



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



TÚLIO MORANDIN FERRISSE

ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
IMUNOPATOLÓGICA DAS LESÕES LIQUENOIDES ORAIS. REVISÃO
SISTEMÁTICA E ESTUDO PROSPECTIVO

Araraquara

2016



UNESP - Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Odontologia de Araraquara



TÚLIO MORANDIN FERRISSE

**ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
IMUNOPATOLÓGICA DAS LESÕES LIQUENOIDES ORAIS. REVISÃO
SISTEMÁTICA E ESTUDO PROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Área de Diagnóstico e Cirurgia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para o título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Orientador: Profa. Dra. Andreia Bufalino

Araraquara

2016

Ferrise, Túlio Morandin

Análise das características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas das lesões liquenóides orais. Revisão sistemática e estudo prospectivo / Túlio Morandin Ferrise.-- Araraquara: [s.n.], 2016.

64 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia

Orientadora: Profa. Dra. Andreia Bufalino

Co-orientadora: Profa, Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato

1. Doenças autoimunes 2. Estomatite 3. Hidroxicloroquina I.

Título

TÚLIO MORANDIN FERRISSE

**ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E
IMUNOPATOLÓGICA DAS LESÕES LIQUENOIDES ORAIS. REVISÃO
SISTEMÁTICA E ESTUDO PROSPECTIVO**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas na
área de concentração de Diagnóstico e Cirurgia

Comissão Julgadora

Presidente e orientador (a): Prof^a Dr^a Andreia Bufalino

2º Examinador: Prof^a Dr^a Rose Mara Ortega

3º Examinador: Prof. Dr Paulo Inácio da Costa

Araraquara, 31 de Março de 2016

DADOS CURRICULARES

TÚLIO MORANDIN FERRISSE

NASCIMENTO: 01/01/1990 Catanduva/SP

Filiação:

2014/2016: Mestrado em Ciências Odontológicas na área de concentração Diagnóstico e Cirurgia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

2014/2016. Especialista em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic - Campinas

2014/2016. Especialista em Radiologia Odontológica e Imaginologia pela Faculdade de Odontologia e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic - Campinas

2009/2013. Graduado em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

Dedicatória

Esse trabalho é dedicado aos meus pais João Ferrisse Júnior e Rosana Morandin Ferrisse e ao meu eterno amor Analú Barros de Oliveira, que desde o primeiro momento do curso de Mestrado me apoiaram e ainda apoiam.

Agradecimentos

Gostaria inicialmente de agradecer a Jesus, Espírito Santo e todos os Mestres Iluminados que nos ensinaram e ainda ensinam que a verdadeira Luz pode ser encontrada em todas as coisas;

Aos meus pais João Ferrisse Júnior e Rosana Morandin Ferrisse, meu irmão Iago Morandin Ferrisse e a minha namorada Analú Barros de Oliveira por serem ombros mais do que fortes para que eu pudesse chegar neste momento;

A minha orientadora Prof^a Dr^a Andréia Bufalino e a co-orientadora Prof^a Dr^a Elaine Maria Sgavioli Massucato pela confiança depositada, paciência requerida e determinação no desenvolvimento do projeto;

Ao Prof Dr Paulo Inácio da Costa, Prof Dr Jorge Esquiche Léon e todas as suas equipes de trabalho por toda a ajuda no desenvolvimento do projeto;

A toda a minha família por acreditar em mim;

Aos pais de Analú Barros de Oliveira, João Barros de Oliveira e Marli de Fátima Stievano de Oliveira e aos “bichinhos” Naila, Pepe, Valente e Princesa.

A todos meus amigos de Catanduva e da pós-graduação, funcionários e professores do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia e do Laboratório de Análises Clínicas “Prof. Antônio Longo”;

A CAPES pelo recebimento de bolsa.

“Não usemos bombas nem armas para conquistar o mundo. Usemos o amor e a compaixão. A paz começa com um sorriso”.

Madre Tereza de Calcutá (1910-1997)

(data da visita)

“A felicidade não é um destino, é uma viagem. A felicidade não é amanhã, é agora. A felicidade não é dependência, é uma decisão. A felicidade é o que somos, não o que possuímos”.

Osho (1931-1990)

(data da visita)

Ferrisse TM. Análise das características clínica, histopatológica e imunopatológica das lesões liquenóides orais [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016.

Resumo

O conceito de reação liquenóide ou interface liquenóide foi introduzido na dermatologia para definir diversas doenças inflamatórias da pele que apresentam características histopatológicas similares. Assim como a pele, a mucosa oral é afetada por uma variedade de lesões liquenóides orais (LLOs). As LLOs foram classificadas em: lesão liquenóide de contato; lesão liquenóide a medicamento; doença do enxerto-*versus*-hospedeiro e lesões liquenóides não classificáveis de aspecto liquen plano-like, como a estomatite ulcerativa crônica (EUC) recentemente descrita. Além da sobreposição de características entre as lesões que compõem este grupo, o líquen plano oral (LPO) representa o principal diagnóstico diferencial. Tradicionalmente, o diagnóstico das LLOs e do LPO depende da associação clínica e histopatológica, mas em vários casos, esta abordagem não oferece um diagnóstico confiável. As realizações de estudos clínicos e laboratoriais podem auxiliar no entendimento da etiopatogenia destas doenças e refinar a capacidade de diferenciar as LLOs. Diante disto, os objetivos específicos deste estudo foram: (1) Realizar uma revisão sistemática sobre EUC com ênfase específica nas características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas desta condição recentemente descrita; e (2) Realizar um estudo prospectivo para avaliar as características clínicas e histopatológicas das LLOs.

Palavra-chave: Doenças autoimunes. Estomatite. Hidroxicloroquina.

Ferrisse TM. Analysis of clinical features, histopathological and immunohistochemical pathological oral lichenoid lesions [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016.

Abstract

The concept of lichenoid reaction or lichenoid interface was introduced in dermatology to define various inflammatory diseases of the skin that have similar histopathological features. Just as the skin and oral mucosa is affected by a variety of oral lichenoid lesions (OLLs). OLLs were classified as contact Lichenoides injury; drug Lichenoides injury; chronic graft versus host and not classifiable lichenoid lesions aspect lichen planus-like, such as chronic ulcerative stomatitis (CUS) recently described. Besides the overlapping features among injuries that make up this group, oral lichen planus (OLP) is the main differential diagnosis. Traditionally, the diagnosis of OLLs and the OLP depends on the clinical and histopathological association, but in many cases, this approach does not provide a confident diagnosis. The achievement of clinical and laboratory studies may help to understand the pathogenesis of these diseases and refine the ability to differentiate OLLs. Thus, the specific objectives of this study were: (1) conduct a systematic review of CUS with particular emphasis on clinical, histopathological and immunopathological of this newly described condition; and (2) Conducting a prospective study to evaluate the clinical and histopathological characteristics of OLLs.

Keywords: Autoimmune disease. Stomatitis. Hydroxychloroquine.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1	Líquen plano.....	11
2.2	Lesão liquenoide oral.....	13
2.2.1	Lesão liquenoide de contato.....	15
2.2.2	Lesão liquenoide a medicamentos.....	17
2.2.3	Doença do enxerto- <i>versus</i> -hospedeiro.....	18
2.2.4	Estomatite ulcerativa crônica.....	20
3	PROPOSIÇÃO.....	23
3.1	Objetivo geral.....	23
3.2	Objetivos específicos.....	23
4	MATERIAL E MÉTODO.....	24
4.1	Revisão sistemática.....	24
4.1.1	Estratégia de estudo.....	24
4.1.2	Critérios de seleção do estudo.....	24
4.1.3	Análise dos dados.....	25
4.2	Estudo prospectivo das LLOs.....	25
4.2.1	Participantes da pesquisa.....	25
4.2.2	Avaliação clínica e registro das imagens clínicas.....	26
4.2.3	Coleta e processamento das amostras de biópsia.....	27
4.2.4	Análise histológica.....	27
4.2.5	Análise dos resultados.....	28
5	RESULTADO.....	29
5.1	Resultado da revisão sistemática.....	29
5.2	Resultado do estudo prospectivo.....	37
6	DISCUSSÃO.....	42
6.1	Revisão sistemática.....	42
6.2	Estudo prospectivo.....	45
7	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS.....	48
	ANEXO.....	61

1 INTRODUÇÃO

As lesões liquenoides orais (LLOs) e o líquen plano oral (LPO) compreendem um grupo de doenças imunomediadas que clinicamente e histologicamente são semelhantes, mas com etiologia, tratamento e prognóstico distintos (van der Waal⁹⁷, 2009). Atualmente os critérios histopatológicos para o diagnóstico de LPO utilizados na prática clínica, são os indicados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, do inglês *World Health Organization*) (Kramer et al³⁸, 1978). No entanto, estes critérios não permitem a distinção entre as lesões de LPO e LLOs. Por esta razão, o termo LLO tem sido coletivamente utilizado como referência a ambas as patologias. Contudo, as LLOs usualmente possuem etiologia identificável, o que permite sua divisão em quatro tipos distintos, incluindo: (1) lesão liquenoide de contato ao amálgama, (2) lesão liquenoides a medicamentos, (3) doença do enxerto-versus-hospedeiro (GVHD – do inglês *graft-versus-host disease*), e (4) as lesões que têm um aspecto líquen plano-like, mas que falta um ou mais aspectos clínicos e histopatológicos característicos do LPO clássico. Por isso, os termos “reação liquenoide oral” e “estomatite liquenoide de contato”, são igualmente utilizados como referência as LLOs. Outro ponto importante de distinção entre LPO e LLOs, consiste na localização das LLOs que frequentemente ocorrem em regiões orais que são incomuns no LPO. Um exemplo é o desenvolvimento de LLOs no palato de pacientes com diagnóstico de GVHD. Desta forma, uma avaliação cuidadosa da história clínica e dos possíveis fatores etiológicos é fundamental para o estabelecimento do diagnóstico diferencial entre LLOs e LPO. Adicionalmente, a realização de biópsia deve ser considerada não apenas como medida de distinção entre LLOs e LPO, mas também para avaliar a presença de displasia epitelial ou mesmo carcinoma de células escamosas, quando os achados clínicos se aproximam daqueles observados em eritroleucoplasias. (van der Meij et al⁹⁵, 2003; van der Waal⁹⁷, 2009).

Uma doença imunomediada reconhecida recentemente e de difícil diagnóstico é a estomatite ulcerativa crônica (EUC), que se apresenta com características clínicas e histopatológicas semelhantes ao LPO, LLOs, penfigóide das membranas mucosas, dermatite herpetiforme, doença linear de IgA, pênfigo vulgar, eritema multiforme e epidermólise bolhosa adquirida (Scully et al⁷⁵, 1997). A EUC foi descrita

pela primeira como uma entidade única, com excelente resposta a hidroxicloroquina e que não responde adequadamente à terapia com corticoesteróides (Jaremko et al³⁴., 1990). Na literatura existem apenas 40 casos de EUC relatados; no entanto, é provável que muitos casos sejam erroneamente diagnosticados como LLO pela falta de realização da imunofluorescência (IF), um exame complementar de alto custo e fundamental para o diagnóstico desta condição (Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Solomon⁸³, 2008; Carlson et al⁸., 2011).

Inicialmente pretende-se realizar uma revisão sistemática sobre Estomatite Ulcerativa Crônica com ênfase específica nas características clínicas, histopatológica e imunopatológicas desta condição recentemente descrita. Tendo isso feito, foi possível obter dados que auxiliaram na orientação de um estudo prospectivo que avaliou as características clínicas, histopatológica e imunopatológicas das LLOs.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Líquen plano

O líquen plano (LP) foi descrito pela primeira vez em 1869, como uma doença sistêmica crônica de natureza imunomediada e que comumente envolve a cavidade bucal, mas pode envolver outros sítios, como a pele, mucosa vaginal e vulvar, glândula do pênis, couro cabeludo e unhas (Scully et al⁷⁴., 2008). A prevalência na população varia de 0,5% - 2,2%, principalmente entre a faixa etária de 30-60 anos, sendo as mulheres o gênero mais acometido. O LP quando envolve a mucosa oral normalmente se apresenta como lesões múltiplas, frequentemente bilaterais com distribuição simétrica. A apresentação clínica mais comum do LPO é a forma reticular, a qual é descrita como placa branco-acizentada em forma de linhas ou estrias, chamadas de estrias de Wickham (Al-Hashimi et al¹., 2007). Contudo, o LPO pode se apresentar com várias morfologias como reticular, papilar, tipo placa, atrófico/erosivo ou ulcerado e bolhoso (McCartan et al⁴⁹., 2008). Os sítios bucais mais comumente envolvidos são a mucosa jugal, dorso de língua, gengiva (gengivite descamativa), mucosa labial e vermelhão do lábio inferior (Silverman et al⁷⁹., 1985; Eisen¹⁸, 2002). Devido à grande variedade clínica do LPO, o diagnóstico diferencial deve incluir as LLOs, leucoplasia, leucoplasia verrucosa proliferativa, eritroleucoplasia, lúpus eritematoso, doenças vesículas bolhosas como o pênfigo vulgar, penfigóide e estomatite ulcerativa crônica (Scully et al⁷⁴., 2008). Os aspectos microscópicos encontrados em amostras de LPO são relativamente característicos e incluem a presença de um epitélio em forma de “dentes de serra”, atrofia epitelial, acantose, degeneração hidrópica das células da camada basal, disceratose e infiltrado inflamatório em padrão “band-like” com predomínio de linfócitos tipo T na lâmina própria (van der Meij et al⁹⁴., 1999; van der Meij et al⁹⁶., 2003). Portanto, o diagnóstico de LPO é feito usualmente pela combinação das características clínicas e histopatológicas das lesões (Al-Hashimi et al¹., 2007; Scully et al⁷⁴., 2008). Além disto, a análise histopatológica de lesões sugestivas de LPO é fundamental para a exclusão de condições malignas clinicamente semelhantes ao LPO, especialmente nas formas erosivas ou ulceradas (Scully et al⁷⁴., 2008). Todavia, os achados

histopatológicos de lesões sugestivas de LPO algumas vezes são imprecisos, em aproximadamente metade dos casos há uma pobre correlação clinicopatológica, o que dificulta a confirmação do diagnóstico final (van der Meij et al⁹⁴., 1999; van der Meij et al⁹⁶., 2003; Mravak-Stipetić et al⁵⁸., 2014).

A etiologia do LP ainda é incerta, mas parece estar relacionada a uma resposta imunomediada que altera a fisiologia dos queratinócitos na camada basal do epitélio, tornando-os suscetíveis às respostas imunológicas mediadas por células (Payeras et al⁶³., 2013). Consequentemente, ocorre a ativação de linfócitos CD4+ e CD8+ e a produção de citocinas como, interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF) que promovem a apoptose dos queratinócitos (Villarroel Dorrego et al⁹⁸., 2002; Ismail et al²⁹., 2007). Contudo, os fatores que desencadeiam todo este processo ainda continuam desconhecidos. Estudos recentes buscaram avaliar fatores como infecções virais e desordens psicológicas, como por exemplo, depressão, ansiedade e estresse com o possível desenvolvimento de LPO e exacerbação das lesões do mesmo, mas os resultados parecem conflitantes (Lodi et al⁴⁵., 2005; Manolache et al⁴⁷., 2008; Girardi et al²⁵., 2011). Recentemente foi demonstrada que a expressão de proteínas de choque térmico (HSP – do inglês *heat shock protein*) encontra-se aumentadas em paciente com LPO, porém outros fatores como as mudanças de temperatura, vários agentes externos, medicações, vírus e nutrientes, podem também alterar a expressão destas proteínas, o que torna difícil afirmar esta correlação (Sugerman et al⁸⁶., 2000; Sugerman et al⁸⁵., 2002; Pearl et al⁶⁴., 2006).

O tratamento do LPO é baseado no alívio dos sintomas preconizando-se o uso tópico ou sistêmico de drogas imunossupressoras combinadas com drogas antimicrobianas e acompanhamento cuidadoso e rigoroso (Buajeeb et al⁷., 2000; Lo Muzio et al⁴⁴., 2001; Schifter et al⁷¹., 2010; Sciubba⁷³, 2011). O uso de corticoesteróides sistêmicos é reservado para situações de falha da terapia tópica, sucessivas recidivas e espalhamento das lesões para sítios extra-bucais como a pele, região genital, couro cabeludo e esôfago (Scully et al⁷⁴., 2008).

2.2 Lesão liquenoide oral

As LLOs pertencem ao grupo de doenças imunomediadas, e, portanto, suas manifestações clínicas assemelham-se a diversas doenças que compõe esse grupo, apresentando-se clinicamente como áreas de placa e estrias brancas assintomáticas e erosões/ulcerações eritematosas com áreas focais de estrias brancas sintomáticas (van der Waal⁹⁷, 2009; Al-Hashimi et al¹., 2007; De Rossi et al¹³., 2014).

Quatro tipos de LLOs são descritas atualmente na literatura: lesão liquenoide de contato (sendo a restauração de amálgama a causa mais comum), lesão liquenoide a medicamentos (as lesões podem ocorrer em mucosa bucal associada ou não à lesão cutânea), GVHD e as LLOs líquen plano-like, como a estomatite ulcerativa crônica (EUC) (van der Meij et al⁹⁶., 2003; Al-Hashimi et al¹., 2007; van der Waal⁹⁷, 2009; Prucktrakul et al⁶⁶., 2015).

Histopatologicamente a LLO é caracterizada por uma degeneração da camada basal do epitélio estratificado intimamente associada a um infiltrado de células T no tecido conjuntivo subjacente, sendo esta, a provável patogênese desta condição (Sontheimer et al⁸⁴., 1981; Weedon¹⁰⁰, 1982; Shiohara et al⁷⁶., 1992; Shiohara et al⁷⁷., 1997). Outros achados histopatológicos descritos são o infiltrado inflamatório misto profundo espalhado na lâmina própria, áreas focais de paraqueratose, interrupção focal da camada granular, corpos citoides e número aumentado de mastócitos nas áreas de degeneração da membrana basal (van der Waal⁹⁷, 2009).

O diagnóstico diferencial das LLOs deve envolver praticamente todas as lesões imunomediadas que apresentam repercussão bucal, incluindo o penfigóide das membranas mucosas, doença linear IgA, pênfigo vulgar, eritema multiforme, estomatite ulcerativa crônica e o líquen plano (Mustafa et al⁵⁹., 2015). Portanto, o diagnóstico dessas lesões depende de uma associação dos achados clínicos e histopatológicos, baseado em uma anamnese bem conduzida (Al-Hashimi et al¹., 2007; Schlosser⁷², 2010). Além disto, como estas lesões apresentam amplo espectro clínico, são de natureza imunomediada e muitas vezes os seus achados histopatológicos são inespecíficos, a imunofluorescência direta é requerida para o estabelecimento do diagnóstico definitivo (Suresh et al⁸⁸., 2012; Tapia et al⁸⁹., 2015).

A precisão do diagnóstico diferencial entre as LLOs é fundamental para a realização do tratamento adequado, pois esse é dependente do fator etilógico relacionado. Por exemplo, nos casos de lesão liquenoide ao amálgama o tratamento indicado é o polimento ou substituição do amálgama por outro material restaurador. Por outro lado, nos casos de lesão liquenoide a medicamentos, a substituição do medicamento causador das lesões seria o melhor tratamento, embora, em algumas situações é observada a permanência das lesões mesmo após a suspensão do fármaco. Em outras situações, como na GVHD, o uso de corticoesteróides ou, imunomoduladores, são os tratamentos preferidos (Al-Hashimi et al¹, 2007; van der Waal⁹⁷, 2009). Adicionalmente, alguns estudos mostraram que as LLOs apresentam um potencial para a transformação maligna em carcinoma de células escamosas, sendo, portanto, o seu diagnóstico e tratamento fundamentais na prevenção do câncer bucal (van der Meij et al⁹⁶, 2003; van der Meij et al⁹³, 2007) No entanto, mais estudos são necessários para o esclarecimento dessa hipótese.

2.2.1 Lesão liquenoide de contato

As lesões liquenoides de contato caracterizam-se clinicamente como áreas de placas ou pápulas brancas associadas a áreas erosivas ou ulceradas que podem afetar qualquer sítio na cavidade bucal (Millard et al⁵⁵., 2000; Eisen et al¹⁷., 2005). Estas lesões são frequentemente unilaterais e de aspecto não simétrico, sendo observada uma relação topográfica do agente causador com o tecido bucal afetado (Millard et al⁵⁵., 2000; Eisen et al¹⁷., 2005; McParland et al⁵²., 2012). Os sítios bucais mais comuns de acometimento das LLOs de contato incluem a mucosa jugal, lateral de língua, seguido de gengiva, palato duro e assoalho bucal (McParland et al⁵²., 2012). Os materiais odontológicos representam a quase totalidade de agentes causadores da LLO por contato, os quais são capazes de alterar a antigenicidade dos queratinócitos da camada basal que passam a ser reconhecidos como antígenos pelas células do sistema imunológico (McGiven et al⁵¹., 2000; Sugerma et al⁸⁵., 2002). O amálgama é o material odontológico mais frequentemente associado ao aparecimento das LLOs de contato, no entanto, o ouro, paládio, níquel, cromo e cobalto, utilizados na reabilitação oral, também podem estar relacionados. As lesões bucais que se desenvolvem neste grupo de lesões, geralmente é uma consequência da hipersensibilidade a um dos componentes presentes nestes materiais odontológicos, como o mercúrio, cobre ou zinco (McGiven et al⁵¹., 2000; Moller⁵⁶., 2002; Thornhill et al⁹⁰., 2003; Laeijendecker et al⁴⁰., 2004).

Os estudos mostram que a lesão liquenoide ao amálgama é resultante de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV e o desenvolvimento desta reação pode ocorrer após meses ou anos do contato com o material irritante (Jolly et al³⁵., 1986; Cawson et al⁹., 2008). Contrariamente aos outros tipos de hipersensibilidade que levam à produção de auto-anticorpos, nas LLOs a reação caracteriza-se por uma resposta imunológica mediada por células (McParland et al⁵²., 2012). A fisiopatologia da reação de hipersensibilidade tipo IV é complexa e envolve linfócitos CD8+ citotóxicos e CD4+ auxiliares que reconhecem o antígeno em qualquer um dos sistemas do complexo de histocompatibilidade. Macrófagos presentes no meio ambiente secretam interleucinas que estimulam ainda mais a proliferação de

linfócitos CD4+, estimulando a síntese de outras interleucinas que mediam a resposta imune (McParland et al⁵².,2012).

Os estudos mostram que a substituição das restaurações de amálgama dentário em pacientes com LLOs por resina composta pode levar a resolução parcial ou completa da condição clínica (Bolewska et al⁴., 1990; Bolewska et al⁵., 1990; Skoglund⁸⁰, 1994; Laine et al⁴¹., 1997, Issa et al³⁰., 2003). No entanto, biópsia incisional deve ser realizada para auxiliar no diagnóstico diferencial destas lesões e excluir a possibilidade de displasia associada (Warnakulasuriya et al⁹⁹., 2008; Melrose⁵⁴, 2011). Testes de sensibilidade cutâneos podem auxiliar no diagnóstico de pacientes que possuem hipersensibilidade a algum material, porém os estudos apresentam resultados conflitantes (Laine et al⁴¹., 1997). Provavelmente, isto é decorrente da falha no diagnóstico diferencial entre o LPO e outras LLOs (Thornhill et al⁹⁰., 2003; Ditrichova et al¹⁶., 2007).

2.2.2 Lesão liquenoide a medicamentos

Diversos medicamentos são capazes de induzir uma reação liquenóide de hipersensibilidade na cavidade bucal que clinicamente e histologicamente são indistinguíveis do LPO. As lesões envolvendo a pele manifestam-se clinicamente como pápulas ou placas queratóticas, pruriginosas, com ausência de estrias de Wickham e frequentemente localizadas no tronco e nas extremidades (Fessa et al²¹., 2012). Na literatura, duas classes de medicamentos são frequentemente associadas ao desenvolvimento de lesões liquenoides a medicamentos, incluindo, os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e agentes anti-hipertensivos como os beta-bloqueadores, inibidoras de ECA e diuréticos (Sugerman et al⁸⁶., 2000). Contudo, outros grupos de medicamentos parecem estar relacionados com o desenvolvimento de LLOs, dentre os quais podemos citar os hipoglicemiantes, antifúngicos, anticonvulsivantes e drogas imunomoduladoras (Schlosser et al⁷²., 2010; Artico et al²., 2011). Recentemente, foi proposto que a patogênese da lesão liquenoide a medicamentos está associada à presença de polimorfismos nas enzimas do citocromo P450, tornando os pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento da doença (Kragelund et al³⁷., 2009; Kragelund et al³⁶., 2010). O diagnóstico desta condição é baseado na avaliação dos medicamentos utilizados pelo paciente, aparência clínica das lesões e achados histopatológicos (McCartan et al⁵⁰., 1997; Thornhill et al⁹¹., 2006). Portanto, o diagnóstico final desta condição é difícil e a melhor conduta terapêutica é a substituição da medicação causadora das lesões. No entanto, a remissão completa das lesões geralmente é lenta ou não ocorre.

2.2.3 Doença do enxerto-versus-hospedeiro

A GVHD pode ser definida como uma reação imunomediada que ocorre em pacientes que receberam transplante de medula óssea alogênica (TMO) (Margaix-Muñoz et al.⁴⁸, 2015). A fisiopatologia da GVHD envolve uma reação imunológica entre os linfócitos T imunocompetentes do doador que reconhecem e atacam antígenos de histocompatibilidade oriundos de tecidos do hospedeiro (Kuten-Shorrer et al.³⁹, 2014; Margaix-Muñoz et al.⁴⁸, 2015). Neste contexto a GVHD é uma das principais complicações em pacientes que se submetem ao TMO alogênico (Jagłowski et al.³³, 2014; Dignan et al.¹⁵, 2012). Clinicamente a GVHD pode ser dividida em formas agudas, que ocorrem entre 50-70% dos casos de todos os pacientes com TMO alogênico, e formas crônicas, que representam um total de 30-50% dos casos (Elad et al.¹⁹, 2010). A forma aguda da doença é potencialmente fatal e desenvolve-se nos primeiros 100 dias após o TMO alogênico, tipicamente afetando a pele (exantema), trato gastrointestinal (dor abdominal, diarreia) e fígado (icterícia) (Demarosi et al.¹⁴, 2005). A forma crônica da GVHD é uma síndrome multiorgânica, com características clínicas semelhantes às das doenças imunomediadas e do colágeno, como lesões que envolvem usualmente a cavidade bucal (Treister et al.⁹², 2008). Essa última apresentação, pode se desenvolver após 3 anos do transplante e normalmente é precedido da forma aguda (Demarosi et al.¹⁴, 2005; Treister et al.⁹², 2008). As lesões bucais são similares a lesões observadas em doenças imunomediadas como o LPO, LLOs e lúpus eritematoso. Estas lesões bucais caracterizam-se por placas hiperqueratóticas, restrição da abertura bucal, consequentemente gengivites, mucosites, eritemas e dor (Filipovich et al.²², 2005). Existem relatos de que alguns fatores possam contribuir para o aumento do risco do desenvolvimento da GVHD crônica, incluindo a idade avançada, doador do sexo feminino para um receptor masculino e transplante de células do sangue periférico (Flowers et al.²³, 2011). Histologicamente as amostras de tecido bucal caracterizam-se por células epiteliais disceratóticas, apoptose e infiltrado inflamatório liquenóide abaixo da camada basal, formado por células CD3+, CD68+ e linfócitos T. (Shulman et al.⁷⁸, 2006; Meier et al.⁵³, 2011). O tratamento desta condição envolve principalmente o uso de corticoesteróides e imunomoduladores tópicos, como por

exemplo, dexametasona, prednisona, triancinolona, clobetasol, e tacrolimus. Outras modalidades de tratamento como terapia fotodinâmica e a talidomida podem ser utilizadas para acelerar o reparo tecidual (Meier et al⁵³., 2011; Kuten-Shorrer et al³⁹., 2014).

2.2.4 Estomatite ulcerativa crônica

Uma doença imunomediada reconhecida recentemente e de difícil diagnóstico diferencial com LPO e outras LLOs, é a EUC. A EUC foi descrita pela primeira vez por Jaremko et al.³⁴ (1990), como uma entidade única, com excelente resposta à hidroxicloroquina e que não responde adequadamente à terapia com corticoesteróides. A EUC é considerada por alguns autores como uma doença mucocutânea rara e imunomediada, que envolve prioritariamente a mucosa oral e ocasionalmente a pele (Solomon et al⁸¹., 2003). A literatura contém relatos de aproximadamente 40 casos de EUC; no entanto, é provável que muitos casos não sejam diagnosticados pela falta de realização da imunofluorescência (IF), um exame complementar especial e de alto custo (Carlson et al⁸., 2011). A EUC é caracterizada clinicamente pela presença de lesões erosivas/ulceradas em cavidade bucal, de natureza crônica e recorrente, sendo a língua o sítio mais acometido, seguido de mucosa jugal e tecido gengival, e menos frequentemente a mucosa labial e ao palato duro (Chorzelsky et al¹⁰., 1998; Scully et al⁷⁵., 1997; Worle et al¹⁰¹., 1997; Lorenzana et al⁴⁶., 2000; Solomon et al⁸¹., 2003; Solomon⁸³, 2008). Em uma recente revisão da literatura foi demonstrado que 90% dos casos de EUC acometem mulheres caucasianas com média de idade de 59 anos, e que lesões bucais estão associadas a lesões de pele em apenas 5.1% dos casos (Islam et al²⁸., 2007). Em relação à sintomatologia, os pacientes frequentemente relatam gengiva inflamada, dor na língua e dificuldade de se alimentar, seguido de perda de peso (Islam et al²⁸., 2007).

A EUC frequentemente apresenta-se com características clínicas e histopatológicas semelhantes ao LPO, outras LLOs, penfigóide das membranas mucosas, dermatite herpetiforme, doença linear de IgA, pênfigo vulgar, eritema multiforme e epidermólise bolhosa adquirida (Scully et al⁷⁵., 1997). Portanto, um cuidadoso acompanhamento clínico, incluindo o histórico da lesão e o seu comportamento ao longo do tempo, juntamente com as análises de IF são imprescindíveis àqueles pacientes que apresentam uma longa história de recorrência de lesões erosivas e ulceradas na cavidade bucal (Scully et al⁷⁵., 1997;

Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Solomon⁸³, 2008). Sendo assim, o diagnóstico de EUC requer biópsia, exame histopatológico e imunofluorescência, para identificação de auto-anticorpos no espécime (Carlson et al⁸., 2011).

Microscopicamente as lesões de EUC não são específicas e são frequentemente descritas como sugestivas de LPO. Os achados microscópicos comumente relatados consistem em epitélio escamoso estratificado atrófico, paraqueratinizado ou não, exibindo áreas focais de degeneração celular da camada basal com um infiltrado mononuclear linfocitário na lâmina própria, exibindo padrão “band-like” (Lorenzana et al⁴⁶., 2000; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007). Estudos de imunofluorescência demonstram um padrão de marcação dos auto-anticorpos da EUC caracterizado como sinal de anticorpos antinucleares epitélio estratificado específico (SES-ANA – do inglês *stratified epithelial-specific antinuclear antibody*) nos núcleos de células epiteliais das camadas basal e parabasal (Lee et al⁴²., 1999). Estudos prévios demonstraram que os auto-anticorpos da EUC se ligam a um antígeno nuclear presente na epiderme, Δ Np63 α , uma proteína nuclear normalmente expressa nas células basais e parabasais do epitélio estratificado escamoso (Lee et al⁴²., 1999). Estes anticorpos podem ser encontrados circulantes no soro, pele e na mucosa bucal dos indivíduos afetados e são classificados como tipo IgG, sendo direcionados para o núcleo dos queratinócitos. Segundo Rinaggio et al⁶⁹. (2007), a imunofluorescência direta (IFD) representa o melhor teste complementar para o estabelecimento do diagnóstico de EUC. Ocasionalmente, anticorpos tipo IgA e C3 podem apresentar um padrão similar nas áreas basais e parabasais (Islam et al²⁸., 2007).

A etiologia da EUC ainda é desconhecida e atualmente o seu tratamento é empírico, sendo o uso inespecífico de hidroxicloroquina o tratamento mais eficaz (Solomon⁸³, 2008). O uso desta droga antimalárica proporciona alívio em muitos casos, mas não é bem tolerado por alguns pacientes e pode induzir efeitos colaterais graves como a retinopatia, psicose tóxica, neuromiopia, agranulocitose e anemia aplásica (Islam et al²⁸., 2007; Solomon⁸³, 2008). Adicionalmente, um estudo mostrou que a redução da expressão das integrinas $\alpha 6$ e $\beta 4$ em hemidesmossomos de pacientes com EUC, pode estar associada com o destacamento subepitelial que ocorre nesta condição (Carlson et al⁸., 2011). Considerando os fatos abordados, um melhor entendimento da patogênese associada à EUC é necessário para que se possa buscar uma medida terapêutica e diagnóstica mais adequada.

Neste contexto, o exame de imunofluorescência tem sido utilizado como um definidor de diagnóstico pela demonstração das classes de imunoglobulinas depositadas, ou de outros depósitos imunes, e pela localização de tais depósitos (Mutasim et al⁶⁰., 2001).

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste trabalho foi analisar as características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas em LLOs.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Realizar uma revisão sistemática sobre EUC com ênfase específica nas características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas desta condição recentemente descrita.

3.2.2 Realizar um estudo prospectivo clínico e laboratorial de pacientes com diagnóstico clínico de LLOs ou LPO atendidos no Serviço de Medicina Bucal – FOAr – UNESP.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Revisão sistemática

4.1.1 Estratégia de estudo

Uma revisão sistemática foi realizada nas bases de dados PUBMED e SCOPUS. Adicionalmente, uma pesquisa manual foi realizada em jornais internacionais e artigos de revisão com o intuito de identificar e adicionar estudos elegíveis. Para a busca dos artigos foram utilizados como palavras-chaves “*oral chronic ulcerative stomatitis*” e “*chronic ulceratice stomatitis*” entre os períodos de Maio de 1946 até Novembro de 2015. Os seguintes parâmetros de inclusão foram adotados: (1) artigos de caso clínico, (2) series de caso e (3) estudos observacionais relacionados à EUC. Apenas artigos escritos em língua inglesa foram incluídos. O título e o resumo de cada artigo foram utilizados para a exclusão inicial de artigos irrelevantes para o estudo. Os artigos remanescentes foram revisados para determinar se os mesmos possuíam as informações de interesse do estudo. O programa Mendley foi utilizado como ferramenta auxiliar na triagem e remoção das duplicatas.

4.1.2 Critérios de seleção do estudo

Todos os artigos foram revisados independentemente por 3 investigadores para determinar quais artigos deveriam ser incluídos. Os 3 investigadores consideraram aptos todos os artigos que mencionavam os aspectos clínicos, histopatológicos e imunopatológicos de casos diagnosticados com EUC. Adicionalmente os autores incluíram artigos que avaliaram o tipo de tratamento realizado em pacientes com EUC.

Estudos que não apresentavam as características acima foram excluídos do estudo. Além disto, foram excluídos os artigos baseados em estudos com animais e aqueles que apresentavam outras desordens imunomediadas associadas à EUC, como síndrome de Sjogren. Os artigos com avaliação discordante entre os pesquisadores foram posteriormente reavaliados em conjunto.

4.1.3 Análise dos dados

Os seguintes parâmetros foram identificados nos artigos selecionados: (1) dados demográficos (idade, gênero e etnia); (2) número de pacientes investigados; (3) aspecto clínico da lesão (localização, aparência clínica, sinais e sintomas); (4) descrição das características histopatológicas; (5) descrição das características imunopatológicas; (6) tipo de tratamento e (7) tempo de acompanhamento.

O nível de evidência de cada estudo foi determinado de acordo com as normas do Centro de Medicina Baseada em Evidências da Universidade de Oxford (OCEBM⁶¹, 2011; Guyatt et al²⁶., 2008).

O risco de viés para cada estudo incluído foi determinado de acordo com os seguintes parâmetros: (1) número de pacientes incluídos no estudo: quando menos que 30 pacientes foram examinados, o estudo foi considerado com risco moderado de viés; caso contrário o risco de viés foi considerado baixo; (2) qualidade dos dados do estudo: se os autores não relataram os dados individuais ou os dados fornecidos não se apresentavam claros, o estudo foi classificado como risco moderado de viés, caso contrário o risco de viés foi considerado baixo; (3) tempo de acompanhamento: se esse dado não foi documentado no estudo ou se o tempo de acompanhamento fosse menor que 3 meses, o estudo seria classificado com risco moderado de viés. Se um ou mais dos parâmetros anteriormente listados classificaram um estudo com risco moderado de viés, o estudo, de acordo com o PRISMA, seria de forma geral considerado com risco moderado de viés. Caso contrário, o estudo era classificado com risco baixo de viés.

4.2 Estudo prospectivo das LLOs

4.2.1 Participantes da pesquisa

Para a realização desta parte do estudo, o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP (CAAE: 48385615.3.0000.5416 – em ANEXO). Todos os pacientes foram esclarecidos quanto aos objetivos e métodos do estudo no Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e somente aqueles que voluntariamente aceitaram participar da pesquisa foram incluídos como participantes da pesquisa e assinaram o TCLE. Foram selecionados casos novos e pacientes que retornaram para acompanhamento no Serviço de Medicina Bucal da FOAr/UNESP durante um período de 1 ano e que apresentaram os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

Os critérios de inclusão considerados neste estudo incluíram: (1) idade igual ou superior a 18 anos; (2) pacientes de primeira consulta com suspeita clínica de alguma LLO ou LPO com necessidade de realização de biópsia com finalidade diagnóstica; (3) pacientes de acompanhamento com suspeita clínica de alguma LLO ou LPO, porém com diagnóstico histológico inconclusivo e/ou evolução inadequada do quadro clínico diante de uma medida terapêutica baseada em corticoesteróides; (4) pacientes sem contraindicação para a realização de biópsia incisional da lesão; e (5) tamanho total da biópsia igual ou superior a 20 mm para realização satisfatória de exame histopatológico de rotina.

Os critérios de exclusão considerados neste estudo foram: (1) idade inferior a 18 anos; (2) pacientes que apresentaram qualquer comorbidade que compromettesse a realização da biópsia; e (3) pacientes que não manifestaram interesse em participar do estudo.

Para cada paciente selecionado foi realizada anamnese, biópsia incisional, e fotografias digitais intrabucais. Todos os materiais obtidos foram identificados com um respectivo código de pesquisa de maneira que a identidade dos participantes fosse adequadamente preservada. Ao final da pesquisa todos os participantes foram informados sobre os resultados do exame histológico, para que estes pudessem receber o tratamento mais adequado.

4.2.2 Avaliação clínica e registro das imagens clínicas

Todas as informações referentes ao gênero, idade, cor de pele, sinais e sintomas relacionados à lesão, condições sistêmicas, medicamentos utilizados, presença de metais na cavidade bucal, procedimentos e condutas realizadas foram coletadas a partir dos prontuários dos pacientes selecionados. A classificação da cor de pele (ou raça) foi estabelecida segundo critérios do Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística (IBGE), na qual a própria pessoa se classifica dentro de cinco categorias: branca, negra, amarela (oriental), parda (mulata, cabocla, cafuza, mameluca ou mestiça de negro com outra cor ou raça) ou indígena.

Adicionalmente, todos os participantes foram submetidos a fotografias digitais intrabucais padronizadas com uma câmera fotográfica profissional para macrofotografia (Corpo SLR D300 Nikon e conjunto para macrofotografia Medical Nikkor Lens 120mm f/4.0 IF), obtendo-se imagens de vários ângulos e proximidades focais para que fosse possível realizar a avaliação dos aspectos clínicos das lesões.

4.2.3 Coleta e processamento das amostras de biópsia

Como o consentimento do paciente, foi realizada a exérese de área lesional e perilesional com bisturi (elipse de aproximadamente 20 mm envolvendo simultaneamente uma área lesional e perilesional), sem que ocorram prejuízos ou desconfortos adicionais aos já previstos pela conduta diagnóstica aplicada de rotina. A amostra foi armazenada em formalina a 10% em temperatura ambiente até o momento do processamento e análise histopatológica.

4.2.4 Análise histológica

Os blocos de parafina de cada caso foram submetidos a 3 cortes de 5 µm de espessura para análise histopatológica, sendo as lâminas coradas rotineiramente com hematoxilina e eosina (H&E). A descrição dos aspectos histopatológicos foi realizada isoladamente por dois patologistas experientes (Prof. Dr Jorge Esquiche León e Profa Dra Andreia Bufalino) para a identificação de lesões imunomediadas por meio da visualização direta em microscópio óptico de duas oculares.

O diagnóstico de LPO e LLO foi realizado seguindo os critérios modificados em 2003 da Organização Mundial de Saúde que levam em consideração uma associação entre critérios clínicos (a) presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas, (b) aspecto de placas em forma de linha acizentadas e brancas de característica reticular, (c) lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa associadas a lesões reticulares em qualquer local na cavidade bucal, e (d) qualquer outra lesão que se assemelhe com LPO, mas que não apresente exatamente os

critérios acima citados deve ser seguido do termo “cl clinicamente compatível com”; e critérios histopatológicos tais como (a) presença de infiltrado inflamatório subepitelial rico em linfócitos, (b) presença de degeneração hidrópica da camada basal do epitélio, (c) ausência de displasia epitelial, e (d) quando os aspectos histopatológicos não se apresentam óbvios como acima citado, o termo “histopatologicamente compatível com” deve ser utilizado. Para o diagnóstico final de LPO deve-se levar em consideração o cumprimento de todos os critérios clínicos e histopatológicos e para o diagnóstico final de LLO as seguintes condições devem ser seguidas (a) lesões clinicamente típicas de LPO, mas “histopatologicamente compatível com” LPO, (b) histopatologicamente típico de LPO, mas “cl clinicamente compatível com” LPO, e (c) clinicamente “compatível com” LPO e histopatologicamente “compatível com” LPO.

4.2.5 Análise dos resultados

Os dados coletados foram inseridos em uma planilha formulada no programa Microsoft Excel 2010 seguida da análise por meio da estatística descritiva, distribuições absolutas, relativas e percentuais. Os resultados foram apresentados em forma de gráficos e tabelas ilustrativos.

5 RESULTADO

5.1 Resultados da revisão sistemática

A busca manual e nas bases de dados PUBMED e SCOPUS resultou em 395 artigos, dos quais 108 eram duplicados. Após a triagem baseada na análise do título e do resumo, 260 artigos foram excluídos por não serem pertinentes à pergunta da pesquisa e 27 artigos completos foram analisados pela elegibilidade. Os 27 artigos foram avaliados independentemente por 3 investigadores e quando houve discordância quanto a inclusão ou não do artigo, a decisão final foi realizada após discussão conjunta com os investigadores. Após avaliação de todo o conteúdo dos 27 artigos selecionados, 16 artigos foram excluídos por não se adequarem aos critérios de inclusão da pesquisa, totalizando, portanto 11 artigos para análise qualitativa (Jaremko et al³⁴., 1990; Beutner et al³., 1991; Church et al¹¹., 1992; Lewis et al⁴³., 1996; Wörle et al¹⁰⁶., 1997; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Rinaggio et al⁶⁹., 2007; Fourie et al²⁴., 2011; Jacyk et al³²., 2012; Qari et al⁶⁷., 2015). A busca manual realizada em jornais científicos de alta qualidade não identificou nenhum estudo diferente dos até então incluídos. A Figura 1 mostra o diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos

Todos os estudos incluídos foram séries de casos ou relato de casos e apenas um foi estudo transversal, sendo que as características de cada trabalho estão resumidas na Tabela 1. Adicionalmente, todos os estudos foram classificados de acordo com risco de viés em moderado ou baixo (Tabela 2).

Um total de 30 pacientes com EUC foram identificados em 11 artigos selecionados. Alguns estudos com grande número de casos foram excluídos desta revisão sistemática, pois mesmo com uma grande casuística, eles não traziam a descrição cuidadosa dos aspectos clínicos, características microscópicas ou o tratamento empregado (Parodi et al⁶²., 2007; Solomon et al⁸²., 2010; Carlson et al⁸., 2011). Adicionalmente, dois casos foram excluídos, pois os pacientes apresentavam síndrome de sjögren associada à EUC (Lorenzana et al⁴⁶., 2000; Islam et al²⁸., 2007).

A EUC afetou 28 mulheres e 2 homens e foi observado que 80% dos pacientes eram caucasianos, com média de idade de 55 anos com desvio padrão de $\pm 13,09$ anos. As lesões orais juntamente com as lesões cutâneas acometeram os pacientes em 20% dos casos e a grande maioria dos pacientes apresentava múltiplos sítios bucais comprometidos (83,3%). Foi observado que praticamente todas as áreas da cavidade bucal foram afetadas, sendo a mucosa jugal, gengiva e língua os sítios mais acometidos seguido de palato, mucosa labial e assoalho bucal. Clinicamente a EUC geralmente pode se apresentar como área erosiva ou ulcerada associada à placa branca estriada, de sistomatologia dolorosa. Os sintomas frequentemente relatados incluíram dor, xerostomia e sensação de irritação da mucosa. Um resumo dos principais aspectos clínicos encontrados nos estudos é mostrado na Tabela 3.

Analisando as características microscópicas relacionadas à EUC, foi observado que alguns casos apresentam achados microscópicos extremamente semelhantes aos descritos no LPO, enquanto outros mostraram características de LLO. Nessa revisão sistemática, 13 casos possuíam critérios microscópicos de LPO, enquanto outros 17 casos apresentaram características microscópicas de LLO, de acordo com os critérios modificados da OMS para diagnóstico diferencial de LP e LLO (van der Meij et al⁹⁶, 2003). Esta semelhança histopatológica observada nos casos EUC e casos de LPO e LLO fortalecem a necessidade da utilização da IFD como método de diagnóstico auxiliar. A imunofluorescência direta dos sítios lesionais e perilesionais revelam um padrão granular fino de deposição de IgG no núcleo dos queratinócitos. Juntamente com esses aspectos, nós observamos um grande número de estudos mostrando a deposição liquenóide de fibrinogênio na membrana basal. Além disso, a IFD para as imunoglobulinas IgA, IgM e C3 não foram positivos na maioria dos casos de EUC, revelando pouca eficiência no diagnóstico diferencial. As características microscópicas e de IFD estão resumidas na Tabela 4.

Com relação ao tratamento da EUC, a hidroxycloquina foi encontrada como a droga de escolha para o tratamento dos pacientes com EUC. A grande maioria dos artigos relatou que apesar da descontinuação da terapia com hidroxycloquina, os pacientes apresentaram remissão da doença e baixo risco de recorrência das lesões. A adequação das doses hidroxycloquina levando em consideração o peso corporal, severidade e extensão das lesões demonstraram ser de grande importância. Contudo, as doses de 200 mg ao dia pareceram ser adequadas.

Figura 1- Diagrama de fluxo para seleção dos estudos.

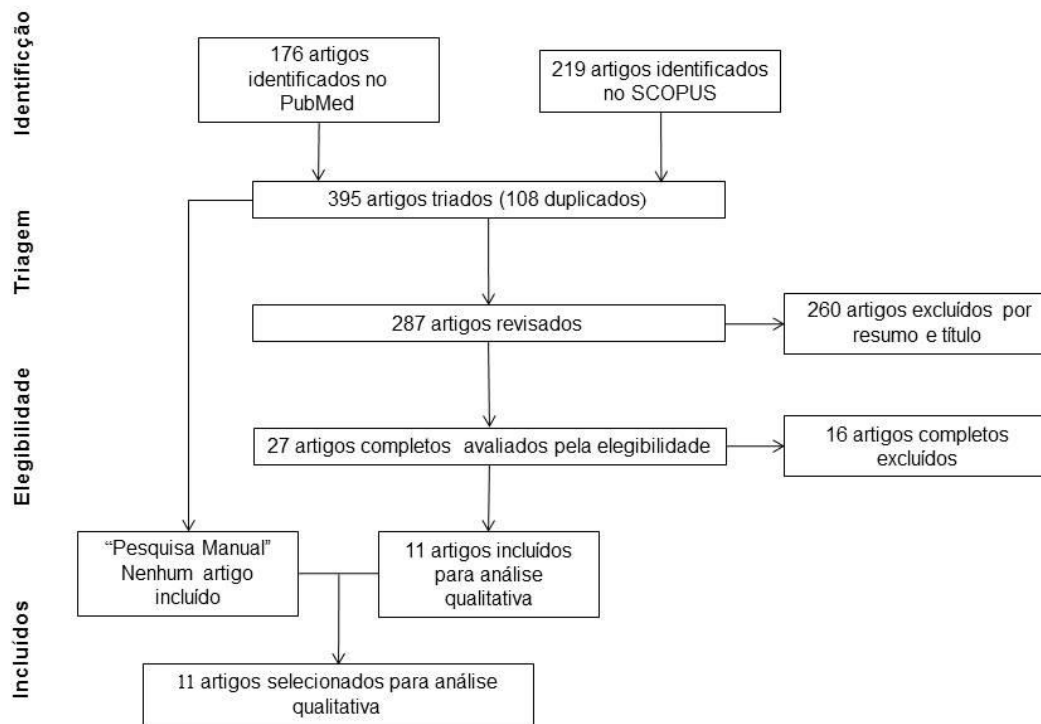


Diagrama de fluxo para seleção de estudos, apresetando a forma de seleção dos 11 artigos (adaptação de acordo com as normas do PRISMA).

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 1- Resumo das características dos estudos incluídos.

ID	Estudo	Ano	Tipo de Estudo	N°. de casos	Gênero (F/M)	Etnia	Idade média	Método Diagnóstico	Tratamento	Tempo
1	Jaremko et al ³⁴ .	1990	Série-Casos	4	4/0	1N/3C	73	HE; IFD; IFI	Hi; Ct; At; ATB	ND
2	Beutner et al ³ .	1991	Série-Casos	4	3/1	4C	54	IFD; IFI	Hi; Ct	2 semanas
3	Church et al ¹¹ .	1992	Relato- caso	1	1/0	C	71	HE; IFD; IFI	Ct	8 anos
4	Lewis et al ⁴³ .	1996	Relato- Caso	1	1/0	C	73	HE; IFD; IFI	Hi	2½ anos
5	Wörle et al ¹⁰¹ .	1997	Relato-Caso	1	1/0	ND	40	HE; IFD; IFI	Hi; Ct; ATB; DDS	5 meses
6	Solomon et al ⁸¹ .	2003	Relato-Caso	3	3/0	3C	54	HE; IFD; IFI	Hi; Ct	2 meses
7	Islam et al ²⁸ .	2007	Relato-Caso	3	3/0	3C	67	HE; IFD	Hi; Ct	5 meses
8	Rinaggio et al ⁶⁹ .	2007	Transversal	1	1/0	ND	36	HE; DIF	ND	ND
9	Fourie et al ²⁴ .	2011	Relato-Caso	1	1/0	ND	42	HE; IFD; IFI	Hi; CiA	6 meses
10	Jacyk et al ³² .	2012	Relato-Caso	1	1/0	C	43	HE; DIF	Hi; CiA	2 meses
11	Qari et al ⁶⁷ .	2015	Série-Casos	10	9/1	8C/2ND	56	HE; DIF	Ct	2 anos

ND: Não documentado; F: Feminino; M: Masculino; N: Negro; C: Caucasiano; HE: Hematoxilina e Eosina; IFD: Imunofluorescência direta; IFI: Imunofluorescência indireta; Hi: hidroxiclороquina; Ct: Corticoesteróides tópicos; At: Antihistamínico tópico; ATB: Antibióticos tópicos; DDS: Diamino difenil sulfona and CiA: Ciclosporina A.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2- Análise do risco de viés.

Estudo	Nível de Evidência*	Nº pacientes examinados	Qualidade do Relato	Tempo de acompanhamento	Geral
Jaremko et al ³⁴ .	IV	moderado	moderado	moderado	moderado
Beutner et al ³ .	IV	moderado	moderado	moderado	moderado
Church et al ¹¹ .	IV	moderado	baixo	baixo	moderado
Lewis et al ⁴³ .	IV	moderado	baixo	baixo	moderado
Wörle et al ¹⁰¹ .	IV	moderado	moderado	baixo	moderado
Solomon et al ⁸¹ .	IV	moderado	baixo	moderado	moderado
Islam et al ²⁸ .	IV	moderado	baixo	baixo	moderado
Rinaggio et al ⁶⁹ .	III	baixo	moderado	moderado	moderado
Fourie et al ²⁴ .	IV	moderado	moderado	baixo	moderado
Jacyk et al ³² .	IV	moderado	baixo	moderado	moderado
Quari et al ⁶⁷ .	IV	moderado	baixo	baixo	moderado

*OxfordUniversity Center for Evidence-based Medicine levels of Evidence Working Group.

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3- Resumo dos achados demográficos e clínicos em 30 casos.

Parâmetros	N (%)	Comentários
Idade		
Média (\pm DP)	55 (\pm 13,09)	Faixa etária entre 36 e 81 anos
Gênero		
Feminino	28 (93,3)	
Masculino	2 (6,6)	
Etnia*		
Caucasiano	24 (80,0)	A maioria dos estudos é de origem europeia.
Negro	1 (3,3)	
Não documentado	5 (16,6)	
Lesões		
Cavidade bucal	24 (80,0)	
Cavidade bucal + pele	6 (20,0)	
Nº de sítios bucais afetados		
1	5 (16,6)	
2 ou +	25 (83,3)	
Localização		
Mucosa jugal	23 (76,6)	Apresentação bilateral das lesões foi observado em 4 casos; contudo, 20 casos não documentaram a bilateralidade ou simetria das lesões.
Gengiva	21 (70,0)	
Língua	21 (70,0)	
Palato	3 (10,0)	
Mucosa labial	1 (3,3)	
Assoalho bucal	1 (3,3)	
Sinais		
Placa + Erosão	10 (33,3)	
Placa + Ulceração	8 (26,6)	
Erosão	6 (20,0)	
Ulceração	2 (6,6)	
Erosão + Ulceração	2 (6,6)	
Erosão + Ulceração + Bolha	1 (3,3)	
Não documentado	1 (3,3)	
Sintomas**		
Sim	22 (73,3)	Os principais sintomas incluíram dor, xerostomia e irritação.
Não	8 (26,6)	

DP: Desvio-padrão; ND: Não documentado.

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 4- Resumo das características microscópicas e de imunofluorescência direta nos 30 casos encontrados. (Continua)

Estudo	Caso	Aspectos Microscópicos	Reações Nucleares				Junção Epitélio-Conjuntivo				
			IgG	IgA	IgM	Padrão	IgG	IgA	IgM	Fibrina	C3
Jaremko et al ³⁴ .	#1	LPO + CC	+	+	-	Salpicado	-	-	-	+	-
	#2	LLO	+	+	-	Salpicado	-	-	-	+	-
	#3	LPO + CC + VE	+	-	-	Salpicado	-	-	-	+	-
	#4	LPO + CC	+	-	-	Salpicado	-	-	-	+	-
Beutner et al ³ .	#5	LLO + H	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	ND	ND
	#6	ND	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	ND	ND
	#7	ND	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	ND	ND
	#8	ND	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	ND	ND
Church et al ¹¹ .	#9	LLO + CC	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	+	ND
Lewis et al ⁴³ .	#10	LLO	+	ND	ND	Salpicado	-	ND	ND	+	ND
Wörle et al ¹⁰¹ .	#11	LPO	+	+	ND	Salpicado	-	-	ND	ND	ND
Solomon et al ⁸¹ .	#12	LLO + IM	+	-	-	Salpicado	-	-	-	ND	ND
	#13	LPO + CC	+	+	-	Salpicado	-	-	-	ND	ND
	#14	LPO + CC +PQ	+	-	-	Salpicado	-	-	-	ND	ND
Islam et al ²⁸ .	#15	LPO	+	-	-	Salpicado	-	-	-	+	-
	#16	LLO + IM	+	-	-	Salpicado	-	-	-	-	-
	#17	LLO +IM	+	-	-	Salpicado	-	-	-	-	-

ND: não documentado; +: Positivo; -: Negativo; LPO: Líquen Plano Oral; LLO: aspectos liquenóides orais; CC: corpos citóides;VE: variação do epitélio (hiperplásico/atrófico); H: Hiperqueratose; PQ: Paraqueratose; IM: infiltrado inflamatório misto.

Fonte: Elaboração própria.

TABELA 4- Resumo das características microscópicas e de imunofluorescência direta nos 30 casos encontrados. (Conclusão)

Estudo	Caso	Aspectos Microscópicos	Reações Nucleares				Junção epitélio-conjuntivo				
			IgG	IgA	IgM	Padrão	IgG	IgA	IgM	Fibrina	C3
Rinaggio et al ⁶⁹ .	#18	LLO + H	+	-	-	ND	-	-	-	+	ND
Fourie et al ²⁴ .	19	LLO + H + IM	+	+	ND	Salpicado	-	-	ND	ND	ND
Jacyk et al ³² .	#20	LLO + IM	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Qari et al ⁶⁷ .	#21	LLO + CC + VE	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#22	LLO + CC	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#23	LPO + CC + VE	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#24	LPO + CC	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#25	LPO + CC	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#26	LLO + CC + VE	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#27	LPO + CC + VE	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#28	LPO + CC	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#29	LLO	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND
	#30	LPO	+	-	-	Salpicado	ND	+	+	+	ND

ND: não documentado; +: Positivo; -: Negativo; LPO: Líquen Plano Oral; LLO: aspectos liquenóides orais; CC: corpos citóides; VE: variação do epitélio (hiperplásico/atrófico); H: Hiperqueratose; PQ: Paraqueratose; IM: infiltrado inflamatório misto.

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Resultados do estudo prospectivo

Foram analisados 30 casos clinicamente sugestivos de LLO, no período de Julho de 2014 a julho de 2015. Dentre os 30 casos analisados clínico-histopatologicamente segundo os critérios modificados da OMS, 7 casos foram diagnosticados como LPO, 4 casos com diagnóstico de LLO e 19 casos não foram classificáveis, sendo denominados de não específicos (NE; Figura 2).

A Tabela 5 apresenta as características clínicas e demográficas dos grupos LPO, LLO e NE. A média de desvio padrão da idade dos pacientes do grupo LPO foi de aproximadamente 48 anos ($\pm 18,09$), enquanto os grupos LLO e NE apresentaram uma idade média mais elevada, de aproximadamente 60 anos ($\pm 4,8$) e 52 anos ($\pm 11,35$), respectivamente. O gênero feminino foi o mais acometido em todos os grupos. Com relação à distribuição de cor de pele, nos 3 grupos estudados a maioria dos pacientes era de pele branca.

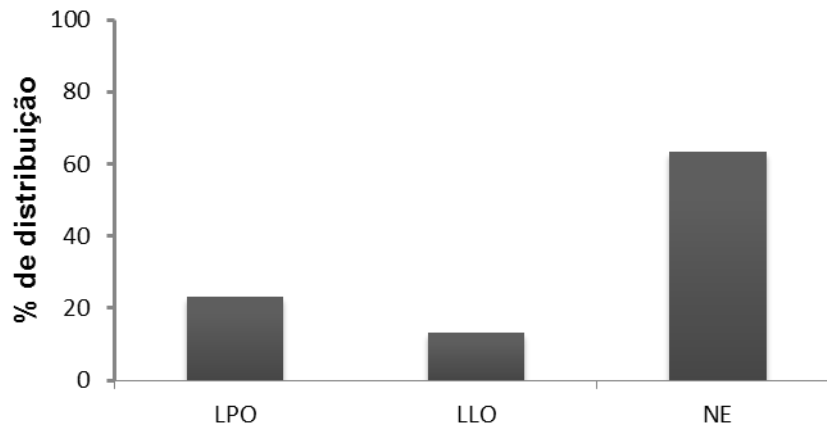
Quando avaliamos a distribuição das lesões nos diferentes sítios bucais, em todos os grupos as lesões comprometiam dois ou mais sítios. No grupo LPO as lesões foram encontradas com maior frequência na mucosa jugal bilateralmente e na língua, com frequência de aproximadamente 33% cada. No grupo LLO foi observada uma marcada predileção pela mucosa jugal (44,44% dos casos), geralmente unilateral, seguida de língua e outros sítios, sendo o lábio o mais acometido (22,22% dos casos) por esses outros sítios. Quando avaliamos o grupo NE observamos que as lesões afetaram diferentes sítios com semelhante proporção, com 28,57% dos casos ocorrendo em mucosa jugal e em língua, 14,48% em gengiva e 25,71% ocorrendo em outros sítios bucais.

O padrão clínico mais frequentemente observado no grupo LPO foi de erosão associada a estrias brancas (71,42% dos casos), assim como o grupo LLO que apresentou 75% de lesões com este mesmo padrão. Contudo, quando avaliamos o grupo NE os padrões clínicos apresentaram uma distribuição equilibrada, sendo o padrão erosivo associado a estrias brancas discretamente mais comum (aproximadamente 36%), seguido de ulceração associada a estrias brancas (21,05%), placas ou estrias brancas (15,79%), erosivo e ulcerado com (15,79%).

Além disto, observamos que os grupos que apresentaram sintomatologia foram LLO e NE, com 100% e 90% dos casos relatando algum tipo de

sintomatologia, respectivamente. Os sintomas relatados com maior frequência pelos pacientes foram dor, ardência, queimação bucal e dificuldade para se comunicar ou se alimentar. As imagens clínicas e microscópicas representativas de casos de LPO, LLO e NE podem ser observadas nas Figuras 3, 4 e 5.

Figura 2- Frequência das lesões liquenoides orais incluídas no estudo.



Frequencia das lesões liquenóides orais incluídas no estudo (n=30). Aproximadamente 24% no grupo LPO, 12% no grupo LLO e 64% no grupo NE

Fonte: Elaboração própria.

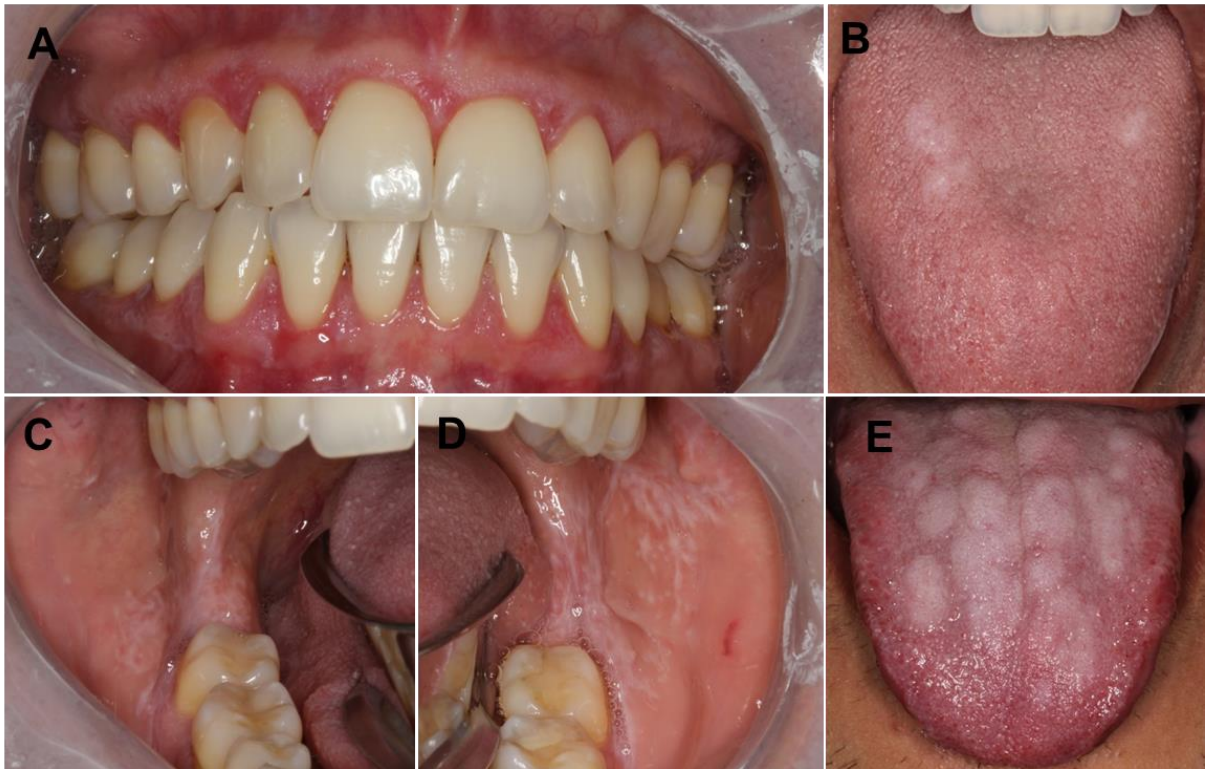
Tabela 5- Características clínicas e demográficas dos grupos LPO, LLO e NE.

Parâmetros	LPO N=7 n (%)	LLO N=4 n (%)	NE N=19 n (%)
Idade			
Média (± DP)	48,57 (± 18,09)	59,5 (± 4,8)	52,26 (± 11,35)
Genero			
Feminino	5 (71,42)	3 (75)	13 (68,42)
Masculino	2 (28,58)	1 (25)	6 (31,58)
Cor da Pele			
Branco	6 (85,71)	4 (100,00)	13 (81,30)
Não-branco	1 (14,29)	0 (0,00)	3 (18,70)
Nº sítios envolvidos			
Único	2 (28,57)	1 (25,00)	8 (42,10)
Dois ou mais	5 (71,43)	3 (75,00)	11 (57,90)
Localização			
Mucosa jugal	5 (33,33)	4 (44,44)	10 (28,57)
Língua	5 (33,33)	2 (22,22)	10 (28,57)
Gengiva	2 (13,33)	1 (11,11)	5 (14,48)
Palato	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,85)
Outros	3 (20,00)	2 (22,22)	9 (25,71)
Sinais			
Placas/Estrias brancas	2 (28,57)	1 (25,00)	3 (15,79)
Erosivo	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (10,52)
Erosivo+Estrias brancas	5 (71,42)	3 (75,00)	7 (36,84)
Ulcerado	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (10,52)
Ulcerado+Estrias brancas	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (21,05)
Sintomas			
Sim	3 (42,85)	3 (75,00)	14 (73,68)
Não	4 (57,15)	1 (25,00)	5 (26,32)
Metais			
Sim	5 (71,42)	5 (100,00)	17 (89,47)
Não	2 (28,58)	0 (0,00)	2 (10,53)

LPO: Líquen Plano Oral; LLO: Lesão líquenóide oral; NE: Não específico; DP: Desvio padrão; Metais = amálgama + PPR (Prótese Parcial Removível).

Fonte: Elaboração própria.

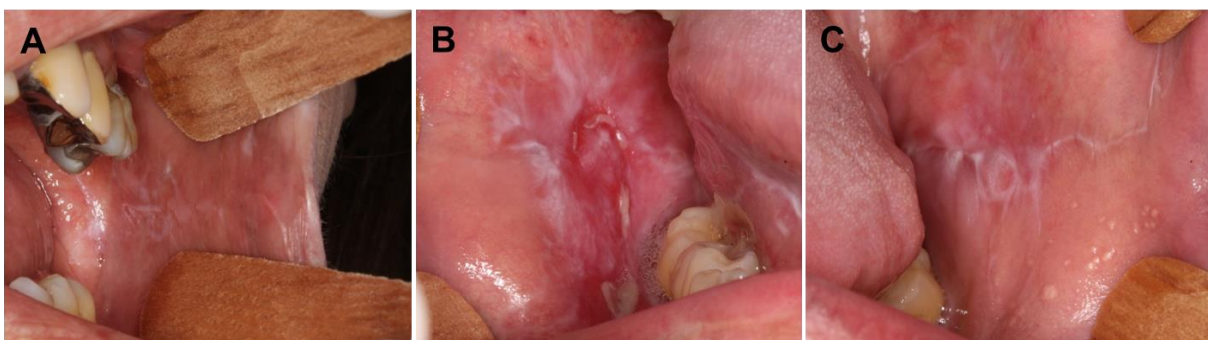
Figura 3- Imagem clínica representativa dos casos de LPO.



Forma reticular em gengiva (A), dorso de língua (B), mucosa jugal direita (C) e esquerda (D). Um segundo casos demonstrando placas brancas homogêneas sobre o dorso de língua (E).

Fonte: Elaboração própria.

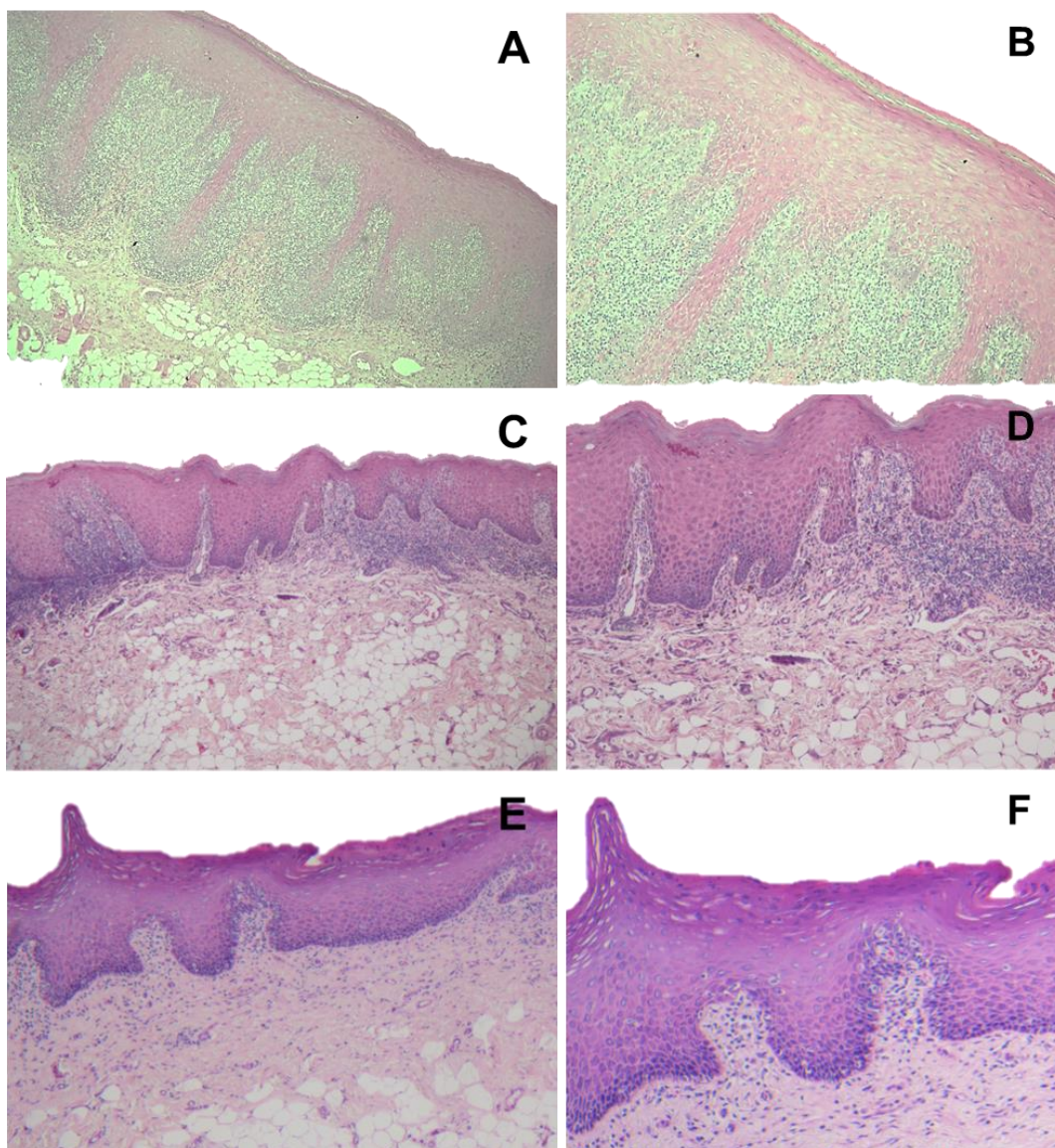
Figura 4- Imagem clínica representativa de casos de LLO e NE



Nota-se estriações esbranquiçadas em mucosa jugal associada ao amálgama dentário de um paciente com LLO (A). Nota-se região de ulceração associada a estrias brancas na mucosa jugal direita e um padrão mais reticular na mucosa jugal esquerda em um paciente do grupo NE (B) e (C)

Fonte: Elaboração própria.

Figura 5- Imagem de microscopia ótica de casos LPO e LLO.



As imagens A e B representam um caso de LPO mostrando projeções epiteliais em “dentes de serra” com presença de degeneração hidrópica da camada basal e infiltrado inflamatório crônico intenso, rico em linfócitos com disposição subepitelial (H&E - aumentos de 5x e 10x, respectivamente). Já em as imagens C e D representando casos de LLO, mostrando projeções epiteliais em forma de gota com presença de infiltrado inflamatório crônico intenso, rico em linfócitos com distosiação justa-epitelial (H&E - aumentos de 5x e 10x, respectivamente). E as imagens E e F representando casos de LLO, mostrando projeções epiteliais em forma de gota e degeneração hidrópica da camada basal com presença de infiltrado inflamatório escasso e difuso (H&E - aumentos de 5x e 10x, respectivamente).

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

6.1 Revisão sistemática

A EUC foi primeiramente descrita em 1990, como uma entidade única com excelente resposta ao uso de hidroxicloroquina (Jaremko et al³⁴., 1990). Atualmente, EUC é descrita como uma doença imunomediada ulcerativa crônica que demonstra um padrão de marcação denominado SES-ANA, com positividade de auto-anticorpos nos núcleos de células epiteliais especificamente nas camadas basal e parabasal (Beutner et al³., 1991). Vários estudos relataram casos ou série de casos envolvendo lesões ulcerativas crônicas em cavidade bucal com padrão imunológico SES-ANA, mas informações específicas sobre EUC são pobremente descritas (Jaremko et al³⁴., 1990; Beutner et al³., 1991; Church et al¹¹., 1992; Lewis et al⁴³., 1996; Wörle et al¹⁰⁶., 1997; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Fourie et al²⁴., 2011). Portanto, não se consegue estimar com confiança a real prevalência da mesma ou mesmo definir suas características clínicas, microscópicas e etiopatogenia. Outro fator complicante é relacionado aos custos elevados e acesso ao método para se realizar a IFD, o que dificulta o diagnóstico da EUC. Assim, a realização desta revisão sistemática contribuiu para um melhor delineamento das características clínicas, microscópicas, imunológicas e terapêuticas aplicada em casos de EUC.

Os resultados desta revisão sistemática indicaram que a EUC é mais comum em mulheres de cor de pele branca na quinta e sexta décadas de vida. O envolvimento exclusivo da cavidade bucal ocorre em aproximadamente 68% dos casos. Entretanto, foi demonstrado nesta revisão que regiões cutâneas, assim como outras membranas mucosas podem ser envolvidas concomitantemente. A EUC é descrita clinicamente como uma lesão eritematosa progressiva que envolve a gengiva, apresenta sintomatologia dolorosa, possui tendência a sofrer erosão, ulceração ou formação de vesículas (Wörle et al¹⁰⁶., 1997; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Fourie et al²⁴., 2011). Algumas áreas exibem aspectos clínicos semelhantes aos observado em lesões bucais de LPO no padrão erosivo (Beutner et al³., 1991; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007;). Nesta revisão sistemática,

mostramos que a EUC geralmente apresenta-se como uma lesão erosiva ou ulcerada associada a estrias brancas com sintomatologia dolorosa. Os sintomas encontrados com maior frequência foram dor, xerostomia e queimação. Adicionalmente, alguns pacientes relataram perda de pesos, insônia, fadiga, dificuldade em se alimentar e ingerir bebidas quentes ou frias (Jaremko et al³⁴., 1990; Beutner et al³., 1991; Church et al¹¹., 1992; Lewis et al⁴³., 1996; Wörle et al¹⁰⁶., 1997; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Fourie et al²⁴., 2011).

A EUC apresenta características clínicas e microscópicas que se sobrepõe àquelas observadas em LPO, LLO, penfigóide, dermatite linear herpetiforme do tipo IgA, pênfigo vulgar, eritema multiforme e epidermólise bolhosa adquirida (Scully et al⁷⁵., 1997). Nossos resultados mostraram que IFD de amostras lesionais e perilesionais de mucosa oral são essenciais para o estabelecimento do diagnóstico diferencial de EUC. Assim o padrão granular salpicado fino de depósitos de IgG no núcleo de queratinócitos e depósitos de fibrinogênio em padrão liquenóide foram os mais precisos e confiáveis. No entanto a realização da IFD na rotina clínica é limitada em razão de seus altos custos e necessidade de treinamento técnico específico para sua execução e avaliação. Como resultado, muitas condições ulcerativas orais, incluindo a EUC, são muitas vezes tratadas empiricamente, sem um diagnóstico definitivo (Islam et al²⁸., 2007). Recentemente, um estudo propôs o desenvolvimento de um ensaio de imunoabsorção ligado a enzima (ELISA) para a detecção de anticorpos IgG na porção imunogênica N-terminal DNp63 α , em amostras obtidas do plasma de pacientes com EUC (Solomon et al⁸²., 2010). No entanto a falta de um maior número de controles positivos foi uma limitação nesse estudo, sendo necessários novos estudos com uma casuística maior de EUC para a validação deste teste.

Os resultados desta revisão sistemática mostraram ainda que muitos casos de EUC são controlados com o uso de sulfato de hidroxicloroquina (Jaremko et al³⁴., 1990; Beutner et al³., 1991; Church et al¹¹., 1992; Lewis et al⁴³., 1996; Wörle et al¹⁰⁶., 1997; Solomon et al⁸¹., 2003; Islam et al²⁸., 2007; Fourie et al²⁴., 2011). Entretanto, a utilização desta droga deve ser feita de maneira cautelosa quando consideramos seus efeitos colaterais, que incluem retinopatia, psicose tóxica, neuropatia, granulocitose e anemia aplástica (Lewis et al⁴³., 1996). As complicações neuromusculares e hematológicas são frequentemente reversíveis, diferentemente dos casos de retinopatia (Lewis et al⁴³., 1996). Portanto, o acompanhamento dos

pacientes que fazem uso de hidroxiloroquina deve ser realizado preferencialmente em curtos intervalos de tempo (Church et al¹¹., 1992). Alternativamente, a cloroquina apresenta boa tolerância pelos pacientes e pode ser um tratamento de escolha para muitos casos de EUC. Diferentemente, os casos de EUC tratados com corticoesteróides tópicos parecem demonstrar grande tendência à recorrência (Beutner et al³., 1991).

Na presente revisão sistemática somente 11 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram completamente avaliados. No entanto, os estudos identificados apresentaram limitações significativas como revelado pelo risco de viés geral de nível moderado. Considerando isto, estudos futuros com um grande número de casos de LPO e LLO devem ser realizados para avaliar de forma confiável as características clínicas, microscópicas e histopatológicas da EUC.

6.2 Estudo prospectivo

Após as mudanças nos critérios diagnósticos de LLO e LPO em 2003, tornou-se mais preciso e padronizado o diagnóstico diferencial destas condições (Van der Meij et al⁹⁶, 2003). Segundo van der Waal⁹⁷. (2009), deve-se também levar em consideração a identificação dos possíveis fatores etiológicos relacionados as LLOs, uma vez que as mesmas podem apresentar sobreposição das características clínicas e microscópicas presentes em caso de LPO. Entretanto a identificação da etiologia é razoavelmente fácil de ser realizado em casos de LLOs, mas o mesmo não poder ser dito sobre LPO, que ainda não apresenta fatores etiológicos bem definidos (Farhi et al²⁰, 2010).

Apesar da proposta dos critérios modificados para o diagnóstico diferencial entre LLO e LPO, ainda é possível observar dificuldades em classificar alguns casos clínicos (van der Meij et al⁹⁶, 2003). Desta maneira, van der Meij et al⁹⁶. (2003) elaboraram algumas possibilidades para explicar a falta de correlação clinicopatológica nestes casos, entre as quais (a) seleção inadequada da área de biópsia, (b) tipos de desenho da pesquisa, uma vez que pesquisas são feitas fazendo com que o patologista não tenha acesso as imagens clínicas e (c) a falta de critérios clínicos para melhor diferenciar LLO de LPO. Resultados semelhantes foram observados por Hiremath et al²⁷. (2015), que mesmo aplicando os critérios diagnósticos modificados da OMS, observaram que em um grande número de casos não foi possível realizar o diagnóstico diferencial de LLO e LP. Possivelmente, este resultado indica uma carência de dados necessários para se alcançar um diagnóstico final preciso. Considerando os achados acima o presente estudo denominou àqueles casos não classificáveis como grupo NE.

Em um estudo retrospectivo, realizado por Rameshkumar et al⁶⁸. (2015), foram identificados 20 casos de LPO. Neste grupo, o gênero masculino foi o mais acometido, principalmente entre as idades de 41 a 51 anos, sendo a mucosa jugal o sítio oral de maior acometimento. Nossos resultados foram semelhantes aos observados por Rameshkumar et al⁶⁸. (2015), com exceção da distribuição por gênero, que revelou uma maior frequência de LPO em indivíduos do gênero feminino. No entanto, outros estudos com casos de LPO encontraram características

clínicas e demográficas semelhantes às observadas no presente estudo (Bombeccari et al⁶., 2011; Rubaci et al⁷⁰., 2012).

Com relação aos casos classificados como LLO neste estudo, observamos que todos os casos apresentaram contato topográfico com metais presentes em próteses parciais removíveis ou restaurações de amálgama dentário com as superfícies mucosas. Resultados semelhantes foram encontrados por Montebugnoli et al⁵⁷. (2012), com exceção da apresentação clínica das lesões, que mostrou, um equilíbrio de distribuição entre as diferentes formas clínicas. Neste mesmo estudo foi avaliada a resolução das alterações clínicas e microscópicas após a remoção do material metálico que revelou taxas de “cura” em 36% e 20% dos casos, respectivamente. Estes achados sugerem que outros fatores possam estar relacionados ao desenvolvimento das LLOs, mesmo com a presença de metais em cavidade bucal. Adicionalmente, uma revisão de literatura sugeriu a realização de um teste cutâneo de hipersensibilidade, além da avaliação clínica e histopatológica, para a conclusão de um diagnóstico definitivo de LLO associada ao amálgama dentário (Cobos-Fuentes et al¹²., 2009). Além disto, em alguns casos de LLO não é possível à identificação de um fator etiológico específico, sugerindo que algumas lesões sejam de origem idiopática (Sugiyama et al⁸⁷., 2015). Contudo, em um estudo realizado por Thornhill et al⁹⁰. (2003) não foi possível identificar uma associação significativa entre o teste cutâneo de hipersensibilidade e a presença de amálgama dentário em pacientes com LLO. Estes achados sugerem que o desenvolvimento de uma LLO possa representar uma reação localizada, portanto, os sinais sistêmicos não são de grande utilidade.

7 CONCLUSÃO

1 O uso da IFD é mandatório em casos de pacientes com história de lesões erosivas ou ulceradas recorrentes em cavidade bucal por um grande período de tempo e sem resposta adequada à terapia com corticoesteróides;

2 Em um grande número de casos não foi possível realizar o diagnóstico diferencial de LPO e LLO;

3 Mesmo com a atual proposta dos critérios modificados da OMS para o diagnóstico diferencial entre LPO e LLO, os resultados indicaram que ainda existe uma carência de dados necessários para se alcançar um diagnóstico final preciso.

REFERÊNCIAS*

1. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart P, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(Suppl): S25.e1–12
2. Artico G, Bruno IS, Seo J, Hirota SK, Acay R, Migliare DA. Lichenoid reaction to carbamazepine in the oral mucosa: a case report. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (4 Suppl 1):S152-5.
3. Beutner EH, Chorzelski TP, Parodi A, Schosser R, Guin J, Cardo PP, et al. Ten cases of chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibody. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):781-2.
4. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;70 (1):55-8.
5. Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med.* 1990;19 (1):39-42.
6. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Palloti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112(3): 328-34.

*De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/#biblioteca/manual>

7. Buajeeb W, Poburksa C, Kraivaphan P. Efficacy of fluocinolone acetonide gel in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89 (1):42-5.
8. Carlson MW, Garlick JA, Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis: evidence of autoimmune pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 111 (6):742-8.
9. Cawson RA, Odell EW. *Cawson's essentials of oral medicine and pathology.* London: Churchill Livingstone; 2008.
10. Chorzelsky TP, Olszewska M, Jarzabek-Clorzelska M, Jablonska S. Is chronic ulcerative stomatitis an entity? Clinical and immunological findings in 18 cases. *Eur J Dermatol.* 1998; 8 (4):261-5.
11. Church LF Jr, Schosser RH. Chronic ulcerative stomatitis associated with stratified epithelial specific antinuclear antibodies: a case report of a newly described disease entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73 (5):579-82.
12. Cobos-Fuentes MJ, Sahuquillo-Marques AM, Gallardo-Castillo I, Armas-Padrón JR, Moreno-Fernández A, Bullón-Fernandez P. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(10):514-20.
13. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin N Am.* 2014; 58 (2): 299-313.
14. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors. *Oral Oncol.* 2005; 41 (9): 865-77.

15. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2012; 158 (1): 46-61.
16. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*2007; 15 (2): 333-9.
17. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral Lichen Planus: clinical features and management. *Oral Dis.*2005; 11 (6): 338-49.
18. Eisen D. The clinical features, malignant potencial and systemic associations of oral liquen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.*2002;46 (2): 207-14.
19. Elad S, Zeevi I, Or R, Resnick IB, Dray L, Shapira MY. Validation of the National Institutes of Health (NIH) scale for oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010; 16 (1): 62-9.
20. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors and clinical management of oral lichen planus, part I. Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010; 28 (1): 100-8.
21. Fessa C, Lim P, Kossard S, Richards S, Penas PF. Lichen planus-like drug eruptions due to beta-blockers: a case report and literature review. *Am J Clin Dermatol.*2012;13 (6): 417-21.
22. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11 (12): 945-56.

23. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117 (11): 3214-9.
24. Fourie J, van Heerden WF, McEachen SC, van Zyl A. Chronic ulcerative stomatitis: a distinct clinical entity? *SADJ*. 2011; 66(3):119-21.
25. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011; 56(9): 864-8.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336(7650):924-6.
27. Hiremath K, Kale AD, Hallikerimath S. Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria. *Turk Patoloji Derg*. 2015; 31 (1): 24-9.
28. Islam MN, Cohen DM, Ojha J, Stewart CM, Katz J, Bhattacharyya I. Chronic ulcerative stomatitis: diagnostic and management challenges-four new cases and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104 (2): 194-203.
29. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007; 49(2): 89-106.

30. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;98 (5): 553-65.
31. Ivanovski K, Nakova M, Warburton G, Pesevska S, Filipovska A, Nares S, et al. Psychological profile in oral lichen planus. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(10): 1034-40.
32. Jacyk WK, Fourie J, van Heerden WF. Chronic ulcerative stomatitis and lichen planus: just a coincidence or direct link between the two diseases? *Dermatologia Kliniczna.* 2012; 14(3): 127-9.
33. Jaglowski SM, Devine SM. Graft-versus-host disease: why have we not made more progress? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21 (2):141-7.
34. Jaremko WM, Beutner EH, Kumar V, Kippling H, Condry P, Zeid MY, et al. Chronic ulcerative stomatitis associated with a specific immunologic marker. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22 (2 Pt 1):215-20.
35. Jolly M, Moule AJ, Bryant RW, Freeman S. Amalgam-related chronic ulceration of oral mucosa. *Br Dent J.* 1986;160 (12):434-7.
36. Kragelund C, Hansen C, Reibel J, Nauntofte B, Brosen K, Jensei SB, et al. Can the genotype or phenotype of two polymorphic drug metabolizing cytochrome P450-enzymes identify oral lichenoid drug eruptions. *J Oral Pathol Med.* 2010;39 (6): 497-505.
37. Kragelund C, Hansen C, Reibel J, Nauntofte B, Brosen K, Pedersen AM, et al. Polymorphic drug metabolizing CYP-enzymes-a pathogenic factor in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med.* 2009;38 (1): 63-71.

38. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978; 46(4):518-39.
39. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2014;58 (2) :351-68.
40. Laeijendecker R, Deckker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol.* 2004;104 (12): 1434-8.
41. Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med.*1997;26 (8): 362-6.
42. Lee LA, Walsh P, Prater CA, Su LJ, Marchbank A, Egbert TB, et al. Characterization of autoantigen associated with chronic ulcerative stomatitis: CUSP autoantigen is a member of the p53 family. *J Invest Dermatol.*1999;113 (2): 146-51.
43. Lewis JE, Beutner EH, Rostami R, Chorzelski TP. Chronic ulcerative stomatitis with stratified epithelium-specific antinuclear antibodies. *Int J Dermatol.* 1996; 35(4):272-5.
44. Lo Muzio L, dela Valle A, Mignogno MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive liquen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.*2001;30 (10): 611-7.

45. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus; report of an international consensus meeting-Part 2. Management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100 (2): 164–78.
46. Lorenzana ER, Rees TD, Glass M, Detweiler JG. Chronic ulcerative stomatitis: a case report. *J Periodontol.*2000;71 (1): 104-11.
47. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Bebea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(4): 437-41.
48. Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2015; 7(1):e138-45.
49. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008; 37 (8): 447– 53.
50. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis.* 1997;3 (2): 58-63.
51. McGiven B, Pemberton M, Theaker ED, Buchanan JA, Thornhill MH. Delayed and immediated hypersensitivity reactions associated with used of amalgam. *Br Dent J.*2000;188 (2): 73-6.
52. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam- A review. *J Biomed Biotechnol.* 2012: 2012: 589569. doi:10.1155/2012/589569.
53. Meier JK, Wolff D, Pavletic S, Greinix H, Gosau M, Bertz H, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on clinical practice in cGVHD. *Clin Oral Investig.* 2011;15 (2): 127-39.

54. Melrose RJ. Failure to diagnose pathology: an avoidable complication in oral and maxillofacial surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* .2011;23 (3): 465-73.
55. Millard HD, Mason DK, editors. *Perspectives on 1998 World Workshop in Oral Medicine*. Ann Arbor, MI: University of Michigan; 2000. p. 57-61.
56. Moller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2002;47 (2): 63-6.
57. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113 (6): 766-72.
58. Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwert S, Majstorović M, et al. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:746874. doi: 10.1155/2014/746874.
59. Mustafa MB, Porter SR, Smoller BR, Sitaru C. Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(10):930-51.
60. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(6):803-22; quiz 822-4.
61. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence [homepage].Oxford. Oxford University Centre for Evidence-based Medicine. 2011[acesso em 2015 jul 21. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
62. Parodi A, Cozzani E, Massone C, Rebora A, Priano L, Ghigliotti G, et al. Prevalence of stratified epithelium-specific antinuclear antibodies in 138 patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56 (6): 974-8.

63. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol.* 2013; 58 (9): 1057-69.
64. Pearl LH, Prodromou C. Structure and mechanism of Hsp90 molecular chaperone machinery. *Annu Rev Biochem.* 2006; 75: 271-94.
65. Pfrimer IAH, Francescantonio PLC, von Mühlen CA. I Consenso Nacional para padronização dos laudos de FAN em células Hep-2. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 41 (5): 267-73.
66. Prucktrakul C, Youngnak-Piboonratanakit P, Kanjanabuch P, Prueksrisakul T, Thongprasom K. Oral lichenoid lesions and serum antinuclear antibodies in Thai patients. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(6):468-74. doi: 10.1111/jop.12257.
67. Qari H, Villasante C, Richert J, Rees T, Kessler H. The diagnostic challenges of separating chronic ulcerative stomatitis from oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120 (5): 622-7.
68. Rameshkumar A, Varghese AK, Dineshkumar T, Ahmed S, Venkatramani J, Sugirtharaj G. Oral Mucocutaneous Lesions – A comparative clinicopathological and immunofluorescence study. *J Int Oral Health.* 2015; 7(3): 59-63.
69. Rinaggio J, Crossland DM, Zeid MY. A determination of the range of oral conditions submitted for microscopic and direct immunofluorescence analysis. *J Periodontol.* 2007; 78 (10):1904-10.
70. Rubaci AH, Kazancioglu HO, Olgac V, Gulsum AK. The roles of matrix metalloproteinases-2,-7,-10 and tissue inhibitor of metalloproteinase -1 in the pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2012;41 (9): 689-96.
71. Schifter M, Yeoh S-C, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J.* 2010; 55(1suppl): 23-38.

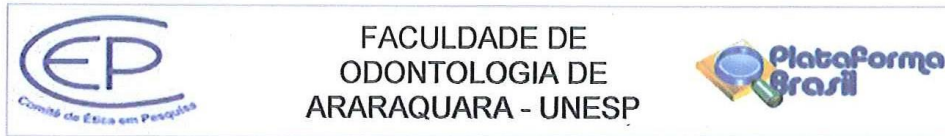
72. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.*2010;23 (3): 251-67.
73. Sciubba JJ. Autoimmune oral mucosal diseases: clinic, etiologic, diagnostic and treatment considerations. *Dental Clin N Am.*2011; 55 (1):89-103.
74. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46 (1): 15-21.
75. Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg.*1997;16 (4): 308-13.
76. Shiohara T, Moriya N, Nagashima M. Induction and control of lichenoid tissue reactions. *Springer Semin Immunopathol.* 1992;13 (3-4): 369-85.
77. Shiohara T, Moriya N. Epidermal T cells: their functional role and disease relevance for dermatologists. *J Invest Dermatol.* 1997;109 (3): 271-5.
78. Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, Morton T, Pavletic SZ, Farmer E, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12 (1): 31-47.
79. Silverman JR. S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: a persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*1985;60 (1): 30-4.
80. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res.* 1994; 102 (4): 216-22.

81. Solomon LW, Aguirre A, Neiders M, Costales-Spindler A, Jividen Jr GJ, Zwick MG, et al. Chronic ulcerative stomatitis: clinical, histopathologic, and immunopathologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2003; 96 (6): 718-26.
82. Solomon LW, Stark PC, Winter L, Kumar V, Sinha S. ELISA test for p63 antibodies in chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis.* 2010; 16(2): 151-5. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01606.x.
83. Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis.* 2008; 14 (5): 383-9.
84. Sontheimer RD, Cilliam JN. Immunologically mediated epidermal cell injury. *Springer Semin Immunopathol.* 1981;4 (1): 1-15.
85. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13 (4): 350-65.
86. Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LG, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2000;18 (5): 533-9.
87. Sugiyama T, Uo M, Wada T, Omagari D, Komiyama K, Miyazaki S, et al. Detection of trace metallic elements in oral lichenoid contact lesions using SR-XRF, PIXE and XAFS. *Sci Rep.* 2015; 18; 5:10672. doi: 10.1038/srep10672.
88. Suresh L, Neiders ME. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. *J Periodontol.* 2012;83(10):1270-8.
89. Tapia JL, Neiders ME, Suresh L. Indications and procedures for direct immunofluorescence biopsies of the oral mucosa. *Quintessence Int.* 2015; 46(3):247-53. *Oral Radiol Endod.*2003;95 (3): 291-9.

90. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*
91. Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2006;35 (4): 233-40.
92. Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14 (1): 110-5.
93. van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol*.2007; 43 (8):742-8.
94. van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, van der Wal JE, Jong WF, Van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral liquen planus. *J Oral Pathol Med*. 1999;28 (6): 274-7.
95. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible pre- malignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003; 96(2):164-71.
96. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlations in the diagnosis of oral liquen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32 (9): 507-12.
97. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14 (7): e310-4.

98. Villarroel Dorrego M, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31(7): 410-4.
99. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008;37 (3): 127-33.
100. Weedon D. The lichenoid tissue reaction. *Int J Dermatol.* 1982; 21 (4): 203-6.
101. Worle B, Wollenberg A, Schaller M, Kunzelmann KH, Plewig G, Meurer M. Chronic ulcerative stomatitis. *Br J Dermatol.* 1997;137 (2): 262-5.

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICA, HISTOPATOLÓGICA E IMUNOPATOLÓGICA DAS LESÕES LIQUENÓIDES ORAIS.

Pesquisador: Elaine Maria Sgavioli Massucato

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 48385615.3.0000.5416

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.313.071

Apresentação do Projeto:

O projeto visa avaliar as características clínicas, histológicas e de imunofluorescência em pacientes com diagnóstico clínico de alguma LLO (lesões liquenoides orais) ou LPO (liquen plano oral).

Objetivo da Pesquisa:

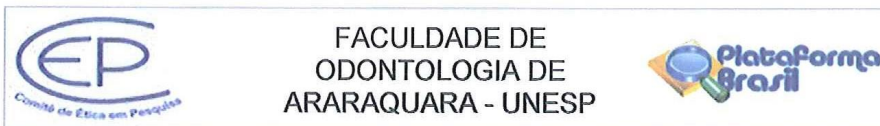
A pesquisa tem objetivos específicos: a) correlacionar os achados clínicos e histopatológicos com os de IFD em casos de LLOs e LPO; b) estimar a prevalência de estomatite ulcerativa crônica em casos com diagnóstico prévio de alguma LLO ou LPO, utilizando as técnicas de IFD; c) avaliar o padrão imunohistoquímico das integrinas 4 e 6 em amostras parafinadas de LLOs e LPO.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: são direcionados aos procedimentos de biópsia. No entanto, este procedimento é necessário para um correto diagnóstico e conseqüentemente tratamento e acompanhamento adequados do paciente. Não interferindo na conduta normal realizada em clínica.

Benefícios: com o diagnóstico correto das diferentes lesões liquenóide, incluindo a própria Estomatite Ulcerativa Crônica, a taxa de morbidade relacionadas a estas doenças diminui, uma vez que esta condição requer um tratamento individualizado e com medicamentos específicos. Melhor entendimento das lesões liquenóides e conseqüentemente melhor acompanhamento dos pacientes acometidos por essa condição.

Endereço: HUMAITA 1680
 Bairro: CENTRO CEP: 14.801-903
 UF: SP Município: ARARAQUARA
 Telefone: (16)3301-6459 E-mail: cep@foar.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.313.071

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi solicitado ao pesquisador responsável incluir a metodologia no resumo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados

Recomendações:

Considerando que o item a ser adequado foi atendido, sugere-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação para desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atendidas pendências de reunião, considero APROVADO o protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatórios parciais a cada 01 (um) ano até o prazo final da pesquisa, quando deverá encaminhar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_368134.pdf	15/10/2015 11:23:08		Aceito
Outros	cartaresposta.jpeg	21/09/2015 11:25:57	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Cronograma	Cronograma.jpeg	16/09/2015 14:42:22	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	16/09/2015 14:42:02	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.docx	05/08/2015 16:37:58		Aceito
Outros	autorização_Laboratório.docx	05/08/2015 11:55:32		Aceito
Outros	Orçamento.docx	05/08/2015 11:51:16		Aceito
Outros	Declaração_Não ressarcimento.docx	05/08/2015 11:50:19		Aceito
Outros	Declaração_Cumprimento de normas.docx	05/08/2015 11:50:02		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorização_Clínica.docx	05/08/2015 11:49:18		Aceito

Endereço: HUMAITA 1680
 Bairro: CENTRO CEP: 14.801-903
 UF: SP Município: ARARAQUARA
 Telefone: (16)3301-6459 E-mail: cep@foar.unesp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
ARARAQUARA - UNESP



Continuação do Parecer: 1.313.071

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foi solicitado ao pesquisador responsável incluir a metodologia no resumo

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados

Recomendações:

Considerando que o item a ser adequado foi atendido, sugere-se a aprovação do projeto de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação para desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Atendidas pendências de reunião, considero APROVADO o protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatórios parciais a cada 01 (um) ano até o prazo final da pesquisa, quando deverá encaminhar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_368134.pdf	15/10/2015 11:23:08		Aceito
Outros	cartaresposta.jpeg	21/09/2015 11:25:57	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Cronograma	Cronograma.jpeg	16/09/2015 14:42:22	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	16/09/2015 14:42:02	Elaine Maria Sgavioli Massucato	Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.docx	05/08/2015 16:37:58		Aceito
Outros	autorização_Laboratório.docx	05/08/2015 11:55:32		Aceito
Outros	Orçamento.docx	05/08/2015 11:51:16		Aceito
Outros	Declaração_Não ressarcimento.docx	05/08/2015 11:50:19		Aceito
Outros	Declaração_Cumprimento de normas.docx	05/08/2015 11:50:02		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorização_Clínica.docx	05/08/2015 11:49:18		Aceito

Endereço: HUMAITA 1680

Bairro: CENTRO

CEP: 14.801-903

UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6459

E-mail: cep@foar.unesp.br

Autorizo a reprodução deste trabalho

(Direitos de publicação reservado ao autor)

Araraquara, 31 de Março de 2016

TÚLIO MORANDIN FERRISSE