



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ELEN MARIANE DAL BOSCO

TERAPIAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN
PLANO ORAL:
UMA REVISÃO DE LITERATURA

Londrina
2015

ELEN MARIANE DAL BOSCO

**TERAPIAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN
PLANO ORAL:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião(ã)-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Wagner José Silva Ursi
Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Carrilho Neto

Londrina
2015

ELEN MARIANE DAL BOSCO

**TERAPIAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO
ORAL:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião(ã)-Dentista.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr.
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Componente da Banca
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, ____ de _____ de ____.

Dedico este trabalho aos meus pais Mário e Rozeli que investiram no meu sonho todo seu tempo, dinheiro e esperança.

AGRADECIMENTOS

Querido Pai: o Senhor me olhou incansavelmente com Seus olhos amorosos, sentiu em Seu imenso coração cada dor, medo, agústia e suportou por mim e para mim tudo que julguei insuportável. Por muitas vezes me perdoou, e desse amor eu não esqueço. Gratidão de todo o meu coração.

À minha mãe e meu pai, que assumiram um sonho que nem era deles, e lutaram todo santo dia pra que isso tudo fosse real, confortável e leve. Levaram todo meu peso nas costas e ainda me consolaram quando achei que estava tudo duro demais. Meu diploma deveria sair com seus nomes. À vocês, todo e qualquer crédito.

Ao meu noivo que me transmitiu tanta segurança que por vezes eu podia jurar que ele estava mesmo ali. Que me foi companheiro, marceneiro, eletricitista, cozinheiro, psicólogo, massagista, motorista, encanador, conselheiro e o mais importante: merecedor de toda minha paixão.

Para minha família que acreditou que sou capaz muito mais do que eu mesma em toda e qualquer circunstância e deu todo suporte como nenhuma outra daria. Vocês são meu grande, confiável e forte alicerce.

Às minhas amigas da Universidade (minha pequena família Londrinense): me deram as mãos e juntas aguentamos a onda de cada dia quebrar bem no meio da nossa cara... E ainda saímos gargalhando.

“Em tudo, dai graças, porque esta é a vontade de Deus em Cristo Jesus para convosco” – 1 Tessalonicenses 5:18”

DAL BOSCO, Elen Mariane. **TERAPIAS ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** 2015. 33 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

RESUMO

O Líquen Plano é uma desordem do epitélio estratificado, relativamente comum, que acomete as mucosas, particularmente oral e genital. É uma doença mediada por linfócitos T, que predomina em mulheres de meia idade. Em boca, apresenta-se normalmente como estrias brancas bilaterais em mucosa jugal, denominada forma reticular. Porém, as formas atrófica e erosiva são mais significativas, já que apresentam lesões sintomáticas. Por tratar-se de uma doença de etiopatogenia complexa e causa desconhecida, e por conseguinte insanável, o Líquen Plano Oral (LPO) é tratado com agentes anti-inflamatórios e corticosteroides tópicos, que buscam atenuar sinais e sintomas. A maior parte dos pacientes se beneficia de modo evidente e definitivo, mas uma parcela não responde bem a este tratamento. Tendo em vista isso, novas terapias alternativas estão disponíveis para estes indivíduos. A presente revisão tem por objetivo relacionar trabalhos que mencionem estas novas terapias, descrevendo-as e comparando-as.

Palavras-chave: Líquen Plano Oral. Imunossuppressores. Corticosteróides. Laser de Baixa Potência.

DAL BOSCO, Elen Mariane. **ALTERNATIVE THERAPIES IN THE TREATMENT OF ORAL LICHEN PLANUS: A REVIEW**. 2015. 33 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

ABSTRACT

The Lichen Planus is a disorder of the stratified epithelium, relatively common, affecting mucous membranes, particularly oral and genital. It is a disease mediated by T lymphocytes, which predominates in middle-aged women. In the mouth, it presents typically as bilateral white striations in the jugal mucosa, called reticular form. However, the erosive and atrophic forms are more significant, since they have symptomatic lesions. Because it is a disease of complex etiology and unknown cause, and therefore incurable, Oral Lichen Planus (OLP) is treated with anti-inflammatory agents and topical corticosteroids, seeking to mitigate signs and symptoms. Most patients benefit from clear and definite way, but a portion does not respond well to this treatment. In view of this, new alternative therapies are available for these individuals. This review aims to find studies that mention these new therapies, describing and comparing them.

Key words: Oral Lichen Planus. Low Power Laser. Immunosuppressive Agents. Corticosteroids

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AV	Aloe Vera
FEC	Fotoferece Extracorpórea
LP	Líquen Plano
LPB	Fototerapia com Laser de Baixa Potência
LPO	Líquen Plano Oral
TA	Triancinolona Acetonida
VAS	Escala Analógica Visual (Índice OHIP-49/ Oral Health Impact Profile)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	13
3	MATERIAIS E MÉTODOS	14
4	REVISÃO DE LITERATURA	15
5	DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	27
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1 INTRODUÇÃO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica de envolvimento mucocutâneo, que se manifesta pela inflamação crônica de pele e mucosas. Foi primeiramente descrita pelo médico inglês Erasmus Wilson em 1869, que sugeriu *que a doença* poderia ser decorrente de “tensões nervosas”. Louis-Frédéric Wickham, em 1895, acrescentou à descrição da lesão “stries et punctuations grisatres” (estrias e pontos acinzentados), denominados, posteriormente, estrias de Wickham.

Hoje, é unânime entre os autores que a etiologia do Líquen Plano é desconhecida e predisposta pelo estresse, mas é relacionada com a mediação de um mecanismo imunopatológico por linfócitos T (SHAFER, 1987; THORNHILL, 2011; TOMMASI, 2002; LANGLAIS & MILLER, 2002; NEVILLE & DAMM, 2004). Alguns destes sugerem que a maioria das células ativadas no infiltrado inflamatório são as CD8. As mesmas, junto ao aumento da produção de citocinas (IL-1, IL-8, IL-10, IL-12), estimulam a expressão de moléculas de adesão intracelulares (ICAM-1). Isto, leva à apresentação de antígenos do complexo de histocompatibilidade pelos queratinócitos, alterando a resposta imune e resultando em sua apoptose na camada basal. A relação com fatores psicológicos varia conforme os autores, havendo controvérsias se alterações como depressão ou ansiedade estão envolvidas na patogenia ou são apenas consequências da presença de lesões dolorosas.

Ela é relativamente comum e afeta predominantemente mulheres de meia idade, mas tem sido relatada em todas as faixas etárias. Estima-se que 1% da população pode ter líquen plano cutâneo, sendo que a prevalência bucal está entre 0,1% e de 2,2% (NEVILLE & DAMM, 2004). Portanto, as lesões orais são frequentes e reconhecidas pela distribuição bilateral e simétrica na mucosa bucal. Em boca (Líquen Plano Oral - LPO), ele é observado principalmente na mucosa jugal, língua e gengiva, porém pode ocorrer em qualquer região anatômica (OLIVERAS, 2012 apud SCIUBBA, 2011).

O líquen plano se apresenta em várias formas: reticular, papular, placa, atrófico, erosivo e bolhoso. Alguns autores, no entanto, classificam-no em três tipos principais: reticular, atrófico e erosivo; sendo que a forma reticular é mais comum e

normalmente assintomática. Em contraste, as formas atrófica e erosiva apresentam áreas eritematosas e ulceradas, por vezes até pruriginosas, levando à sintomas que vão desde sensação de queimação, até sensações dolorosas graves. O diagnóstico é clínico e histopatológico, sendo que um exame anatomopatológico seguido de biópsia são os exames necessários para confirmar os achados clínicos e diferenciá-lo de outras patologias. A história médica detalhada concomitante à observação dos sinais e sintomas são, normalmente, suficientes para estabelecer o diagnóstico do líquen plano reticular. Porém, sua forma erosiva pode requerer uma ferramenta de diagnóstico diferencial (ISMAIL, KUMAR & ZAIN, 2007).

Os achados histopatológicos usuais do LPO são: liquefação da camada basal, acompanhada por intenso infiltrado linfocitário disposto em faixa, imediatamente subjacente ao epitélio; presença de numerosos corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo (corpos de Civatte); cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, mais frequentemente, em forma de "dente de serra"; variações da espessura da camada espinhosa e graus variáveis de orto ou paraqueratose. O diagnóstico laboratorial permite excluir condições de displasia e malignidade (NEVILLE & DAMM, 2004; EDWARDS & KELSCH, 2002; SCIUBBA, 2011).

O diagnóstico diferencial inclui reações liquenoides a drogas ou materiais dentários, leucoplasia, lúpus eritematoso, estomatite crônica ulcerativa e doença do enxerto versus hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. Já que a doença apresenta características típicas, porém não específicas, análises complementares podem ser necessárias para estabelecer um diagnóstico. Estas análises podem ser feitas com base no exame da imunofluorescência direta, que irá verificar a presença de depósitos de IgM, IgA e C3 nos corpos citoides subepiteliais. (CANTO et al, 2010; SAMPAIO & RIVITTI, 2007).

Já que não há cura, os objetivos principais da terapia atual do líquen plano oral são o controle dos sintomas dolorosos e a resolução das lesões, assim como, se possível, reduzir o risco de sua transformação maligna. Em geral, é um distúrbio muito implacável, apesar de existirem vários tipos de tratamento. Segundo Regezi & Sciubba, "os corticoesteróides são os medicamentos de escolha no tratamento do líquen plano, o que se deve a sua capacidade de modular a resposta inflamatória e imunológica". O Propionato de Clobetasol representa um corticosteroide de uso tópico de alta potência e que parece ser o mais efetivo, com índice de 56-75% de

remissão completa das lesões (PARASHAR, 2011; ANURADHA et al., 2008; SCULLY E CAROZZO, 2008).

A adição de antifúngicos ao tratamento potencializa os resultados clínicos. Tal fato aparentemente é consequência da eliminação do crescimento secundário da *Candida albicans*. Os antifúngicos também previnem o crescimento associado ao uso de corticosteróides. A psicoterapia tem sido citada na literatura como opção terapêutica complementar (ISMAIL, KUMAR & ZAIN, 2007; PARASHAR, 2011).

Outros medicamentos têm sido utilizados com excelentes resultados no tratamento do líquen plano destacando-se os agentes imunossupressores, embora teoricamente tais medicamentos possam aumentar a possibilidade de transformação maligna, pois, além de atuarem sobre o sistema imunológico, agem diretamente sobre as células (SOUSA e ROSA, 2005; REGEZI & SCIUBBA, 2000).

Mesmo assim, novas substâncias vêm sendo pesquisadas e tendo sua efetividade testada. Medicações que buscam menores efeitos colaterais e além de alta resolutividade da sintomatologia. Aloe vera tópica e pimecrolimus tópica são as mais promissoras das novas modalidades de tratamento. Outras modalidades interessantes são talidomida tópica e amlexanox aplicada. No entanto, a avaliação cuidadosa entre os riscos e os benefícios destes medicamentos é crucial e ensaios bem conduzidos precisam confirmar os resultados encorajadores acima (THONGPRASOM et al., 2013).

2 OBJETIVO

Este trabalho consiste em uma análise bibliográfica pormenorizada e direcionada, tendo como objetivo localizar, analisar, sintetizar e interpretar o estado atual dos conhecimentos sobre o tratamento do líquen plano oral, assim como as suas lacunas e contribuir por meio de investigação com o desenvolvimento do conhecimento sobre o tema. Além disso, comparar a efetividade dos diferentes tratamentos disponíveis na eliminação ou atenuação da sintomatologia da doença.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os artigos foram selecionados a partir da procura nos periódicos MEDLINE, BIREME e CAPES UEL no período de Fevereiro de 2015 até a data de submissão deste trabalho. Tais artigos deveriam fazer uso de alguma forma/substância sistêmica ou tópica, para o tratamento do LPO. Os estudos poderiam ser publicados em qualquer língua e serem de natureza comparativa e/ou relatando resultados de uma substância utilizada na terapia da patologia, porém, limitados a estudos realizados em humanos. Os pacientes deveriam ter diagnóstico clínico e histopatológico confirmados para LPO. Foram excluídos estudos que não apresentassem resultados consistentes e relevantes ou com insuficiência de informações.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Os mais habitualmente agentes empregados no tratamento do líquen plano oral são os corticosteroides. No entanto, independente da via de administração e do princípio ativo do fármaco utilizado, há pacientes que podem necessitar de nova abordagem terapêutica. Dentre estes, estão sujeitos não responsivos ao tratamento usual, aqueles que apresentam recidiva de sinais e sintomas, os intolerantes aos efeitos secundários das drogas, até os que optam por tratamentos menos invasivos e/ou naturais. Tendo em vista isso, pesquisadores investem em formas alternativas de tratamento que buscam alcançar esses indivíduos. Em meio a tantas medidas inovadoras da indústria farmacológica, estudos procuram testar a efetividade dos medicamentos e até compará-los.

CHOONHAKARN et al. (British Journal of Dermatology, 2008) compararam a eficácia de um gel de Aloe Vera (AV), por meio de um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo, no tratamento tópico do LPO. 54 pacientes (34 mulheres e 20 homens) de pelo menos 18 anos, foram divididos aleatoriamente em dois grupos. A randomização foi realizada usando uma tabela simples de números aleatórios. A dor foi marcada por Escala Analógica Visual (VAS) que varia de 0 (nenhuma dor) a 10 (dor intensa) e os dados clínicos foram pontuados de acordo com os critérios utilizados por Thongprasom et al.

O primeiro grupo de pacientes recebeu gel de AV (70% AV, sorbitol, sorbato de potássio, metabissulfito de sódio e hidroxietilcelulose), enquanto que o segundo grupo dos pacientes receberam placebo (o gel placebo continha os mesmos veículos exceto extrato de AV). Os pacientes eram instruídos a aplicar a medicação duas vezes ao dia e foram proibidos de utilizar qualquer emoliente durante as aplicações da medicação do estudo. Cada paciente foi examinado no início de tratamento, e, em seguida, depois de 2, 4, 6 e 8 semanas de terapia. 22 dos 27 pacientes tratado com AV (81%) tiveram uma boa resposta após 8 semanas de tratamento, enquanto um dos 27 pacientes tratados com placebo (4%) apresentaram uma resposta similar. Além disso, dois pacientes tratados com AV (7%) tiveram uma remissão clínica completa. A dor desapareceu em nove pacientes tratados com AV (33%) e em um tratado com placebo (4%). A sintomatologia melhorou em pelo menos 50% em 17 pacientes tratados com AV (63%) e em dois tratada com placebo (7%). Não foram encontrados efeitos secundários graves.

O gel de AV foi considerado um tratamento seguro e eficaz para LPO.

SALAZAR-SÁNCHEZ et al. (Journal of Oral Pathology & Medicine, 2010) analisaram o efeito terapêutico, no que diz respeito ao alívio sintomático, da aplicação tópica de Aloe Vera (AV) comparado com placebo, por meio de um estudo duplo cego-randomizado. Participaram um total de 64 pacientes, que não poderiam ter recebido nenhum tipo de tratamento há pelo menos 2 semanas. Para avaliação dos resultados, os pesquisadores utilizaram uma Escala Analógica Visual (VAS) para que os pacientes pudessem relatar o impacto sobre sua saúde. A localização das lesões foi registada, com aplicação dos critérios clínicos da escala desenvolvida por Thongprasom et al.

A dose de AV utilizada foi de 0,4 ml à concentração de 70%, três vezes ao dia, mantendo o produto por um minuto dentro da cavidade oral. Dos 64 pacientes randomizados, 55 completaram 12 semanas de tratamento (31 no grupo AV e 24 do grupo de placebo). Como resultado, trouxe que a remissão completa da dor foi encontrada em 31,2% dos casos avaliados após seis semanas e em 61% dos casos após 12 semanas. O escore clínico melhorou em ambos os grupos, e, embora as pontuações fossem melhores no grupo AV, não houve diferenças significativas entre os dois. Concluíram que a aplicação tópica de AV contribui significativamente em relação à qualidade de vida dos pacientes com líquen plano oral. Não foram observados efeitos adversos em nenhum dos grupos.

Analisando a eficácia deste tratamento de uma forma diferente, MANSOURIAN et al (The American Journal of the Medical Sciences, 2011) compararam bochechos de AV com aplicação tópica de Triancinolona Acetonida (TA) a 0,1%. O método foi um ensaio clínico, duplo-cego e randomizado, que contou com a participação de 46 sujeitos, entre 33 e 75 anos, que não poderiam ter se submetido a qualquer tratamento imunossupressor há pelo menos quatro semanas. Os indivíduos foram distribuídos aleatoriamente entre dois grupos, que receberiam solução antisséptica de AV ou creme TA em embalagens idênticas. Os pacientes do grupo AV deveriam lavar a boca com duas colheres da solução, por dois minutos, quatro vezes ao dia e expectorar. Os que receberiam TA, foram instruídos a passar uma fina camada do creme nas lesões orais, quatro vezes por dia.

O experimento durou quatro semanas e os grupos foram avaliados nos dias 8, 16 e ao final do tratamento. A intensidade da dor, assim como nos outros estudos, foi avaliada com base numa Escala Analógica Visual e as características clínicas

também foram registradas pelos critérios de Thongprasom et al. No Grupo AV, 74% dos pacientes e no grupo TA 78% dos pacientes mostraram algum grau de cura na última etapa de acompanhamento. Ambos apresentaram valores significativos na redução de dor e queimação. Neste estudo, AV mostrou ter efeitos terapêuticos semelhantes à TA, tendo como vantagem, ainda, ser uma alternativa fitoterápica.

Para testar a efetividade de outro medicamento que vem sendo pesquisado, ARUNKUMAR, KALAPPANAVAR & ANNIGERI (Indian J Dent, 2015), estudaram a eficácia relativa do creme de Pimecrolimus e do creme de Triancinolona Acetonida no tratamento sintomático do líquen plano oral. *Por meio de um estudo clínico prospectivo randomizado*, 30 indivíduos sintomáticos de LPO (20 mulheres e 10 homens, 15 em cada grupo de tratamento) foram tratados com creme tópico a 1% de Pimecrolimus e creme oral de Triancinolona Acetonida 0,1%, quatro vezes por dia durante dois meses consecutivos. O acompanhamento foi realizado por dois meses. Foram avaliadas presença de dor ou ardor e áreas eritematosas. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente pelo teste de Wilcoxon e Mann Whitney. Os indivíduos de ambos os grupos apresentaram melhora significativa nos resultados dos sintomas; no entanto, a resposta global de tratamento foi maior no grupo de Pimecrolimus em comparação com o grupo Triancinolona Acetonida. Após o término do tratamento, detectou-se a remissão dos sintomas e efeitos terapêuticos duradouros em 93,3% dos pacientes tratados com Pimecrolimus. Portanto, o creme tópico a 1% de Pimecrolimus apresentou melhor resposta terapêutica em comparação com o creme oral de Triancinolona Acetonida 0,1% em indivíduos com LPO sintomático.

Já VOLVZ et al (British Journal of Dermatology, 2008) investigaram a eficácia de Pimecrolimus a 1%, em pacientes com LPO do tipo erosivo, o comparando com placebo. Vinte pacientes (15 mulheres, cinco homens, com idade média 59 anos) voluntariaram-se para um estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado. Estes, foram divididos aleatoriamente em dois grupos, e instruídos a passar a medicação recebida duas vezes ao dia sobre as lesões. Os mesmos foram avaliados nos dias 0, 30 e 60. Passados os primeiros 30 dias, somente os pacientes que não haviam respondido positivamente ao Pimecrolimus receberam (de forma aberta) mais 30 dias de tratamento. Para avaliação dos dados obtidos, utilizou-se Escala Analógica Visual da dor e o teste de Wilcoxon foi utilizado para a análise da área da mucosa afetada.

Com 30 dias de tratamento, sete dos dez pacientes tratados com Pimecrolimus apresentaram remissão completa das lesões. O mesmo aconteceu com dois pacientes do grupo placebo. No grupo Pimecrolimus, sete pacientes apresentaram um declínio significativo nos escores da dor, e apenas um do grupo placebo apresentou resultados semelhantes. Quanto aos três pacientes tratados com Pimecrolimus e que inicialmente não obtiveram remissão completa da lesão, e prosseguiram por mais 30 dias, todos mostraram grande melhoria nos quesitos avaliados. O que levou os autores a dividir os pacientes do primeiro grupo em “respondedores rápidos” e “respondedores lentos”. Ao final da avaliação, todos os pacientes tratados com Pimecrolimus obtiveram resposta significativa e positiva.

Para analisar um medicamento semelhante, um estudo retrospectivo de RIBERO et al. (*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014), avaliaram 21 pacientes com LPO, por um período de 53 meses, tratados com Tacrolimus tópico. Os pacientes receberam a preparação tópica de 0,1% duas vezes ao dia. Para análise dos resultados, utilizou-se uma escala no 2º e 6º mês, que classificou a lesão na área afetada em: remissão completa, remissão importante, remissão parcial, nenhuma resposta ou agravamento. O escore de dor também foi avaliado. 19% (quatro pacientes) apresentaram remissão completa da lesão no 2º mês, e 33% (sete pacientes) no 6º mês. A terapia continuou com os pacientes que relataram remissão importante (dois pacientes) e remissão parcial (oito pacientes). Desses, no 6º mês, três pacientes apresentaram remissão completa enquanto quatro mantiveram remissão parcial. No que diz respeito à dor, três pacientes afirmaram não apresentar mais sintomatologia dolorosa ao final da pesquisa, e em nove houve uma redução.

Após dois meses de tratamento, oito dos dez pacientes que apresentavam escore elevado alcançaram bons resultados. Enquanto que apenas um dos sete que começaram com dor moderada observaram alguma mudança. Os efeitos colaterais observados foram: sensação transitória de queimação e alteração do paladar. A análise retrospectiva confirma que o tacrolimus tópico é uma opção terapêutica valiosa no LPO grave ou resistente ao tratamento convencional.

Tendo em vista estas pesquisas, ARDUINO et al. (*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2014) resolveram comparar Tacrolimus e Pimecrolimus entre si. Avaliaram a relação custo-benefício, qual medicamento é mais rápido em aliviar sinais e sintomas e qual dá a remissão mais longa dos

mesmos. 30 pacientes (23 mulheres, sete homens, com média de 67,75 anos) foram submetidos a um estudo duplo-cego randomizado, de oito semanas, no qual foram divididos aleatoriamente em dois grupos. Fizeram uso de um creme de Pimecrolimus a 1% ou uma pomada de Tacrolimus a 0,1%, ambos misturados a um meio adesivo. Os medicamentos deveriam ser aplicados duas vezes por dia durante dois meses. A presença das lesões, assim como seus sinais e sintomas, foram avaliados com base nos critérios de Thongprasom et al. e Escala Analógica Visual (VAS), respectivamente. Um paciente do grupo Pimecrolimus não completou o estudo por razões pessoais.

Como resultado, obtiveram que os sintomas dos dois grupos melhoraram em 100% nos dois primeiros meses, sem diferenças relevantes entre si. Com relação aos sinais clínicos, 14 dos 15 pacientes tratados com Tacrolimus (93%) apresentaram melhora após dois meses de tratamento, enquanto 11 de 14 do grupo Pimecrolimus (78%) tiveram uma resposta positiva. Ao final do tratamento, dois pacientes que fizeram uso de Tacrolimus relataram sensação de queimação. Já no grupo Pimecrolimus, dois relataram xerostomia, refluxo gastroesofágico e aparição de herpes labial.

Com relação ao custo diário, não houve diferenças significativas entre os grupos. Avaliados após seis meses do término, 11 pacientes tratados com Tacrolimus (73,33%) apresentaram reativação da doença, ao passo que 10 pacientes tratados com Pimecrolimus mantiveram-se estáveis e não precisavam de uma nova terapia, revelando uma melhor estabilidade sobre a eficácia terapêutica. Em conclusão, Pimecrolimus pareceu ser pouco mais eficaz do que Tacrolimus no tratamento do LPO devido a melhor resolução em longo prazo, mas apresentou mais efeitos secundários. Os autores julgaram que ambos representam boas alternativas para o tratamento de LPO resistente.

MARCHESSEAU-MERLIN et al. (Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2008) relatou dois casos clínicos de líquen plano oral do tipo erosivo resistentes à terapêutica corticosteróide. O estudo tinha como finalidade verificar a eficácia e o efeito imunomodulador do tratamento com Fotoferese Extracorpórea (FEC) para justificar seu uso em doenças de pele e mucosa. No primeiro caso, um homem de 61 anos apresentava LPO do tipo erosivo, pelo qual recebeu sucessivamente corticosteróides tópicos e retinóides tópicos. Sendo ineficazes, ele recebeu injeções de corticosteróides, resultando na instalação de uma pancreatite

aguda. A terapia com FEC foi iniciada seguindo um protocolo de uma fase de ataque com uma ou duas sessões por semana, durante três a cinco semanas, e, em seguida, um afastamento progressivo em vários meses, a critério da melhora clínica. A partir da nona sessão, o paciente relatou diminuição da dor. Durante o período de monitoramento, correspondente à conclusão de 32 sessões durante 18 meses com FEC, nenhuma lesão nova surgiu e as lesões erosivas existentes foram estabilizadas. A remissão completa das lesões não foi alcançada.

No segundo caso relatado, uma mulher de 17 anos apresentava líquen plano erosivo com lesões orais e genitais. A mesma apresentou recidiva das lesões durante o período de diminuição da dosagem da terapia corticosteroide. As sessões de FEC foram iniciadas seguindo o mesmo protocolo e os corticosteroides foram gradualmente reduzidos e então, interrompidos. Na décima quinta sessão, o tratamento com corticosteróides pode ser interrompido, as lesões de pele haviam desaparecido e as lesões em mucosa melhoraram drasticamente. Neste caso, a remissão completa das lesões sem o uso de corticosteróides foi alcançada em vinte sessões.

Assim, embora provenientes de um estudo aberto de pouco prazo, os dados sugerem a eficácia da FEC no tratamento do LPO erosivo. No entanto, o custo e complexidade do procedimento significam que, por enquanto, esta técnica pode não ser eleita como a segunda linha após uma falha mínima de corticosteróides locais e imunossupressores.

ZINGONI et al. (Journal of Dermatological Treatment, 2010) também abordaram a eficácia deste tipo de fotoimunoterapia extracorpórea. O caso mencionado no trabalho é o relato da evolução do tratamento de uma mulher de 50 anos, intolerante ao tratamento usual com corticosteroides devido a sérios efeitos colaterais. A paciente apresentava lesões do tipo erosivo em mucosa bucal, genital e na área do tronco. Iniciou o tratamento com FEC por dois dias consecutivos a cada três semanas. A terapia foi bem tolerada e após 8 meses, apresentou remissão completa das lesões. Os autores mostraram-se satisfeitos com o resultado, e indicam que a FEC deve ser considerada como uma opção terapêutica nos casos de líquen plano multirresistente. Salientam que novos estudos há longo prazo são necessários a fim de esclarecer o real custo-benefício da técnica.

DILLENBURG et al. (Journal of Biomedical Optics, 2014) colocaram em discussão a eficácia da Fototerapia com Laser de Baixa potência (LBP) em

comparação com Clobetasol tópico. Os pesquisadores conduziram um estudo controlado, randomizado e duplo-cego contando com o auxílio de 42 pacientes adultos, sintomáticos de LPO atrófica ou erosiva, que não poderiam apresentar sinais histopatológicos de displasia e/ou apresentar a lesão associada à restaurações de amálgama. Todos os pacientes receberam medicação anti-micótica profilática. Estes, foram divididos em dois grupos: 21 deles receberam gel tópico de Propionato de Clobetasol (0,05%), que deveria ser aplicado três vezes ao dia; e os indivíduos restantes receberam aplicação de irradiação usando Laser de Diodo InGaAIP (MM Optics, São Carlos, SP, Brasil) três vezes por semana.

Os pacientes foram avaliados uma vez por semana durante o tratamento (nos dias 7, 14, 21 e 30), e acompanhados na quarta (dia 60) e oitava (dia 90) semana após o início do tratamento por um único profissional. Ambos os grupos apresentaram melhoras significativas durante o tratamento, porém, quando acompanhados após 90 dias, os pacientes do grupo Clobetasol apresentaram agravamento de todas as variáveis analisadas. Já o grupo da LBP, manteve o padrão de melhora observado no dia 30. Esses resultados sugerem que LBP provou ser mais eficaz que o tratamento convencional com corticosteróide. Além disso, os pesquisadores mostraram que os resultados promissores desta técnica incluem analgesia, biomodulação, aceleração da cura dos sinais clínicos da lesão e ausência de efeitos colaterais.

CAFARO et al. (2010) também colocou à prova a terapia com LBP. Em seu estudo, o mesmo utilizou um laser muito semelhante ao do estudo acima (Laser de Diodo/ 630 nm) em 25 lesões, de pacientes que não responderam ao tratamento usual com corticosteroides. Encontrou em seus resultados remissão completa dos sinais clínicos em 56% dos casos, melhora clínica parcial em 32% e 12% delas não apresentaram melhora dos sinais clínicos. Os pacientes não relataram qualquer efeito colateral. O estudo menciona que a percepção da dor nos pacientes tratados diminuiu a cada sessão da terapia à laser.

Ainda, outra modalidade tem sido proposta: o uso de retinóides sistêmicos, com destaque para a Acitretina. SPANO & DONOVAN, (J Am Acad Dermatol, 2014) selecionou 29 pacientes que tiveram resposta falha ou incompleta com uso de corticosteroides tópicos. Destes, 17 do gênero feminino e 4 do gênero masculino. Estes medicamentos foram administrados como adjuvantes ao uso de esteroides tópicos e imunossuppressores/imunomoduladores. À 12 doentes foi oferecido

tratamento com Acitretina, oito com Isotretinoína, e um paciente teve um período de tratamento com cada fármaco.

Apenas cinco (ou 24%) dos pacientes foram beneficiados, num intervalo de dois à quatro meses, com este tratamento: dois deles pelo uso de Isotretinoína e três pelo de Acitretina. Dois pacientes tiveram de interromper o tratamento devido à reincidência de lesões e/ou maior progressão da doença. No geral, mostrou-se uma associação eficaz em uma parcela mínima da população em pesquisa. O uso dos retinóides esteve associado a um aumento de efeitos colaterais, tais como: xerose de pele e mucosas, hipercolesterolemia e dores de cabeça. 4% dos pacientes apresentaram um aumento significativo de transaminases séricas, o que sugere uso de medicamento hepatotóxico.

Por outro lado, JAIME et al. (An Bras Dermatol. 2011) relataram o caso clínico de paciente do gênero feminino, 75 anos, que apresentava o dorso das mãos acometidas por Líquen Plano do tipo hipertrófico, variedade do LP na qual a epiderme apresenta hiperplasia em decorrência de coçadura persistente. Após a hipótese diagnóstica ter sido confirmada, a conduta foi Acitretina 40mg/dia. Após três meses de tratamento, foi observada melhora parcial das lesões, até sua resolução completa no quinto mês, quando a dose foi diminuída para 30mg/dia e 25mg/dia no sétimo mês. Os autores sugerem a indicação de Acitretina em várias desordens dermatológicas, e defendem o uso em casos extremos ou refratários de Líquen Plano Hipertrófico.

5 DISCUSSÃO

Aloe vera (AV) (*Aloe Barbadensis* Miller) é um membro da família Liliacea. É amplamente utilizado como um tratamento natural e terapia alternativa para vários tipos de doenças, e vários estudos têm sugerido a cura das mesmas. A ação empírica desta erva medicinal se deve à interferência na ativação de ácido araquidônico através da ciclo-oxigenase, reduzindo a adesão de leucócitos e TNF- α . AV tem comprovados efeitos anti-inflamatórios, antibacterianos, antivirais e antifúngicos (VÁZQUEZ et al., 1996) o que a torna indicada para o tratamento do LPO.

Os estudos que comparam sua efetividade com placebo mostraram resultados positivos quanto à melhora dos sinais clínicos como também escores de dor e/ou ardência. Foi considerado pelos autores como efetivo no tratamento do LPO e com grande margem de segurança. Em outro estudo, bochechos com AV foram comparados ao uso tópico de Triancinolona Acetonida (TA), um corticosteroide sintético que possui ação anti-inflamatória, antipruriginosa e antialérgica, indicado para o tratamento auxiliar e para o alívio temporário de sintomas associados com lesões inflamatórias e lesões ulcerativas orais resultantes de trauma. Os dois grupos apresentaram efeitos terapêuticos muito semelhantes, mostrando que AV é um substituto eficaz ao TA.

Por se tratar de uma medicação fitoterápica, AV têm boa tolerância e não resulta em reações clínicas adversas. Mostrou capacidade de reduzir sinais e sintomas consideravelmente, melhorando assim, a qualidade de vida dos pacientes, que puderam na maioria das vezes reestabelecer sua rotina alimentar.

Porém, esse tipo de tratamento é sintomático, e não tem o intuito de promover a cura. Isto significa que AV representa uma nova forma de gerir a doença e fornece uma sugestão prática para aqueles que decidem não fazer uso de drogas sintéticas, mas a interrupção do tratamento pode significar reaparecimento das lesões e sensação dolorosa.

Já o Pimecrolimus é um derivado da *Streptomyces ygroscopicus*, um ascomiceto. Age como imunomodulador tópico, inibidor de Calcineurina, substância que controla o processo inflamatório (CASTRO, 2006), razão pela qual é indicado para o tratamento de LPO. Este, não apresentam alguns dos efeitos colaterais dos

corticosteroides, como por exemplo, atrofia de pele e surgimento de estria, e por este motivo, são utilizados com mais segurança na área da face.

O Tacrolimus é um imunossupressor macrolídeo, também inibidor da Calcineurina, e exerce uma atividade de 10 a 100 vezes mais elevada do que a ciclosporina in vitro (KALIAKATSOU et al, 2002). Ele age por meio da supressão de células T, o que, por consequência, diminui também a ativação e proliferação de linfócitos, assim como de antígenos.

Quando avaliados individualmente, nos artigos aqui revisados, ambos mostraram-se opções terapêuticas promissoras para controle dos sinais e sintomas do LPO e alternativas eficazes quando se trata de lesões reincidentes ou multirresistentes. Além disso, revelaram-se terapias relativamente seguras, devido às suas baixas taxas de absorção sistêmica e a baixa incidência e importância de efeitos secundários. Por outro lado, não existem estudos sobre os efeitos durante a gravidez ou lactação, embora saiba-se que o Tacrolimus atravessa a barreira placentária, causando hipercalcemia e disfunção renal no feto (RIAÑO-ARGÜELLES et al., 2006).

Além disso, observa-se que em muitos casos o controle otimizado da sintomatologia é alcançado rapidamente, porém, faz-se necessário continuar com o tratamento, de forma intermitente, para alcançar a remissão completa da lesão. Ainda, há artigos que mencionam o risco de desenvolvimento de câncer, associado ao uso contínuo e sistêmico deste medicamento (RADFAR, WILD & SURESH, 2008). Essa hipótese já havia sido levantada, já que estes medicamentos agem diretamente sobre as células (GONZALES-MOLES, SCULLY & GILL-MONTOYA, 2008). Da mesma forma, já haviam mencionado que o Tacrolimus interfere em vias de sinalização importantes, especialmente no que diz respeito a proteína p53, cuja alteração está relacionada há vários carcinomas (BECKER et al., 2006). O teórico potencial de malignização nos traz à exigência de avaliações a longo prazo.

Quando comparados entre si, não apresentaram diferenças estatisticamente relevantes quanto ao custo-benefício, rapidez na resposta, efeitos secundários menores ou manutenção dos efeitos positivos. O que o estudo mostra, é que há apenas diferenças sugestivas de que Pimecrolimus tem ligeira vantagem à longo prazo.

O custo diário dos dois medicamentos é semelhante, mas ainda é mais do que cinco vezes maior do que do Clobetasol, também utilizado no tratamento do

LPO. Isso pode nos explicar porque os mesmos ainda não fazem parte da primeira linha de tratamento da doença.

A Fotofereze extracorpórea (FEC) é uma modalidade de terapia celular que tem demonstrado eficácia e segurança em pacientes portadores de doenças auto-imunes e mediadas por células T (SILVA, 2003). Atualmente, suas principais indicações são para prevenir a rejeição de transplantes de órgão sólidos, no tratamento do linfoma T tipo Sézary e na doença enxerto–contra–hospedeiro crônica (SILVA, 2003; MARQUES & TUNCER, 2006). A reação citotóxica contra os queratinócitos basais, mediada pelas células T citotóxicas, é observada no LPO erosivo e por isso justifica o uso de terapias imunomoduladoras nesta doença. A terapia com FEC consiste na irradiação das células mononucleares do sangue (MARCHESSEAU-MERLIN et al. 2008), ou seja, há exposição extracorpórea de leucócitos periféricos patogênicos ao 8-MOP e à RUV-A, seguida de sua reinfusão. A ativação de psoralenos induz fotodestruição específica nestas células alteradas e bloqueia seu crescimento.

Porém, esta técnica fotoquimioterápica é cara, demorada, muito complexa, seu efeito é apenas paliativo, e o sucesso do tratamento depende de sessões persistentes e espaçadas. Por se tratar de uma técnica recente e de alto custo, há poucos estudos disponíveis e que são, em sua maioria, relatos de casos clínicos isolados. O que não a torna uma terapia descartável, já que tem sido uma opção muito interessante no tratamento das lesões resistentes a outras terapias, sejam elas convencionais ou não. Mais estudos são necessários para avaliar seu verdadeiro potencial.

O tratamento com laser de baixa intensidade provoca a estimulação do sistema imunológico e melhora a qualidade da cicatrização. Os efeitos positivos podem ser explicados pela atividade biológica em células epiteliais e fibroblastos, ativando as vias de sinalização que conduzem a proliferação e migração celular, modulando a produção de várias citocinas e regulando vários genes que estão intimamente envolvidos com o processo de cicatrização (ALMEIDA – LOPES, 2002). O resultado conferido a partir deste potencial bioestimulante, confere reforço do epitélio, aumento da capacidade de regeneração, analgesia e vasodilatação. Os dados indicam que é uma estratégia promissora no controle do LPO. A única desvantagem apresentada é o custo inicial do equipamento e o treinamento necessário para manipulá-lo. Apesar disso, alguns autores apresentam

preocupações quanto à segurança do laser em mucosa oral, e sugerem mais estudos para investigar os mecanismos subjacentes ao efeito sobre o LPO.

Os retinóides são uma classe de compostos químicos relacionado à vitamina A. Tem sua estrutura composta, basicamente, por um grupo terminal cíclico, uma cadeia lateral de tipo polieno e um grupo terminal polar. Seu uso na medicina está relacionado à sua ação sobre o crescimento das células epiteliais, além de serem potentes indutores de apoptose celular. A Isotretinoína e a Acitretina são retinóides sintéticos, de primeira e segunda geração, respectivamente. Podem ser aplicados por via tópica ou oral. São utilizados apenas como terapia coadjuvante, por serem menos efetivos que os corticosteroides tópicos e causarem vários efeitos colaterais. Porque ambos tem alto risco de teratogênese, esses medicamentos são contraindicados para mulheres em idade fértil. Por apresentar meia vida longa, que pode ser aumentada em caso de ingestão alcoólica, a dose deve ser frequentemente avaliada, a fim de evitar danos hepáticos. A maioria dos estudos presentes em literatura, são limitados por sua natureza retrospectiva.

6 CONCLUSÃO

O tratamento do LPO não determina a cura da doença. Desta forma, avaliamos o desempenho dos medicamentos apenas com base na redução de sinais e sintomas. Lesões assintomáticas requerem somente acompanhamento, enquanto que, as formas atrófica e erosiva, frequentemente relacionadas à sensação dolorosa, merecem longos períodos de tratamento medicamentoso. Os corticoides ainda são amplamente utilizados, constituem a primeira linha de tratamento para lesões sintomáticas e apresentam relações custo-benefício muito positivas. Em geral, a realização de um programa de higienização bucal, eliminação de fatores traumáticos,

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agha-Hosseini, F.; Moslemi, E.; Mirzaii-Dizgah, I. "Comparative evaluation of low level laser and CO2 laser in treatment of patients with oral lichen planus". J. Oral Maxillofac. Surg. 2012; 41: 1265–1269.

Almeida-Lopes, L. **Análise in-vitro da Proliferação Celular de Fibroblastos de Gengiva Humana Tratados com Laser de Baixa Intensidade Utilizando Diferentes Parâmetros de Irradiação**. Nov. 2003. Tese (Doutorado em Engenharia de Materiais) Interunidades IFSC/IQSC/EESC da Universidade de São Paulo, São Carlos.

Anuradha, C. H.; Reddy, B. V.; Nandan, S. R.; Kumar, S. R. Oral Lichen Planus. A review. The New York state dental journal. v. 74. p. 66-8. jun. 2008.

Arduino, P. G.; Carbone, M.; Della Ferrera, F.; Elia, A.; Conrotto, D.; Gambino, A.; Comba, A.; Calogiuri, P. L.; Broccoletti, R. "Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double-blind controlled study". Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, abr. 2014, 28, p. 475–482.

Arunkumar, S.; Kalappanavar A. N.; Annigeri R. G.; Kalappa S. G. "Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus". Indian J Dent,; v. 6, p. 14-19, jan-mar de 2015.

Becker, J. C.; Houben, R.; Vetter, C. S.; Bröcker, E. B. "The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report." BMC Cancer. v. 6. p. 6:7. jan. 2006.

Cafaro, A.; Albanese, G.; Arduino, P. G.; Mario, C.; Massolini, G.; Mozzati, M.; Broccoletti, R. "Effect of Low-Level Laser Irradiation on Unresponsive Oral Lichen Planus: Early Preliminary Results in 13 Patients", out. 2010; 28(2); 2009.2655.

Cafaro, A.; Arduino, P. G.; Massolini, G.; Romagnoli, E.; Broccoletti, R. "Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series *Lasers Med Sci*"; 29(1): 185-190, jan. 2014.

Canto, A. M.; Müller H.; Freitas, R. R.; da Silva Santos, P. S. "Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar". *An Bras Dermatol*. Mar. 2010;85(5):669-75

Castro APBM. Calcineurin inhibitors in the treatment of allergic dermatitis. *J Pediatr*. (Rio Janeiro) 2006, 82(5): 166-72.

Choonhakarn, C.; Busaracome, P.; Sripanidkulchai, B.; Sarakarn, P. "The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial". *British Journal of Dermatology*, 158 ed., p. 573-577, mar. 2008.

Dillenburg, C. S.; Martins, M. A.; Munerato, M. C.; Marques, M. C.; Marques, M. M.; Carrard, V.C.; Sant'Ana Filho, M.; Castilho, R. M.; Martins, M. D. "Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial". *J Biomed Opt*; 19(6): 068002, jun. 2014.

Edwards, PC; Kelsch R. Oral lichen planus: Clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68(8):494-9.

Farhi, D.; Dupin, N. "Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies". *Clin Dermatol* 2010; 28:100–108.

Fu, J.; Zhu, X.; Dan, H.; Zhou, Y.; Liu, C.; Wang, F.; Li, Y.; Liu, N.; Chen, Q.; Xu, Y.; Zeng, X; Jiang, L. "Amlexanox is as effective as dexamethasone in topical treatment of erosive oral lichen planus: a short-term pilot study". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, maio 2012.

Gonzalez-Moles M. A.; Scully, C.; Gil-Montoya J. A. "Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation". *Oral Dis*, v.14(3), p. 229-243, abr. 2008.

Ismail, S. B.; Kumar, S. K. S; Zain, R. B. "Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation". J Oral Sci, 49: p. 89-106, jun. 2007.

Jaime, T. J.; Jaime, T. J.; Guaraldi, B. M.; Melo, D. F.; Jeunon, T., Lerer, C. "Líquen plano hipertrófico disseminado: relevante resposta à acitretina". An Bras Dermatol. 2011;86(4Supl1):S96-9.

Jungell, P., Konttinen, Y. T.; Nortamo, P., Malmstrom, M. "Immunolectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus". Scand J Dent Res. 1989;97:361-7.

Kaliakatsou, F.; Hodgson, T. A.; Lewsey. J. D.; Hegarty, A. M.; Murphy, A. G.; Porter, S. R. "Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus". 46(1):35-41. jan. 2002.

Kilpi, A. M. "Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ". Scand J Dent Res. 1987;95:174-80.

Langlais, R. P.; Miller, C. S. **Color Atlas of Common Oral Diseases**. 3rd. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 256 p.

Mansourian, A.; Momen-Heravi, F.; Saheb-Jamee, M.; Esfehiani, M.; Khalilzadeh, O.; Momen-Beitollahi, J. "Comparison of Aloe Vera Mouthwash With Triamcinolone Acetonide 0.1% on Oral Lichen Planus: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial". The American Journal of the Medical Sciences, v. 342, n. 6, dez. 2011.

Marchesseau-Merlin, A. S.; Perea, R.; Kanold, J.; Demeocq, F.; Souteyrand, P.; D'Incan, M. "La photophérèse : une alternative thérapeutique aux corticoïdes pour le lichen érosif muqueux corticorésistant". Annales de Dermatologie et de Vénérologie, v. 135, p. 209-212, mar. 2008.

Marques, M. B.; Tuncer, H. H. Photopheresis in solid organ transplant rejection. *J Clin Apher. Abr.* 2006;21:72–7.

Neville, B. W.; Damm, D. D.; **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

Parashar, P. Oral Lichen Planus. *Otolaryngologic Clinics of North America*. v. 44. p. 89-107. fev. 2011.

Radfar, L.; Wild, R. C.; Suresh, L. “A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus”. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. p. 187-93. Abr. 2008.

Regize, J. A.; Sciubba, J. J. **Patologia bucal: correlações clínico-patológicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

Riaño-Argüelles, A.; Martino-Gorbea, R.; Iglesias-Zamora, M. E.; Garatea-Crelgo, J. “Topic tacrolimus, alternative treatment for oral erosive lichen planus resistant to steroids: A case report”. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 11(6), p. 462-466, nov. 2006.

Ribero, S.; Stieger, M.; Quaglino, P.; Hongang, T.; Bornstein M. M.; Naldi, L.; Borradori, L. “Efficacy of topical tacrolimus for oral lichen planus: real-life experience in a retrospective cohort of patients with a review of the literature”. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Outubro, 2014.

Salazar-Sánchez, N.; López-Jornet, P.; Camacho-Alonso, F.; Sánchez-Siles, M. “Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study”. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v. 39, p. 735–740, nov. 2010.

Sampaio, S. A. P.; Rivitti, E. A. **Erupções Papulo-pruriginosas**. *Dermatologia*. 3 ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008.

Sciubba J. J. Autoimmune oral mucosal diseases: clinical, etiologic, diagnostic and treatment considerations. *Dent Clin North Am.* 2011; 55:89-103.

Scully, C.; Carozzo, M. Oral mucosal disease: Lichen Planus. *British Journal of Oral Maxillofacial Surgery.* Jan. 2008; v. 46: p. 15-21.

Schafer, H. L. **Tratado de patologia bucal.** 4ª Edição. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro: 1987.

Silva, M. M. **Fotoforese extracorpórea na doença enxerto contra hospedeiro crônica.** 2003. p.4–26. Tese (Doutorado em Medicina (Dermatologia)). Universidade Federal do Rio de Janeiro; Rio de Janeiro.

Silva, M. M.; Bouzas, L. F. S. Fotoforese extracorpórea. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v.30, São José do Rio Preto Mar./Apr. 2008.

Sousa, FAGG; Rosa, LEB. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP. *Cienc Odontol Bras* 2005;8(4):96-100.

Spano, D.; Donovan, J. C. “Efficacy of oral retinoids in treatment-resistant lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*”; 71 (5): 1016-1018, nov. 2014.

Thongprasom, K.; Chaimusig, M.; Korkij, W.; Sererat, T.; Luangjarmekorn, L.; Rojwattanasirivej, S. A randomized-controlled trial to compare topical cyclosporine with triamcinolone acetonide for the treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2007, 36:142-6

Thornhill, M. H. “Immune mechanisms in oral lichen planus”. *Acta Odontol Scand.* 2011;59:174-177

Tommasi, A.F. **Diagnóstico em patologia bucal.** 3. ed. rev. e ampl. São Paulo: Pancast, 2002. 600 p.

Vázquez, B.; Avila, G.; Segura, D.; Escalante, B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe Vera Gel. *J Ethnopharmacol* 1996, 55(1): 69-75.

Volz, T., Caroli, U.; Lütke, H.; Bräutigam, M.; Kohler-Späth, H.; Röcken, M.; Biedermann, T. "Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus- a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study". *British Journal of Dermatology* v.159. p. 936–941. set. 2008.

Zingoni, A.; Deboli, T.; Savoia, P.; Bernengo, M. G. "Effectiveness of extracorporeal photodynamic therapy in the treatment of a case of refractory erosive lichen planus. *J Dermatolog Treat*"; 21(2): p. 119-21, mar.2010.