, devido a variedade de características clínicas apresentadas, uma vez que podem variar consoante a forma e localização, estágio em que a doença se encontra e, pela terapêutica implementada (Asensi Anta et al., 2019; Cucu et al., 2020). Alguns autores acreditam que vários casos relatados na literatura de transformação maligna de lesões de LPO, vêm da atribuição de diagnóstico inicial equivocado, devido a características clínicas e histológicas comuns a outras patologias, sendo desafiador a distinção entre LPO e LLO (Cucu et al., 2020).

Idress et al., (2020) ressaltam que o comportamento potencialmente maligno do LPO não pode ser negligenciado, sendo necessário cautela com qualquer lesão oral com características liquenoides documentando adequadamente todas as associações clínicas e histopatológicas, e seguindo os critérios de diagnósticos mais atualizados.

Existem ainda relatos de casos de SCC emergindo de lesões de LPC hipertrófico, embora raro. Geralmente são carcinomas de células escamosas da pele bem diferenciados (Guillen-Climent et al., 2021). Malignização de lesões anogenitais e esofágicas crônicas também foram encontrados. Posto isso, úlceras e lesões persistentes devem ser submetidas a biópsia, particularmente quando resistente à terapia (Ioannides et al., 2020).

10) PERSPETIVAS FUTURAS

O manejo terapêutico do LP, com exceção da forma cutânea permanece um desafio, tendo sempre como primeira linha a utilização de corticosteroides associados a

retinoides, ciclosporinas, entre outros, conforme já descrito anteriormente, onde muitas das vezes não se alcançam os resultados desejados e apresentam uma série de efeitos secundários. Considerando a gravidade dos sintomas clínicos, a pesquisa por novas opções terapêuticas torna-se necessária.

Muitos autores consideram promissor o tratamento com anticorpos monoclonais em lesões recalcitrantes de LP. A produção ou liberação de TNF- α tem um papel regulador substancial na patogênese da doença. O uso de agentes biológicos inibidores do TNF- α foi descrito na literatura. O etanercept, o adalimumab e o alefacept foram considerados benéficos para LPO (Cheng et al., 2016; Ioannides et al., 2020). Estudos relatam a eficácia do adalimumab para LPC, LP mucoso (Ioannides et al., 2020) e LPP. O etanercept também foi relatado como eficaz no tratamento de LP ungueal (Ioannides et al., 2020). Outro fármaco citado na literatura é o rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido especificamente contra a proteína CD20 presente nos linfócitos B. É indicado no tratamento de LPP (Ioannides et al., 2020) e LP esofágico (Goñi Esarte et al., 2013). Os anticorpos monoclonais surgem como uma nova opção terapêutica para LP, porém com um alto custo.

Em alternativa a tratamentos farmacológicos, a terapia fotodinâmica (PDT), vem sendo estudada. A mesma consiste em efeitos fotobioquímicos e fotobiológicos mediados por um agente fotossensibilizador. Neste sentido, novos tratamentos utilizando PDT mediados por ácido 5-aminolevulínico (ALA) e azul de metileno (MB) vêm sendo avaliadas como novas propostas terapêuticas (Fan et al., 2015; Mostafa et al., 2017; Thandar et al., 2019).

Fan et al., (2015), avaliaram a terapia fotodinâmica mediada por ácido 5-aminolevulínico (ALA-PDT) em lesões de LPC e relataram que após o tratamento com 1 a 4 sessões obtiveram remissão completa da lesão em 71,43% dos casos, sem efeitos colaterais relevantes.

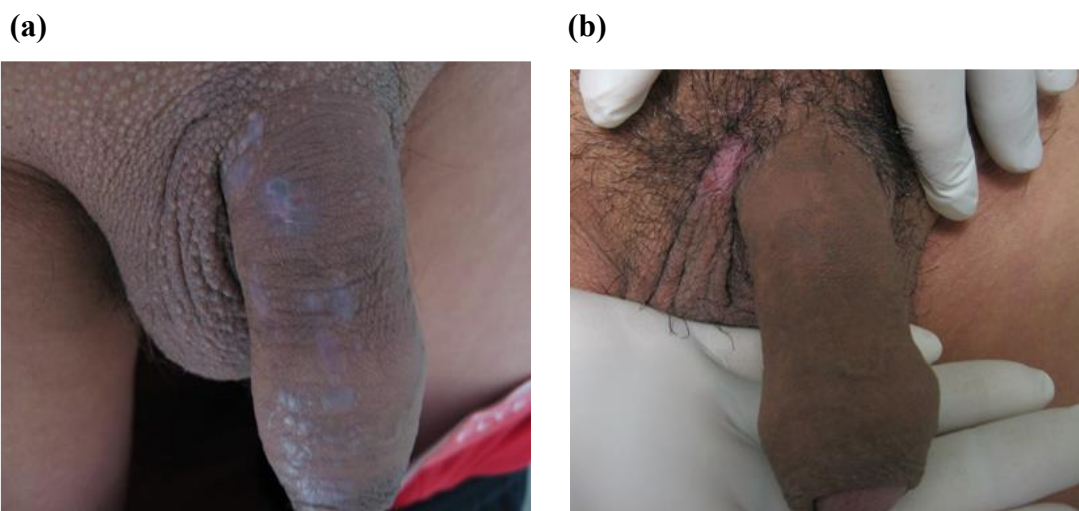


Figura 19 - LP localizado no pênis (a) antes de tratamento com ALA – PDT, (b) Seis meses de tratamento com ALA- PDT (Adaptado de Fan et al., 2015)

Mostafa et al (2017), compararam a terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno (MB-PDT) em pacientes com LPO erosivo com a aplicação de corticosteroides tópicos, e concluíram que esta terapêutica é mais eficaz na redução da dor e regressão das lesões. O MB-PDT constitui-se num tratamento seguro e não invasivo para pacientes com ou sem doença sistêmica. Além disso, não possui interação medicamentosa com nenhum fármaco sistêmico ou tópico. Pode ser usado como terapia adjuvante com corticosteroides tópicos para resultados melhores e mais rápidos.

Entretanto ambos os autores ressaltam a necessidade de mais estudos com ALA-PDT e MB-PDT com amostras maiores e períodos de acompanhamento maior para confirmar os resultados, mas ambos apresentam-se como opções terapêuticas favoráveis no LP (Fan et al., 2015; Mostafa et al., 2017).

Uma grande variedade de fluidos biológicos como sangue, saliva e tecido detetam vários perfis metabólicos em diferentes doenças, incluindo LP. A metabolômica é uma ferramenta promissora que permite a avaliação dos níveis de metabólitos endógenos e exógenos que incluem um grupo diverso de estruturas de baixo peso molecular. Metabólitos são os produtos intermediários de pequenas moléculas em reações metabólicas, e metabolômica refere-se à sua identificação e análise. (Patil & More, 2021).

Yang et al., (2020), analisaram o perfil metabolômico do sangue e urina em pacientes com LPO nas formas reticular e erosiva. A informação obtida em ambas as amostras refletem processos patológicos comuns em LPO erosivo e reticular, como processo de apoptose, lesão inflamatória, lesão por *stress* oxidativo, e distúrbio do

metabolismo de carboidratos. Entretanto, os metabólitos encontrados nesses processos eram diferentes nas amostras (Yang et al., 2020). Os autores sugerem que as mudanças no sistema sanguíneo de pacientes com LPO podem ser usadas para investigar a patogênese da doença e as suas possíveis associações com as alterações sistêmicas. Os resultados dos estudos fornecem alguns biomarcadores potenciais que podem ser utilizados para pesquisas sobre a terapêutica a ser implementada.

11) Prognóstico

LP tende a ter um curso benigno, no entanto a cronicidade pode induzir morbidades e comorbidades associadas a outras doenças. O grau de lesão varia consoante o epitélio que acomete podendo a persistência das mesmas levar a malignização.

III. CONCLUSÃO

LP é uma doença dermatológica crônica, autoimune com inúmeras variantes clínicas, sendo a expressão cutânea a que apresenta maior variabilidade das lesões. Verificou-se que alguns aspectos da doença são transversais a todas as variantes, entretanto é importante ressaltar que determinadas entidades possuem características particulares, como a remissão espontânea das lesões no LPC e o caráter recalcitrante das lesões LPO a corticoterapia tópica.

Os achados histológicos são característicos independentemente das variantes clínicas, no entanto não são específicos. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos e características histopatológicas, em alguns casos podem ser usados a DIF e a imunohistoquímica para confirmação do diagnóstico. Diagnósticos diferenciais do LP incluem diversas dermatoses, e no LPO incluem as LLO.

O tratamento das lesões do LP depende da localização e da gravidade das mesmas, tendo como objetivo a redução da sintomatologia e do tempo das manifestações clínicas. A terapêutica de primeira linha consiste em corticoterapia tópica, podendo ser associada a outros imunomoduladores. Em alguns casos, a condição requer terapia sistêmica.

Muitas controvérsias existem a cerca desta entidade, incluindo a exatidão da sua incidência, o potencial de malignização do LPO, bem como os fatores que contribuem para seu desenvolvimento.

A vigilância das lesões de LPO são especialmente importantes quando localizadas em áreas de maior risco para o desenvolvimento de OSCC, como o bordo lateral e superfície ventral da língua e assoalho da boca. As lesões hipertróficas de LPC também merecem vigilância devido a possibilidade de malignização.

O acompanhamento clínico dos pacientes deve ser realizado a longo prazo, para alcançar a remissão das lesões, o controle da doença e evitar complicações futuras.

Estudos futuros são necessários para clarificar a patogênese do LP e assim contribuir para opções terapêuticas mais eficazes.

Sendo fundamental o conhecimento científico por parte dos médicos-dentistas, esta revisão evidenciou o LP como uma doença sistêmica, caracterizando as suas

manifestações clínicas de forma a contribuir para um diagnóstico correto e precoce das lesões, e assim favorecer um melhor prognóstico e tratamento adequado.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Acay, R. R., Felizzola, C. R., Soares de Araújo, N., & Machado de Sousa, S. O. (2006). Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.09.012>
- Agha-Hosseini, F., Sheykhbahaei, N., & SadrZadeh-Afshar, M. S. (2016). Evaluation of potential risk factors that contribute to malignant transformation of oral lichen planus: A literature review. *Journal of Contemporary Dental Practice*. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1914>
- Aghbari, S. M. H., Abushouk, A. I., Attia, A., Elmaraezy, A., Menshawy, A., Ahmed, M. S., Elsaadany, B. A., & Ahmed, E. M. (2017). Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncology*. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.012>
- Ali, M. J., & Naik, M. N. (2018). Endoscopic features of lacrimal sac in a case of lichen planus. *International Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0476-8>
- Andrade, T. C. P. C., Martins, T. Y., Oliveira, A. M. N., Santiago, T. M., Soares, C. T., & Nakandakari, S. (2017). Líquen plano pilar: A importância do diagnóstico precoce. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.201791779>
- Arreaza, A. J., Rivera, H., & Correnti, M. (2014). Expression of COX-2 and bcl-2 in oral lichen planus lesions and lichenoid reactions. *Ecancermedicalscience*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2014.411>
- Asensi Anta, E., Sardañés Martínez, S., Izquierdo Gómez, K., Jané Salas, E., Estrugo Debesa, A., & López López, J. (2019). Factors associated with the malignization of oral lichen planus. Review of the literature. *Avances En Odontoestomatología*.
- Bagatin, E., Costa, C. S., Rocha, M. A. D. da, Picosse, F. R., Kamamoto, C. S. L., Pirmez, R., Ianhez, M., & Miot, H. A. (2020). Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.09.001>

- Becker, J. C., Houben, R., Vetter, C. S., & Bröcker, E. B. (2006). The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: A hypothesis creating case report. *BMC Cancer*. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-7>
- Blanco Carrion, A., Otero Rey, E., Peñamaría Mallón, M., & Diniz Freitas M. (2008, February). Diagnóstico del liquen plano oral. *Av Odontoestomatol Vol.24 No.1*.
- Borghì, A., Virgili, A., & Corazza, M. (2018). Dermoscopy of Inflammatory Genital Diseases: Practical Insights. *Dermatologic Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.05.013>
- Brewer, J. D., Ekdawi, N. S., Torgerson, R. R., Camilleri, M. J., Bruce, A. J., Rogers, R. S., Maguire, L. J., & Baratz, K. H. (2011). Lichen planus and cicatricial conjunctivitis: Disease course and response to therapy of 11 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03693.x>
- Burillo-Martínez, S., Tous-Romero, F., Rodríguez-Peralto, J. L., & Postigo-Llorente, C. (2017). Palmoplantar Lichen Planus: The Spectrum of Clinical Manifestations in a Single Patient. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.01.019>
- Calenic, B., Okamura, K., Yaegaki, K., Tovar, S., Tanaka, T., & Imai, T. (2014). Role of p53-mediated apoptotic pathway in oral lichen planus: Relationship among pro-apoptotic, anti-apoptotic, and keratinocytic markers. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2013.06.009>
- Carrozzo, M., Porter, S., Mercadante, V., & Fedele, S. (2019). Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontology 2000*. <https://doi.org/10.1111/prd.12260>
- Cassol-Spanemberg, J., Blanco-Carrión, A., Rodríguez-De Rivera-Campillo, M. E., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E., & López-López, J. (2019). Cutaneous, genital and oral lichen planus: A descriptive study of 274 patients. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.22656>
- Chang, H. C., Sung, C. W., & Lin, M. H. (2019). Association of circumcision status with

- genital lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. <https://doi.org/10.2340/00015555-3242>
- Cheng, H. M., Chuah, S. Y., Gan, E. Y., Jhingan, A., & Thng, S. T. G. (2018). A retrospective clinico-pathological study comparing lichen planus pigmentosus with ashy dermatosis. *Australasian Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ajd.12813>
- 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*. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.05.004>
- Chiang, C. P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y. P., Wu, Y. H., Lu, S. Y., & Sun, A. (2018). Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>
- Criscito, M. C., Brinster, N. K., Skopicki, D. L., Seidenberg, R., & Cohen, J. M. (2020). Blaschkoid lichen planus: Throwing a “curve” in the nomenclature of linear lichen planus. *JAAD Case Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.jder.2020.01.001>
- Cucu, C. I., Popa, L. G., Giurcăneanu, C., Cioran, V. S. I., Beiu, C., Negoită, S., & Mihai, M. M. (2020). Squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus – case report and literature review. *ORL.Ro*. <https://doi.org/10.26416/orl.48.3.2020.3748>
- Dash, K. C., Mahapatra, N., Bhuyan, L., Panda, A., Behura, S. S., & Mishra, P. (2020). An immunohistochemical study showing Ki-67 as an analytical marker in oral malignant and premalignant lesions. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_83_20
- Dubey, R., & Fischer, G. (2019). Vulvo-vaginal lichen planus: A focussed review for the clinician. *Australasian Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ajd.12875>
- Ebrahimi, M., Wahlin, Y. B., Coates, P. J., Wiik, A., Roos, G., & Nylander, K. (2007). Detection of antibodies against p63 and p73 isoforms in sera from patients diagnosed with oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00504.x>
- Fan, Z. X., Zhang, L. L., Wang, H. W., Wang, P. R., Huang, Z., & Wang, X. L. (2015).

- Treatment of cutaneous lichen planus with ALA-mediated topical photodynamic therapy. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. <https://doi.org/10.1142/S1793545815400040>
- Farah, C. S., Kordbacheh, F., John, K., Bennett, N., & Fox, S. A. (2018). Molecular classification of autofluorescence excision margins in oral potentially malignant disorders. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/odi.12818>
- Goel, S., Khurana, N., Marvah, A., & Gupta, S. (2015). Expression of cdk4 and p16 in Oral Lichen Planus. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*. <https://doi.org/10.5037/jomr.2015.6204>
- Gomez-Elizondo, D. E., Lopez-Martinez, M., Ruiz-Lozano, R. E., Valdez-Garcia, J. E., & Hernandez-Camarena, J. C. (2020). Corneal perforation associated with isolated ocular lichen planus: a case report. *European Journal of Ophthalmology*. <https://doi.org/10.1177/1120672120932089>
- Goñi Esarte, S., Arín Letamendía, A., Vila Costas, J. J., Jiménez Pérez, F. J., Ruiz-Clavijo García, D., Carrascosa Gil, J., & Almendral López, M. L. (2013). Rescate con rituximab en paciente con liquen plano esofágico refractario. *Gastroenterología y Hepatología*. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.07.004>
- Gontijo, L. M., Macellaro, M., Baeninger, L. G., Mançano, V. D. S., Vasconcellos, R. C., Oushiro, N. H., & Santos, F. B. C. dos. (2018). Líquen plano da conjuntiva ocular. *Revista de Medicina Da UFC*. <https://doi.org/10.20513/2447-6595.2018v58n3p78-80>
- Gorouhi, F., Davari, P., & Fazel, N. (2014). Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *The Scientific World Journal*. <https://doi.org/10.1155/2014/742826>
- Guarneri, F., Giuffrida, R., Bari, F. Di, Cannavò, S. P., & Benvenga, S. (2017). Thyroid autoimmunity and lichen. *Frontiers in Endocrinology*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00146>
- Guillen-Climent, S., Porcar Saura, S., Monteagudo, C., & Ramón Quiles, M. D. (2021). Líquen plano hipertrófico: importancia del seguimiento y de la correlación clinicopatológica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.020>

- Hardy, C., & Glass, J. (2019). Linear lichen planus in the setting of annual vaccination. *Military Medicine*. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy234>
- Hasan, S., Ahmed, S., Kiran, R., Panigrahi, R., Thachil, J., & Saeed, S. (2019). Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_749_19
- Honrubia-López, R., Manceñido-Marcos, N., Pajares-Villarroya, R., Muñoz-Fernández de Legaria, M., & Comas-Redondo, C. (2020). Lichen planus with esophageal involvement. *Revista de Gastroenterología de Mexico*. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.02.009>
- Huang, S., & Channa, P. (2015). Cicatricial keratoconjunctivitis associated with lichen planus. *GMS Ophthalmology Cases*. <https://doi.org/10.3205/oc000030>
- Hussein, M. R., Al-Badaiwy, Z. H., & Guirguis, M. N. (2004). Analysis of p53 and bcl-2 protein expression in the non-tumorigenic, pretumorigenic, and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions. *Journal of Cutaneous Pathology*. <https://doi.org/10.1111/j.0303-6987.2004.00244.x>
- Iancu, G. M., Mahu, L., & Rotaru, M. (2019). Lichen Planus: A Muco-Cutaneous, Nails and Scalp Disorder – Cases Report. *Acta Medica Transilvanica*. <https://doi.org/10.2478/amtsb-2019-0008>
- 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 and Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jop.12996>
- Ioannides, D., Vakirlis, E., Kemeny, L., Marinovic, B., Massone, C., Murphy, R., Nast, A., Ronnevig, J., Ruzicka, T., Cooper, S. M., Trüeb, R. M., Pujol Vallverdú, R. M., Wolf, R., & Neumann, M. (2020). European S1 guidelines on the management of lichen planus: a cooperation of the European Dermatology Forum with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. <https://doi.org/10.1111/jdv.16464>
- Jaime, T. J., Guaraldi, B. de M., Melo, R. F., Jeunon, T., & Lerer, C. (2011). Líquen plano hipertrófico disseminado: relevante resposta à acitretina Disseminated hypertrophic lichen planus: relevant response to acitretin. *Anais Brasileiros de Dermatologia*,

86(4).

- Javvadi, L. R., Parachuru, V. P. B., Milne, T. J., Seymour, G. J., & Rich, A. M. (2016). Regulatory T-cells and IL17A+ cells infiltrate oral lichen planus lesions. *Pathology*. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.06.002>
- Kaur, H., Nikam, B. P., Jamale, V. P., & Kale, M. S. (2020). Lichen Planus Severity Index: A new, valid scoring system to assess the severity of cutaneous lichen planus. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_650_17
- Kharghoria, G., Grover, C., Bhattacharya, S. N., & Sharma, S. (2021). Histopathological evaluation of nail lichen planus: A cross-sectional study. *Journal of Cutaneous Pathology*. <https://doi.org/10.1111/cup.13783>
- Khera, S., & Gupta, S. (2020). Role of Steroids in Oral Mucosal Lesions: A Review. *Acta Scientific Dental Sciencs*. <https://doi.org/10.31080/asds.2020.04.0797>
- Landau, D. C., Roca, P., Valente, E., Mainardi, C. M., Kurpis, M., & Lascano, A. R. (2018). Liquen plano hipertrófico. A propósito de un caso. *Revista Argentina de Dermatología*. https://doi.org/10.5209/rev_ricp.2015.v9.n2.49018
- Larsen, K. R., Johansen, J. D., Reibel, J., Zachariae, C., Rosing, K., & Pedersen, A. M. L. (2017). Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health*. <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0393-2>
- Lauffer, F., Jargosch, M., Krause, L., Garzorz-Stark, N., Franz, R., Roenneberg, S., Böhner, A., Mueller, N. S., Theis, F. J., Schmidt-Weber, C. B., Biedermann, T., Eyerich, S., & Eyerich, K. (2018). Type I Immune Response Induces Keratinocyte Necroptosis and Is Associated with Interface Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.034>
- Lehman, J. S., Tollefson, M. M., & Gibson, L. E. (2009). Lichen planus. *International Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x>
- Leyva-Huerta, E. R., Ledesma-Montes, C., Rojo-Botello, R. E., & Vega-Memije, E. (2012). P53 and bcl-2 immunexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.18013>

- Lodi, G., Pellicano, R., & Carrozzo, M. (2010). Hepatitis C virus infection and lichen planus: A systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases*. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01670.x>
- Lorenzi, C., André, R., Vuilleumier, A., Kaya, G., & Abosaleh, M. (2020). Bullous lichen planus and anti-programmed cell death-1 therapy: Case report and literature review. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.07.008>
- Ma, J., Zhang, J., Zhang, Y., Lv, T., & Liu, J. (2016). The magnitude of the association between human papillomavirus and oral lichen planus: A meta-analysis. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161339>
- Makhecha, M., Singh, T., Malladi, N., & Rambhia, K. (2020). Dermoscopic features of various stages of lichen planus. In *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_931_18
- Mardones, F., & Shapiro, J. (2017). Lichen planopilaris in a Latin American (Chilean) population: demographics, clinical profile and treatment experience. *Clinical and Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ced.13203>
- Medeiros, C. B. da R., Nunes, B. V., Silva, A. T. O. da, Franco, A. V. de M., Peixoto, F. B., Dos Santos, V. de C. B., & Ferreira, S. M. S. (2019). Líquen plano oral bolhoso: relato de experiência. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. <https://doi.org/10.25248/reas.e1328.2019>
- Mendiratta, V., Sanke, S., & Chander, R. (2019). Lichen planus pigmentosus: A clinico-etiological study. *Indian Dermatology Online Journal*. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_253_18
- Mi, L., Zhang, H., Zhang, D., & Zhang, M. (2019). Lichen planus with multiple system involvement including the mouth, vagina, urethra, and scalp: A case report. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198823>
- Misra, S., Baskaran, P., & Maragathavalli, G. (2020). Ulcerated oral lichen planus of the lower lip, common disease with the uncommon presentation: A case series. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_19_20
- Mohebbi, M., Mirghorbani, M., Banafshe Afshan, A., & Towfighi, M. (2019). Lichen

- Planus in Ocular Surface: Major Presentations and Treatments. *Ocular Immunology and Inflammation*. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1485955>
- Montebugnoli, L., Gissi, D. B., Scapoli, L., Palmieri, A., Morandi, L., Manelli, I., & Foschini, M. P. (2014). P16INK4 Expression is not associated with human papillomavirus in oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.09.004>
- Mostafa, D., Moussa, E., & Alnouaem, M. (2017). Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.014>
- Müller, S. (2017). Oral lichenoid lesions: Distinguishing the benign from the deadly. *Modern Pathology*. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.121>
- Mutafchieva, M. Z., Draganova-Filipova, M. N., Zagorchev, P. I., & Tomov, G. T. (2018). Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia medica*. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0017>
- Nafarzadeh, S., Jafari, S., & Bijani, A. (2013). Assessment of bax and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*.
- Nassiri, A., Aqil, N., & Elloudi, S. (2019). Annular lichen planus: clinical and dermoscopic features. *Our Dermatology Online*. <https://doi.org/10.7241/ourd.20194.27>
- Nogueira, P. A., Carneiro, S., & Ramos-e-Silva, M. (2015). Oral lichen planus: An update on its pathogenesis. *International Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ijd.12918>
- Nosratzahi, T. (2018). Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.5.1161>
- Oliveira, J. P., & Azulay-Abulafia, L. (2014). Líquen plano esofágico. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. <https://doi.org/10.12957/rhupe.2014.12246>
- Osipoff, A., Carpenter, M. D., Noll, J. L., Valdez, J. A., Gormsen, M., & Brennan, M. T. (2020). Predictors of symptomatic oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine,*

- Oral Pathology and Oral Radiology*. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.12.019>
- Park, S. Y., Lee, H. J., Kim, S. H., Kim, S. B., Choi, Y. H., Kim, Y. K., & Yun, P. Y. (2018). Factors affecting treatment outcomes in patients with oral lichen planus lesions: A retrospective study of 113 cases. *Journal of Periodontal and Implant Science*. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.4.213>
- Pastore, L., Fiorella, M. L., Fiorella, R., & Muzio, L. Lo. (2008). Multiple masses on the tongue of a patient with generalized mucocutaneous lesions. *PLoS Medicine*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050212>
- Patil, D. J., & More, C. B. (2021). Salivary metabolomics – A diagnostic and biologic signature for oral cancer. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2021.02.003>
- Peng, H., Wang, Y., Shen, L., & Zhou, G. (2020). Reflectance confocal microscopy characteristics of oral lichen planus: An analysis of 47 cases in a Chinese cohort. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9134>
- Pereda Rojas, M. E., González Cardona, Y., & Torres Herrera, L. W. (2016). Actualización sobre liquen plano bucal TT - Oral Lichen Planus Update. *CCH, Correo Cient. Holguín*.
- Place, D. E., & Kanneganti, T. D. (2020). The innate immune system and cell death in autoinflammatory and autoimmune disease. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 67). <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.013>
- Poon, F., De Cruz, R., & Hall, A. (2017). Acitretin in erosive penile lichen planus. *Australasian Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ajd.12506>
- Rampal, R., Gupta, S. K., Sood, N., Rampal, A., Karkara, S., & Kaur, J. (2020). Clinical and histopathological spectrum of lichen planus. *JPAD-Journal of Pakistan Association of Dermatologists*.
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2003). *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations* (Saunders (Ed.); 4th ed.).
- Robledo-Sierra, J., & Van Der Waal, I. (2018). How general dentists could manage a patient with oral lichen planus. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*. <https://doi.org/10.4317/medoral.22368>

- Robles-Méndez, J. C., Rizo-Frías, P., Herz-Ruelas, M. E., Pandya, A. G., & Ocampo Candiani, J. (2018). Lichen planus pigmentosus and its variants: review and update. *International Journal of Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ijd.13806>
- Rocha, M., Lins, L., & Cattony, A. (2018). Associação entre líquen plano e o vírus da hepatite C: Um estudo de metanálise. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2018.06.220>
- Roopashree, M. R., Gondhalekar, R. V., Shashikanth, M. C., George, J., Thippeswamy, S. H., & Shukla, A. (2010). Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00946.x>
- Sankar, V., & Noujeim, M. (2017). Oral Manifestations of Autoimmune and Connective Tissue Disorders. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.004>
- Sardana, K., & Gupta, A. (2020). A recalcitrant case of ulcerative lichen planus responsive to leflunomide. *Clinical and Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ced.14069>
- Sathya Shah, J., & Navin Prajapati, M. (2017). Various faces of lichen planus Various Faces of Lichen Planus: A Clinical Study. *NJIRM*, 8(1).
- Scott Beeler, J., Marshall, C. B., Gonzalez-Ericsson, P. I., Shaver, T. M., Santos Guasch, G. L., Lea, S. T., Johnson, K. N., Jin, H., Venters, B. J., Sanders, M. E., & Pietenpol, J. A. (2019). P73 regulates epidermal wound healing and induced keratinocyte programming. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218458>
- Shao, S., Tsoi, L. C., Sarkar, M. K., Xing, X., Xue, K., Uppala, R., Berthier, C. C., Zeng, C., Patrick, M., Billi, A. C., Fullmer, J., Beamer, M. A., Perez-White, B., Getsios, S., Schuler, A., Voorhees, J. J., Choi, S., Harms, P., Kahlenberg, J. M., & Gudjonsson, J. E. (2019). IFN- γ enhances cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes via JAK2/STAT1 in lichen planus. *Science Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav7561>
- Shen, Z., Gao, X., Ma, L., Zhou, Z., Shen, X., & Liu, W. (2014). Expression of Foxp3 and interleukin-17 in lichen planus lesions with emphasis on difference in oral and cutaneous variants. *Archives of Dermatological Research*.

- <https://doi.org/10.1007/s00403-013-1429-3>
- 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*. <https://doi.org/10.1155/2018/1959506>
- Thandar, Y., Maharajh, R., Haffejee, F., & Mosam, A. (2019). Treatment of cutaneous lichen planus (Part 1): A review of topical therapies and phototherapy. *Cogent Medicine*. <https://doi.org/10.1080/2331205x.2019.1582467>
- Thorne, J. E., Jabs, D. A., Nikolskaia, O. V., Mimouni, D., Anhalt, G. J., & Nousari, H. C. (2003). Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: Characterization of five cases. *American Journal of Ophthalmology*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(03\)00147-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00147-8)
- Tziotzios, C., Brier, T., Lee, J. Y. W., Saito, R., Hsu, C. K., Bhargava, K., Stefanato, C. M., Fenton, D. A., & McGrath, J. A. (2018). Lichen planus and lichenoid dermatoses: Conventional and emerging therapeutic strategies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.013>
- Villanueva-Sánchez, F G, Escalante-Macías, L. H., Zambrano-Galván, G., Cuevas-González, J. C., & Maya-García, I. A. (2018). Oral lichen planus. Case report and literature review . *Revista Alergia Mexico*.
- Wagner, G., Rose, C., & Sachse, M. M. (2013). Clinical variants of lichen planus. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. <https://doi.org/10.1111/ddg.12031>
- Yang, X. yan, Li, X. zhao, & Zhang, S. nan. (2020). Urinary metabolomic signatures in reticular oral lichen planus. *Heliyon*. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04041>
- Zargarán, M., Jamshidi, S., Eshghyar, N., & Moghimbeigi, A. (2013). Suitability/unsuitability of cell proliferation as an indicator of malignant potential in oral lichen planus: An immunohistochemical study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6979>
- Zhou, S. Y., Zhang, C., Shu, W. J., Chong, L. Y., He, J., Xu, Z., & Pan, H. F. (2021). Emerging roles of coronavirus in autoimmune diseases. In *Archives of Medical Research*. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.012>

V. ANEXOS

Imagens de Líquen Plano



Anexo 1- LPO erosivo. Cedido por Prof. Doutor José Silva Marques

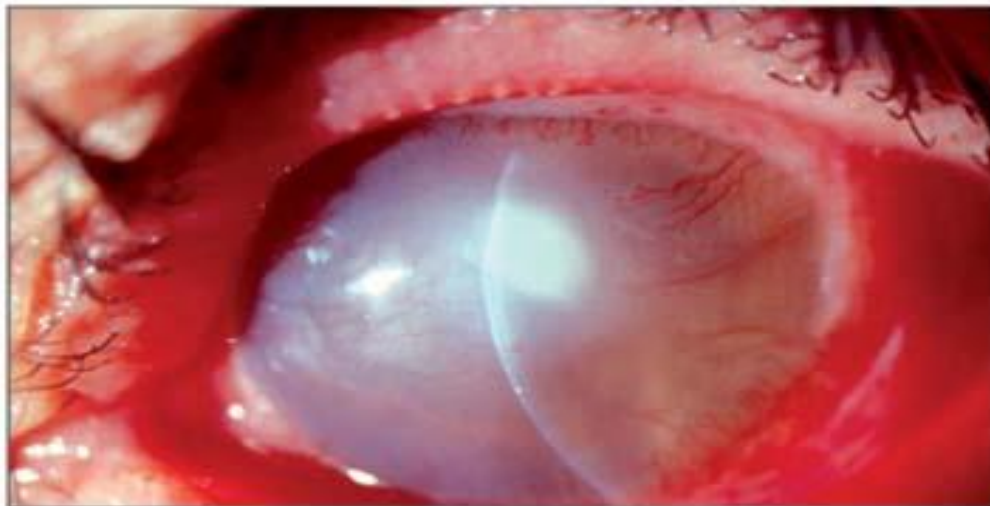


Anexo 2- Líquen Plano Genital erosivo (Adaptado de Pastore et al., 2008)

LÍQUEN PLANO: UMA DOENÇA DERMATOLÓGICA



Anexo 3- Líquen Plano Cutâneo Hipertrófico (Adaptado de Jaime et al., 2011)



Anexo 4- Líquen Plano Ocular (Adaptado de Diniz et al., 2008)



Anexo 5- Líquen Plano Genital (Adaptado de Gorouhi et al., 2014)



Anexo 6 - Líquen Plano Ungueal (Adaptado de Gorouhi et al, 2014)