

Líquen Plano Oral e seu Potencial de Malignização

Lichen Planus and its potencial for malignancy

Matheus Callegari Dutra¹

Maiana Schmidt Miranda²

Silene Barbieri³

Resumo

Objetivos: Instruir e orientar ao cirurgião dentista e demais profissionais de saúde a importância da detecção e rastreio precoce de lesões pré-malignas. **Revisão de Literatura:** O Líquen Plano Oral é uma condição dermatológica crônica, de origem auto-imune, relativamente comum na população, que atinge o epitélio de mucosa e pele, sendo considerada, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), uma desordem potencialmente maligna quando associado a áreas de ulceração. A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados PubMed e Lilacs. Buscamos investigar o potencial de malignização do Líquen Plano Oral associado a condições erosivas, analisando o processo de carcinogênese no processo inflamatório.

Conclusão: Conclui-se que o objeto de estudo ainda é um assunto pouco explorado pela literatura, porém há indícios etiopatológicos que enfatizam o processo de malignização oriundo de uma lesão pré-maligna como o Líquen Plano Oral. Além disso, enfatizamos a importância do diagnóstico precoce das lesões estomatognáticas, para que assim possamos aumentar as chances de cura do paciente.

Palavras – chave: carcinoma; neoplasia; transformação maligna; líquen plano oral; diagnóstico oral.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15173>

¹ Cirurgião-Dentista - Faculdade CNEC-SA – 2021 - Pós-Graduando em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial – Instituto Rhoden – Passo Fundo / RS

² Cirurgiã-Dentista pela Faculdade CNEC-SA – 2021 - Pós-Graduada em Ortodontia – Uningá - Eleva – Santa Maria / RS

³ Cirurgiã-Dentista pela Universidade federal de Pelotas - Mestre em Diagnóstico Bucal (UFPEL) e Especialista em Radiologia Odontológica – São Leopoldo Mandic – Porto Alegre - RS

Introdução

O Líquen Plano foi descrito pela primeira vez no ano de 1869 pelo médico britânico Erasmus Wilson, e sua nomenclatura provavelmente tenha sido idealizada devido ao aspecto clínico das lesões se assemelham com líquens, que seriam plantas primitivas compostas por algas simbióticas e fungos que crescem sobre as rochas. Com as evidências atuais, compreendemos que tal lesão é imunomediada, e possui diversos fatores etiológicos ¹.

O Líquen Plano é uma alteração dermatológica mucocutânea, crônica, de origem auto-imune, caracterizada por uma infiltração linfocitária que destrói o epitélio. Acomete com maior incidência a população adulta, com discreta preferência pelo sexo feminino e rara em crianças. Há associação com indivíduos portadores do vírus da hepatite C (VHC) e indivíduos com distúrbios de ansiedade e estresse ².

Pode acometer mucosas, pele e unhas. Em cavidade oral, observamos, principalmente, dois padrões: Líquen Plano Reticular e o Erosivo ^{2,3}. O Líquen Plano Reticular é o tipo de lesão com maior índice e é caracterizado por estrias brancas de aspecto rendilhado (estrias de Wickham), comum em região posterior de mucosa jugal. Ressalta-se que as mesmas são resistentes à raspagem e não costumam apresentar sintomatologia dolorosa ³. O Líquen Plano Erosivo é menos comum que o reticular, porém muito mais significativo, visto que, a sintomatologia dolorosa pode estar presente devido às regiões atróficas do epitélio, com áreas de ulceração central. Quando a lesão acomete os tecidos gengivais, denominamos o padrão como gengivite descamativa, e devemos realizar técnicas de imunofluorescência para descartar outras anomalias dermatológicas, como o pênfigo vulgar e o penfigóide das membranas mucosas. Além disso, o padrão erosivo é o mais relacionado as transformações malignas ².

O objetivo deste estudo é abordar o potencial de malignização do Líquen Plano Oral (LPO), conhecer a relação do processo inflamatório e a carcinogênese, a importância do acompanhamento dos pacientes portadores do LPO e a necessidade do profissional de saúde em reconhecer os primeiros sinais da condição e estimulando um melhor prognóstico.

Materiais e método

Foi realizado uma pesquisa nas bases de dados Pubmed, Scielo e Lilacs, dispondo dos seguintes descritores: “carcinoma” OR “neoplasm” OR “malignant transformation”) AND “oral lichen planus” OR (“lichen planus” AND “oral diagnosis”). Ao total, foram obtidos 3832 resultados, 3483 do Pubmed e 349 da base Lilacs (sem aplicação de critérios de seleção).

Em sequência aplicamos parâmetros de elegibilidade para selecionar as literaturas para confecção do artigo. Os critérios de Inclusão foram: Estudos que investiguem o líquen plano oral; Estudos de coorte e caso controle; Publicações em português, espanhol e inglês; Artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: Revisões sistemáticas; Revisões de literatura; Estudos em animais; Estudos *in vitro*; Estudos de caso clínico; Séries de casos; Cartas de editores; Resenhas críticas; Resumos publicados em anais de congressos; Estudos que não investigam a cavidade bucal; Estudos publicados até 2010;

Após a aplicação dos padrões de elegibilidade, chegamos a um número de 116 e 239 artigos no Pubmed e Lilacs respectivamente.

Revisão de Literatura

As lesões potencialmente malignas são um grupo de desordens clínicas que precedem e predispõe o indivíduo a desenvolver neoplasias malignas como o Carcinoma Espinocelular (CEC). A nomenclatura de lesões potencialmente malignas nos remete a situações patológicas que possuem uma tendência a malignizar no decorrer do tempo. O termo “desordens potencialmente malignas” vêm sendo mais aceito quando comparado a “patologias pré-malignas”, visto que, é uma terminologia que remete a algo que possui um potencial a malignizar e não a uma condição clínica que irá se transformar em condições malignas ⁴.

Em 2007, a OMS (Organização Mundial de Saúde) sugeriu o abandono dessas duas terminologias, com o intuito de padronizar e agrupar essas alterações em um grande grupo conhecido como *Oral potentially malignant disorders* (doenças orais potencialmente malignas - OPMDs), sendo aceita na última classificação da OMS⁽⁴⁻⁵⁾.

Diversas condições OPMDs foram associadas ao desenvolvimento do Carcinoma Espinocelular como a Leucoplasia, Eritroplasia, Queilite Actínica, Líquen plano oral, fumar charuto, e doenças hereditárias como a Anemia de Fanconi e a Disceratose Congênita ^{5,6}.

O Líquen Plano é uma doença mucocutânea inflamatória auto-imune crônica ou recorrente da mucosa oral. Sua prevalência varia, sendo mais comum na mucosa oral, em mulheres com idade de 40 anos ou mais de cor branca, que fazem uso de tabaco e álcool. A proporção de mulheres para homens com LPO é de 4:1 e envolve de 2-5% da população total, raramente sendo encontrado em pacientes pediátricos ^{7,8}.

A etiologia da doença é incerta, mas acredita-se que é oriunda de um processo patológico multifatorial com distintos gatilhos, como, bioquímico, psicológico, trauma, mecânico, infeccioso (no caso pacientes contaminados pelos vírus da Hepatite B e C,

que possuem duas vezes maior probabilidade de desenvolver a doença do que pacientes não infectados), estresse, altas cargas de trabalho, distúrbios e perturbações endócrinas, patologias do aparelho salivar, doenças imunológicas, desnutrição e suscetibilidade genética ⁹⁻²³.

A patogênese da doença está relacionada a uma resposta mediada por células linfóides do tipo T, porém os processos que estimulam e desencadeiam as mesmas a se posicionarem na região sub-epitelial induzindo a apoptose dos queratinócitos ainda não é compreendida ¹⁰.

O componente imunológico é desregulado tanto no sistema inato (citocinas, complemento, linfócito NK) e do aparato adquirido (linfócitos TCD4+ e CD8+), sendo o resultado final a destruição da camada basal dos queratinócitos ¹¹.

O aspecto clínico do Líquen Plano Oral envolve um amplo grupo de lesões ceratóticas esbranquiçadas à erosivas e ulcerações. São observados seis padrões clinicamente distintos, sendo as lesões brancas em forma de placa, e a condição erosiva, as mais prevalentes na população. Lembrando que, dois ou mais tipos diferentes de LPO podem ocorrer simultaneamente em um único paciente. O LPO geralmente se encontra bilateral na mucosa oral, os padrões mais observados são o reticular, eritematoso (erosivo), placa e ulcerativo. O líquen plano padrão reticular é mais encontrado, seguido do padrão erosivo ⁷⁻⁹⁻¹².

Lesões reticulares são as mais comuns de todos os padrões clínicos do Líquen Plano Oral, e são caracterizados pela incidência de estrias brancas rendilhadas (diagnóstico diferencial do Leucoedema), conhecidas patologicamente como estrias de Wickman, que na maioria dos casos não apresenta sintomas dolorosos. Na maioria das vezes, a lesão se apresenta anatomicamente na mucosa jugal, dorso de língua,

gengivas e vermelhão do lábio e além disso, o paciente não relata ter quaisquer hábitos deletérios como tabagismo e consumir bebidas alcoólicas ^{12,13}.

Histologicamente, o Líquen Plano apresenta-se como um tecido com hiperqueratose epitelial com liquefação degenerativa das camadas basais, com subsequente acantose de camada espinhosa e com as clássicas cristas epiteliais em dente de serra associadas a uma banda de infiltrado inflamatório crônico linfocitário ¹⁴⁻²⁴.

O padrão mais associado ao Carcinoma Espinocelular é o Líquen Plano Erosivo. Ele é caracterizado por apresentar destruição do epitélio oral, dando origem a exposição de terminações nervosas, gerando a sensação álgica ou de queimação, sendo clinicamente observadas na maioria das vezes como uma zona eritematosa à ulcerada. A malignização é obtida em cerca de aproximadamente 0,5 a 12%, e o seu processo ainda é desconhecido. Alterações na expressão de compostos orgânicos proteicos que participam da cinética celular e alguns oncogenes supressores de tumores são de fundamental importância para a sua ocorrência, como as caveolinas (Cav-1), (Cav-2) e (Cav-3), sendo a primeira expressa em grande quantidade no corpo humano frente a transformação maligna, diferenciação, metástase e resposta quimioterápica ⁽¹²⁻¹⁵⁻²²⁻²⁶⁾.

Geralmente a malignização ocorre por volta dos 60 anos de idade com uma discreta prevalência pelo sexo feminino, sendo a língua a localidade mais comum de acometimento. Os estudos apontam que o Líquen Plano Oral e as lesões liquenóides são patologias com poder de malignização ¹⁴.

Recentemente, o estresse oxidativo na etiologia molecular do Líquen Plano oral foi destacado em estudos, onde pacientes possuíam níveis de peroxidação lipídica, como Malondialdeído (MDA) e 4-hidroxi-2-nonenal. Esses metabólicos ativos desencadeiam respostas imunológicas e biológicas, incluindo a indução apoptótica,

onde influenciam as células linfocitárias B e proteínas X associadas a BCL2, recrutando posteriormente os linfócitos T pró-inflamatórios e a atividade do fator Kappa. Atualmente, foram publicados estudos que demonstraram redução de moléculas antioxidantes na saliva de portadores de LPO quando comparados a indivíduos saudáveis ²¹.

O microambiente tumoral foi descrito primeiramente em 2011 por Hanahan, que considerou a hipótese de que todos os tumores já conhecidos possuíam distintas áreas em seu interior. Desde então, essas características tentam explicar a atividade celular de células mutantes, ou seja, a autora descreve um ambiente hipóxico, inflamatório, imune e ácido. Da mesma forma, acredita-se que microambientes semelhantes a neoplasias malignas estejam presentes no líquen plano oral, contribuindo assim para sua transformação maligna ¹⁶.

Marcadores associados com a transformação maligna do Líquen Plano Oral podem ser caracterizados nos seguintes grupos: galectinas, proteínas de adesão intercelular, biomarcadores relacionados a apoptose, remodelação dos tecidos, fatores reguladores do ciclo celular, fatores associados à inflamação ¹⁷.

Galectinas é principalmente eficaz na inflamação da carcinogênese e consiste em diferentes proteínas nomeadas por números no qual desempenham papel importante no sistema imunológico. Medeiam migração, crescimento, adesão e apoptose celular ¹⁷.

As proteínas de adesão intercelular têm relação entre adesão e indução de cânceres, pois o mau funcionamento e o comprometimento das moléculas de adesão promovem malignidade através da indução do fenótipo invasivo ¹⁷.

Reguladores do ciclo celular como P16, BM11, Ki67 e biomarcadores apoptóticos como P53, P63, P73, SUMO-1, MDM2, BCL-2, BAX, MCL-1 e survivin se

relacionam com o potencial maligno do LPO. Já os fatores de remodelação tecidual como catepsina B e metalaproteinases de matriz desempenham papel fundamental em várias doenças patológicas e processos malignos ¹⁷.

Muitas evidências a nível molecular podem explicar os mecanismos patogénéticos responsáveis pela carcinogênese do LPO, porém, o componente mais aceito seria o elo entre a inflamação crônica do respectivo tecido e o câncer bucal, visto que a inflamação imunomediada já está relacionada a outras patologias. Acredita-se que o aumento da incidência do estresse oxidativo na localidade afetada esteja relacionada com a liberação de radicais livres, que possuem efeitos celulares do tipo genotóxicos, ou seja, que agem no DNA da célula e a síntese de fatores de crescimento e substâncias mediadoras da inflamação que estimulam a célula danificada a permanecer vital, dando espaço para mutações genéticas e transformações malignas¹¹.

A neoplasia oral mais comum e desfecho da maioria das desordens potencialmente malignas é o Carcinoma Espinocelular (CEC), representando uma faixa de aproximadamente 90% dos casos, seguido de outros tumores como os de glândulas salivares, melanomas e linfomas. O CEC geralmente quando diagnosticado em estágios mais tardios, pode apresentar vários padrões de indiferenciação em vários níveis e desenvolvimento de metástases a distância. As neoplasias orais e orofaríngeas são consideradas como a sexta malignidade mais prevalente em todo o mundo, sendo diagnosticada uma incidência de aproximadamente 400.000 novos casos anualmente ¹⁸.

O prognóstico da doença não é favorável, sendo a taxa de sobrevida do paciente sem tratamento de aproximadamente 5 anos. Além disso, cerca de 50% dos casos são estadiados em estágio III ou IV, devido a lesão ser assintomática e somente procure

ajuda médica no momento em que a dor, sangramento ou tumefação estiverem presentes ¹⁸.

O diagnóstico clínico somente poderá ser feito se a doença apresentar padrões clássicos, como lesões concomitantes na mucosa oral e na pele, na ausência de padrões pode ser difícil o diagnóstico, nestes casos, se faz necessário a biópsia. O Líquen Plano sofre períodos de exacerbação e remissão, esse período está relacionado a stress, ansiedade ou trauma mecânico ⁷⁻²⁵.

O tratamento para Líquen Plano Oral tem como objetivo aliviar sintomas e diminuir o impacto funcional. Não existe um tratamento que seja eficaz para todos os casos, uma vez que sua causa real ainda não está totalmente definida ¹⁹.

Deve-se levar em consideração a extensão das lesões e a gravidade dos sintomas, sendo necessário assim um tratamento individualizado. Lesões pápulo-reticuladas exclusivas são assintomáticas e não necessitam de tratamento. As lesões puramente atróficas são sequelares e não responderão a nenhum tratamento. São as lesões erosivas as que necessitam de terapia medicamentosa devido à dor intensa ¹⁹.

A higiene oral do paciente deve ser enfatizada, além da utilização de medicações específicas para o controle da doença. Segundo Alrashdan, tratamentos com corticoesteróides tópicos são os preferíveis, visto que possuem menos efeitos adversos como a triancinolona, fluocinolona e o Clobetasol. Os corticóides sistêmicos estão reservados a falhas e insucessos na terapeutica tópica, ou quando mais de uma localidade no organismo está acometida, como a pele, mucosa genital ou couro cabeludo. Tratamento com laser de CO2 tem sido realizado por alguns profissionais, o método carece de embasamento científico para essa indicação (o laser não é utilizado no tratamento do líquen plano cutâneo)^{19,20}.

Com isso, podemos concluir que é fundamental que os portadores de Líquen Plano Oral mantenham um acompanhamento rigoroso com o cirurgião-dentista, para que possamos cumprir o tratamento individualizado para aquele paciente, contribuindo assim, para um rastreio, diagnóstico e prognóstico mais favorável ao indivíduo.

Discussão

O Líquen Plano Oral é uma doença dermatológica crônica relativamente comum que possui um potencial de malignização ainda muito discutido e pouco documentado na literatura, visto que, possui uma etiologia muito diversificada, sendo o estresse, a idade, infecções virais, genética e desnutrição fatores que podem desencadear a doença, além da etiopatogenia complexa de carcinogênese ².

De qualquer forma, o cirurgião-dentista deve estar atento no seu dia a dia clínico, reconhecendo os primeiros sinais do líquen plano oral, efetuando um diagnóstico precoce e permitindo assim um prognóstico mais favorável. O diagnóstico com frequência pode ser realizado apenas com achados clínicos, visto que, a descoberta precoce é fundamental para assim realizar tratamento imediato no sentido de evitar desconforto e sua possível malignização. O exame de biópsia e estudos de imunofluorescência direta muitas vezes se faz necessário para excluir outras doenças⁷.

O acompanhamento rigoroso e estratégias de tratamento dos pacientes com Líquen Plano Oral se faz necessário. Sugestões importantes como uma boa manutenção da higiene oral, especialmente nos locais das lesões, evitar água quente, ácido ou alimentos picantes, evitar excesso de fadiga e insônia, praticar exercício físico regularmente, manter uma alimentação saudável, evitar álcool, tabaco e realizar o controle de doenças sistêmicas com o médico responsável podem regredir as lesões ou diminuir seu potencial de malignização ⁷.

Clinicamente o Líquen Plano Oral apresenta formas diferentes, aproximadamente seis padrões clínicos, sendo o padrão mais associado ao carcinoma espinocelular o Líquen Plano Erosivo, no qual apresenta destruição do epitélio oral, dando origem assim a exposição de terminações nervosas, gerando a sensação de queimação, sendo clinicamente observadas na maioria das vezes como uma zona eritematosa à ulcerada. Dessa forma, o cirurgião dentista deve estar atento a áreas clássicas do líquen plano erosivo, visto que, é o mais associado a malignização, devido ao seu maior estresse oxidativo nas células, gerando metabólitos ativos que induzem a apoptose, quimiotaxiando linfócitos T pró-inflamatórios para o local da lesão, induzindo degeneração da camada basal do epitélio da mucosa^{12,13}.

Recentemente o estudo Larsen, relatou a incidência maior epidemiologicamente de líquen plano oral no sexo feminino, em contrapartida a influência da idade cronológica das pacientes, visto que a ação hormonal poderia ser um dos gatilhos para desencadear a resposta imunomediada para a patogênese da doença ¹⁰.

Lesões pré-cancerosas são definidas como um tecido morfológicamente alterado no qual o câncer é mais provável de acontecer. Frequentemente estão associados fatores ambientais e comportamentais, que influenciam na exposição de fatores etiológicos. Muitos são os agentes associados ao desenvolvimento de lesões potencialmente malignas, como, exposição crônica à radiação UV, alcoolismo, tabagismo, deficiência nutricional, herança genética e infecção por HPV, sendo a Leucoplasia, Eritroplasia, Queilite Actínica e Líquen Plano Oral às lesões orais pré-cancerosas mais encontradas⁴.

Por isso, se torna de extrema importância entender sobre a malignização e ao mesmo tempo ter uma boa comunicação com o paciente para juntamente com acompanhamentos rigorosos e estratégias de tratamentos, reduzir a transformação

dessas condições bucais em câncer invasivo. Taxas de transformação maligna são submetidas a avaliação, devido a critérios diagnósticos restritivos, períodos de acompanhamento inadequado ou de baixa qualidade⁴.

De acordo com o estudo de Abati, o número de novos episódios anualmente de câncer bucal é de aproximadamente 400.000 casos, sendo os locais mais incidentes a Índia, Sri Lanka, Indonésia e Paquistão, caracterizando a neoplasia mais comum de acometimento, sendo responsável pela incidência global de aproximadamente 25% de todos os casos. Além disso, a idade superior a 60 anos está intimamente relacionada com a incidência de novos casos, porém, este estudo nos revela um grande aumento desta patologia em indivíduos na faixa etária dos 40 anos, o que nos alerta ao diagnóstico e tratamento precoce da doença ¹⁸.

Segundo o estudo de Chiang, a malignização é obtida em aproximadamente cerca de 0,5 a 12% sendo seu processo ainda não bem esclarecido, o que sabemos, é que ocorre por volta dos 60 anos de idade, tendo prevalência pelo sexo feminino, sendo mais comum a transformação maligna do líquen plano oral erosivo, sendo a língua o local mais acometido pelo Carcinoma Espinocelular ¹².

Com isso, fica evidente a participação do cirurgião dentista no diagnóstico precoce do líquen plano oral, visto que, através do mesmo podemos ter um melhor prognóstico frente a essa lesão pré-maligna, além de poder direcionar o paciente para um tratamento mais efetivo, garantindo assim, melhores chances de cura e menor morbidade na terapêutica.

Conclusão

Apesar da OMS ter classificado o Líquen Plano Oral como sendo uma condição pré-maligna, ainda existem controvérsias na literatura. Fica evidente que há uma ampla faixa de diagnósticos diferenciais para o Líquen Plano Oral e que é necessário a

complementação de exames clínicos e histológicos, numa tentativa de detecção da doença. São vários os estudos que demonstram que o Líquen Plano Oral pode ter uma transformação maligna, sendo a inflamação crônica a principal chave para o desfecho da malignização, visto que, induz a danos no DNA celular, e estes desencadeiam mediadores inflamatórios que propiciam o surgimento da angiogênese através de fatores de crescimento endotelial como o VEGF, crescimento tumoral e metastização. Se faz necessário uma maior investigação nesta área para que possamos ter um melhor prognóstico e previsibilidade do tratamento, contribuindo assim, para a saúde bucal de nossos pacientes.

Abstract

Objectives: To instruct and guide dentists and other health professionals on the importance of early detection and screening of pre-malignant lesions. **Literature Review:** Oral Lichen Planus is a chronic dermatological condition, of autoimmune origin, relatively common in the population, which affects the epithelium of the mucosa and skin, being considered, by the World Health Organization (WHO), a potentially fatal disorder. malignant when associated with areas of ulceration. A literature review was performed on the PubMed and Lilacs databases. We sought to investigate the potential for malignancy of Oral Lichen Planus associated with erosive conditions, analyzing the process of carcinogenesis in the inflammatory process. **Conclusion:** It is concluded that the object of study is still a subject little explored in the literature, but there are etiopathological accusations that emphasize the process of malignancy arising from a pre-malignant lesion such as Oral Lichen Planus. In addition, we emphasize the importance of early diagnosis of stomatognathic lesions, so that we can increase the patient's chances of cure.

Keywords: carcinoma; neoplasm; malignant transformation; oral lichen planus; oral diagnosis;

Referências

1. Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Miyazaki S, Numako C, Noguchi T, Jinbu Y, Kusama M, Mori Y. Detection of trace metallic elements in oral lichenoid contact lesions using SR-XRF, PIXE and XAFS. *Scientific Reports*, 5(1). doi:10.1038/srep10672.
2. Siles MS, Sánchez AA, Medina S, Adoamnei A, Ruiz JAF, Hernández JPP, Caparrós ACC, Salazar VA, Alonso FC. Genotyping of the C>T allele of rs16906252, predictor of O16-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation status, in erosive atrophic lesions of oral lichen planus. *International Journal of Dermatology*. doi:10.1111/ijd.14473
3. Gissi DB, Gabusi A, Tarsitano A, Asioli S, Rossi R, Marchetti C, Montebugnoli L, Foschini MP, Morandi L. Application of a non-invasive oral brushing procedure based on bisulfite sequencing of a 13-gene panel to study high-risk OSCC patients. *Cancer Biomarkers*, 1–12. doi:10.3233/cbm-190422
4. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncology* 102 (2020) 104550
5. Speight PM, Khurram AS, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:612–627
6. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: a systematic review and meta-analysis using strict

- and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med*. 2021 Mar;50(3):287-298. doi: 10.1111/jop.12996. Epub 2020 Feb 8.
7. Werneck JT, Costa TO, Stibich CA, Leite CA, Dias EP, Junior AS. Oral lichen planus: study of 21 cases, *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):321-6.
 8. Moles MAG, Warnakulasuriya S, Ruiz IG, Ruiz LG, Ayén A, Lenouvel D, Ávila IR, García PR. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1111/odi.13323>
 9. Larsen KR, Johansen JD, Reibel J, Zachariae C, Rosing K, Pedersen AML. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. *BMC Oral Health* (2017) 17:103 DOI 10.1186/s12903-017-0393-2
 10. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Muzio LL, Pignatelli P, Lajolo C. Rate of malignant transformation of Oral Lichen Planus: a systematic review. doi: 10.1111/odi.12885
 11. Chiang CP, Chang JYF, Wang YP, Wu YH, Lu S, Sun A. Oral lichen planus e Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018 Sep;117(9):756-765. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021. Epub 2018 Feb 19.
 12. Cruz AF, Vitória JG, Andrade FFD, Diniz MG, Canuto GAB, Toledo JS, Fonseca FP, Fernandes AP, André L C, Gomes CC, Gomez RS. Reticular and erosive oral lichen planus have a distinct metabolomic profile: A preliminary study using gas chromatography-mass spectrometry. *J Oral Pathol Med* . 2019 May;48(5):400-405. doi: 10.1111/jop.12842. Epub 2019 Mar 25.

13. Chiang CP, Chang JYF, Wang YP, Wu YH, Lu S, Sun A .Oral Lichen Planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>
14. Ashkavandi ZJ, Aslani E. Caveolin-1 expression in oral lichen planus, dysplastic lesions and squamous cell carcinoma. doi.org/10.1016/j.prp.2017.03.006
15. Peng Q, Zhang J, Ye X, Zhou G. Tumor-like microenvironment in oral lichen planus: evidence of malignant transformation? expert review of clinical immunology, 2017 <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2017.1295852>
16. Ghazi, N, Khorasanchi, M. Markers associated with malignant transformation of oral lichen planus: a review article, Archives of Oral Biology 2021 <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2021.105158>
17. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi, M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 9160; doi:10.3390/ijerph17249160
18. Pola MJG, Álvarez LG, Martín JMG. Treatment of oral lichen planus. systematic review and therapeutic guide., Med. Clin. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2017.09.013>
19. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. Archives of Dermatological Research, 308(8), 539–551. doi:10.1007/s00403-016-1667-2
20. Dillenburg CS, Martins MAT, Almeida LO, Meurer L, Squarize CH, Martins MD, Castilho RM. Epigenetic Modifications and Accumulation of DNA Double-Strand Breaks in Oral Lichen Planus Lesions Presenting Poor Response to Therapy. Medicine, 94(30), e997.
21. Cruz AF, Vitório JG, Andrade FFD, Diniz MG, Canuto GAB, Toledo JS, Fonseca FP

- , Fernandes AP, André LC, Gomes CC, Gomez RS. Reticular and erosive oral lichen planus have a distinct metabolomic profile: A preliminary study using gas chromatography-mass spectrometry. J Oral Pathol Med. 2019;48:400–405
22. Nosratzahi T. Oral Lichen Planus: an Overview of Potential Risk Factors, Biomarkers and Treatments. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 19
23. WOO SB. Oral epithelial dysplasia and premalignancy, 2019. Head and Neck Pathology volume 13, pages 423–439 (2019)
24. Chiang CP, Chang JYF, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus e differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and managent, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.01.021>
25. Moles MAG, Ávila IR, Ruiz LG, Ayén A, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: a systematic review and comprehensive meta-analysis, Oral Oncol . 2019 Sep;96:121-130. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012. Epub 2019 Jul 22.
26. Sardaro N, Vella FD, Incalza MA, Stasio DD, Lucchese A, Contaldo M, Laudadio C, Petruzzi M. Oxidative Stress and Oral Mucosal Diseases: An Overview. in vivo 33: 289-296 (2019) doi:10.21873/invivo.11474

Endereço para correspondência:

Nome completo: Matheus Callegari Ductra
Rua Sete de Setembro, nº336 AP 402 , Bairro: Centro
CEP 98280000 – Panambi, Rio Grande do Sul, Brasil
Telefone: (55) 55999754819
E-mail: matheuscallegari2@hotmail.com

Recebido em: 10/01/2023. Aceito: 01/09/2023.