

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/03/2024.



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



Mariely Araújo de Godoi

Impacto da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO).

Araraquara
2020



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



Mariely Araújo de Godoi

Impacto da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO).

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na Área de Periodontia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Morgana Rodrigues Guimarães Stabili

Araraquara
2020

Godoi, Mariely Araújo de
Impacto da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado
no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO) / Mariely
Araújo de Godoi.- Araraquara: [s.n.], 2020
60 f.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade
Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia
Orientadora: Profa. Dra. Morgana Rodrigues Guimarães
Stabili

1 Líquen plano oral 2. Ensaio Clínicos 3 Curcumin a
4 Nanopartículas 5. Linfócitos 6. NF-kappa B I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marley C. Chiusoli Montagnoli, CRB/5646
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação

Mariely Araújo de Godoi

Impacto da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO)

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de mestre em odontologia

Presidente e orientador: Prof^ª. Dr^ª. Morgana
Rodrigues Guimarães Stabili

2º Examinador: Fernanda Gonçalves Basso

3º Examinador: Débora Campanella Bastos

Araraquara, 18 de março de 2020.

DADOS CURRICULARES

Mariely Araújo de Godoi

NASCIMENTO: 20 de junho de 1993 – Ibiporã – Paraná

FILIAÇÃO: Benedito de Godoi
Eliane Ap. Araújo de Godoi

2012/2016 Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2018/2020 Pós-Graduação em Periodontia
Nível de Mestrado
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

*A **Deus,***

Por ter me dado o dom da vida, saúde e inteligência para que hoje eu pudesse estar aqui, celebrando essa vitória.

*A minha mãe **Eliane,***

Por ser sempre meu suporte, minha força e meu exemplo, por sonhar comigo meus sonhos lado a lado, por fazer tantos esforços para que eu seja sempre feliz, e me tornar uma pessoa dedicada e persistente.

*Ao meu pai **Benedito,***

Por transmitir seu amor mesmo de longe, por ter acreditado nos meus sonhos e por ser, com toda certeza, um dos maiores responsáveis pelos passos certos que dei.

*Ao meu irmão **Danilo,***

Por ser meu maior companheiro de vida, por se sentir orgulhoso pelos degraus que subo, ser sempre minha inspiração e estar ao meu lado em todas as situações.

*Ao meu namorado **Lucas,***

Por me ouvir e me dar forças nos momentos difíceis com tanto carinho e amor, por estar sempre presente, acreditar no meu potencial e celebrar as vitórias ao meu lado.

*As minhas amigas **Laís, Letícia e Fernanda,***

Por terem sido por anos minha família em Araraquara, por sempre me lembrarem o valor da verdadeira amizade, compartilhando tanto os momentos felizes quanto àqueles de dificuldade.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, nas pessoas de sua Diretora, Profa. Dra. **Elaine Maria Sgavioli Massucato**, e Vice-Diretor, **Edson Alves de Campos**.

À minha orientadora, Profa Dra **Morgana Rodrigues Guimarães Stabili**, pela paciência desde o início, por me tratar com tanto carinho e por não apenas me ensinar, mas me fazer aprender.

A todos docentes do curso de Pós-Graduação e aos docentes da Disciplina de Periodontia: Profa Dra **Morgana Rodrigues Guimarães Stabili**, Prof. Dr. **Elcio Marcantonio Junior**, Prof. Dr. **Carlos Rossa Junior**, Profa. Dra. **Daniela Leal Zandim**, Prof. Dr. **Joni Augusto Cirelli**, Profa Dra **Rosemary Adriana Chierici Marcantonio**, Profa Dra **Silvana Regina Perez Orrico**, pela formação e orientação.

A todos os funcionários e amigos da Disciplina de Periodontia: **Claudia, Isabella e Suleima**, pelo agradável convívio, atenção e dedicação sempre presentes.

A todos os amigos do curso de Pós-Graduação que percorreram comigo esse caminho, obrigada pelas experiências transmitidas e pelo convívio diário.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, **José Alexandre** e **Cristiano** por toda a atenção, gentileza, e extrema paciência para ajudar.

A todos os funcionários da Biblioteca, pela dedicação e colaboração.

A todos pacientes que aceitaram prontamente participar da pesquisa, sem eles a concretização do trabalho não seria possível.

À CAPES:

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

“A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria.”

*Paulo Freire**

*Freire P. Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa. São Paulo: Paz e Terra;1996.

Godoi MA. Impacto da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO). [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

RESUMO

Curcumin é um composto ativo derivado da planta *Curcuma longa* que exibe uma variedade de atividades biológicas. Inúmeros estudos têm documentado seu potencial anti-inflamatório e imunomodulatório, que pode ser associado ao tratamento de uma série de condições, como doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatoide, câncer, diabetes, periodontite, bem como no tratamento de lesões de líquen plano oral (LPO). LPO é uma doença autoimune, mediada por células T e caracterizada pelo aparecimento de lesões nos tecidos orais, geralmente associada a sintomatologia dolorosa e com potencial de malignidade de 0,4% a 5%. Inúmeras pesquisas têm sido conduzidas com objetivo de determinar um tratamento eficaz e seguro para a doença, mas até o momento não há um protocolo padrão. O uso de corticosteroides tem sido a modalidade de tratamento mais indicada, entretanto, a necessidade de utilização destes fármacos por longos períodos e em altas doses podem provocar imunossupressão da cavidade oral. A literatura tem mostrado benefícios do curcumin sobre a redução dos sinais e sintomas da doença, além da ausência de toxicidade, mas a baixa biodisponibilidade do composto parece limitar sua efetividade clínica. Sua veiculação em nanopartículas tem sido uma das estratégias utilizadas para melhorar as características farmacológicas do composto e potencializar seus efeitos biológicos. Nesse estudo, propomos avaliar o potencial da aplicação tópica do curcumin nanoparticulado sobre a redução de sinais e sintomas do LPO, e investigar sua influência sobre o infiltrado inflamatório, a expressão dos subtipos de células T e ativação do fator de transcrição NF- κ B. Pacientes receberam a aplicação local do curcumin nanoparticulado 0,5%, ou da nanopartícula vazia (veículo) três vezes ao dia, diariamente, durante 30 dias. Biopsias das lesões obtidas no *baseline* e ao final do tratamento foram utilizadas para avaliar a proporção e perfil de células T (CD3+, CD4+, CD8+, CD45+), bem como a ativação de NF- κ B por imunohistoquímica. Sinais clínicos das lesões foram avaliados utilizando a Classificação de Thongprasom, e a sintomatologia analisada segundo a escala visual analógica (VAS), semanalmente durante o período de aplicação dos compostos, e reavaliados 7, 30 e 60 dias após o término do tratamento. Curcumin reduziu acentuadamente a sintomatologia dos pacientes em todos os períodos analisados durante o tratamento ($p < 0.05$), e apresentou ainda um efeito residual durante todo o período de reavaliação. Os sinais clínicos não foram alterados em nenhum dos grupos. A análise imuno-histoquímica demonstrou uma redução significativa das células T (CD3+, CD4+, CD8+ e CD45+) nas lesões tratadas com curcumin, especialmente das células T CD4+, mas sem modulação na ativação de NF- *kappa* B ($p = 0,2$).

Palavras chave: Líquen plano oral. Ensaios Clínicos. Curcumin. Nanopartículas. Linfócitos. NF- *kappa* B.

Godoi MA. Impact of topical application of nanoparticulate curcumin on the treatment of oral lichen planus (OLP) lesions and associated biological mechanisms. [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.

ABSTRACT

Curcumin is an active compound derived from the *Curcuma longa* plant that exhibits a variety of biological activities. Numerous studies have documented its anti-inflammatory and immunomodulatory potential, which can be associated with the treatment of a number of conditions, such as inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis, cancer, diabetes, periodontitis, as well as in the treatment of oral lichen planus lesions (OLP). OLP is an autoimmune disease, mediated by T cells and characterized by the appearance of lesions in the oral tissues, usually associated with painful symptoms and with a malignant potential of 0.4% to 5%. Countless research have been conducted with the objective of determining an effective and safe treatment for the disease, but so far there is no standard protocol. The use of corticosteroids has been the most indicated treatment modality, however, the need to use these drugs for long periods and in high doses can cause immunosuppression of the oral cavity. The literature has shown benefits of curcumin on reducing signs and symptoms of the disease, in addition to the absence of toxicity, but the low bioavailability of the compound seems to limit its clinical effectiveness. Its delivery in nanoparticles has been one of the strategies used to improve the pharmacological characteristics of the compound and enhance its biological effects. In this study, we propose to evaluate the potential of topical application of curcumin - loaded nanoparticle on the reduction of signs and symptoms of OLP, and to investigate its influence on inflammatory infiltrate, the expression of T cell subtypes and the activation of NF- κ B transcription factor. Patients apply locally 0.5% nanoparticulate curcumin, or empty nanoparticle (vehicle) three times a day, daily, for 30 days. Biopsies of the lesions obtained at the baseline and at the end of treatment were used to assess the proportion and profile of T cells (CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD45 +), as well as the activation of the NF- κ B transcription factor by immunohistochemistry. Clinical signs of the lesions were evaluated using the Thongprasom Score, and the symptoms analyzed according to the visual analog scale (VAS), weekly during the period of application of the compounds, and reassessed 7, 30 and 60 days after the end of treatment. Curcumin markedly reduced the symptoms of patients in all periods analyzed during treatment ($p < 0.05$) and presented a residual effect throughout the reassessment period. The clinical signs were not changed in any of the groups. Immunohistochemical analysis demonstrated a significant reduction in (CD3 +, CD4 +, CD8 + and CD45 +) T cells in lesions treated with curcumin, especially CD4 + T cells, but no modulation in activation of NF-*kappa* B expression ($p = 0.2$).

Keywords: Oral lichen planus. Clinical trials. Curcumin. Nanoparticles. Lymphocytes. NF-*kappa* B.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD3 (+) – Linfócito CD3 Positivo
CD4 (+) – Linfócito CD4 Positivo
CD8 (+) – Linfócito CD8 Positivo
CD45 (+) – Linfócito CD45 Positivo
COX-2 - Cicloxigenase-2
GVHD – Graft-Versus-Host Disease
H&E – Hematoxilina e Eosina
IFN- γ – Interferom-Gama
IgM – Imunoglobulina M
IL-1 – Interleucina 1
IL-2 – Interleucina 2
IL-6 – Interleucina 6
IL-8 – Interleucina 8
IL-12 – Interleucina 12
IL-10 – Interleucina 10
LLO – Lesão Liquenoide Oral
LPO – Líquen plano oral
LPS – Lipopolissacarídeo
MAPK - Proteína-Quinases Ativadas por Mitógenos
MCP-1 - Proteína de Quimioatração de Monócitos – 1
MMPs - Metaloproteinases de Matriz
NF- κ B – Fator Nuclear *kappa* B
PBS – Tampão Fosfato-Salino
PLGA – Ácido Poliláctoglicólico
P.O. – Pós-Operatório
SOCS1 – Supressores da Sinalização de Citocinas -1
SOCS3 – Supressores da Sinalização de Citocinas -3
TGF- β - Fator de Crescimento Transformante Beta
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
VAS – Escala Visual Analógica
VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular
WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Curcumin: Características e Atividades Biológicas.....	12
1.2 Líquen Plano Oral.....	14
1.2.1 Etiopatogenia.....	14
1.2.2 Características clínicas.....	15
1.2.3 Características histológicas.....	16
1.2.4 Diagnóstico.....	16
1.3 Curcumin como Agente Terapêutico para LPO.....	16
2 PROPOSIÇÃO.....	18
3 PUBLICAÇÕES.....	19
3.1 Publicação 1.....	19
4 CONCLUSÃO.....	39
APÊNDICE A - METODOLOGIA.....	45
APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA.....	52
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	54
ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA (CEP).....	57

1 INTRODUÇÃO

1.1 Curcumin: Características e Atividades Biológicas

A *Curcuma longa* é uma planta herbácea da família do gengibre (Zingiberaceae) cultivada em países do sudeste asiático, onde é comumente utilizada como uma especiaria. Seu componente principal, responsável pela sua coloração amarela característica é o curcumin, descrito pela primeira vez em 1910 por Lampe e Milobedzka¹. Tem sido demonstrado que esse composto polifenólico apresenta inúmeros efeitos biológicos, entre eles atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, anti-neoplásica, antioxidante e cicatrizadora². A diversidade de efeitos atribuídos ao curcumin advém da sua capacidade de modular diferentes moléculas sinalizadoras, como citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e fatores de transcrição³; bem como células do sistema imune-inflamatório, como linfócitos B e T, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* e células dendríticas⁴.

Devido ao seu potencial terapêutico, o curcumin tem sido alvo de inúmeras pesquisas com diferentes modelos animais para o tratamento de doenças como diabetes, distúrbios neurológicos, câncer, além de doenças inflamatórias crônicas como uveíte crônica, doença de Crohn, artrite reumatoide, líquen plano oral (LPO) e doença periodontal^{3,5,6}. De fato, estudos *in vitro* e *in vivo* do nosso grupo de pesquisa suportam o potencial anti-inflamatório do curcumin. Em macrófagos, o composto inibiu a expressão de genes pró-inflamatórios em resposta a estímulo com lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano por meio da modulação de vias e proteínas intermediárias de sinalização intracelular, incluindo NF- κ B, p38 proteína-quinases ativadas por mitógenos (MAP Kinase), supressores da sinalização de citocinas -1 (SOCS1) e supressores da sinalização de citocinas-3 (SOCS3)⁷. Em estudos *in vivo*, observamos que administração sistêmica via oral de curcumin inibiu significativamente os níveis de mediadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , PGE2-s) e a ativação da via NF- κ B nos tecidos gengivais de ratos submetidos ao modelo experimental de doença periodontal⁶. Redução no número de células inflamatórias e em apoptose, bem como atenuação da degradação do tecido conjuntivo também foi observado⁸.

Embora a base molecular dos efeitos do curcumin seja ainda pouco conhecida, acredita-se que grande parte de suas atividades biológicas sejam mediadas pela inibição de NF- κ B pelo composto⁹⁻¹¹. A ativação de NF- κ B é crucial para imunidade inata e adaptativa e tem um papel importante na inflamação, doenças autoimunes e câncer^{12,13}. Ativado por uma variedade de estímulos incluindo citocinas, mitógenos, carcinógenos, agentes quimioterápicos, estresse químico e outros estímulos inflamatórios, NF- κ B está associado à regulação da expressão de aproximadamente 200 genes que estão envolvidos na inflamação, transformação celular,

proliferação, angiogênese e invasão celular¹³, e sua inibição pelo composto resulta na redução da expressão gênica de diversas citocinas e enzimas pró-inflamatórias^{13,14}.

O efeito anti-inflamatório do curcumin sobre outros tipos celulares específicos relacionadas à resposta imune como linfócitos T e B também têm sido estudado. Evidências sugerem que curcumin pode modular a proliferação e a ativação das células T, células dendríticas, células NK e células B além de macrófagos e neutrófilos⁴. A proliferação de linfócitos T derivados do baço humano estimulados por concavalina A (Con A), fitohemaglutinina (PHA) e 13-acetato-12-myristate-forbol (PMA) foi inibida pelo curcumin. No mesmo estudo, IL-2 induziu a proliferação de linfócitos e curcumin suprimiu a síntese de IL-2. Esta supressão da produção de IL-2 foi correlacionada com a supressão da ativação de NF-κB pelos autores. Estes resultados sugerem que curcumin exibe efeitos supressivos em células T mediados pela da regulação de IL-2¹⁵.

Com relação à tolerabilidade do curcumin, estudos clínicos em humanos demonstraram sua segurança e ausência de toxicidade em doses diárias de até 12g¹⁶. Nenhum efeito adverso do composto foi observado em um estudo clínico com pacientes portadores de artrite reumatóide que utilizaram doses diárias de 1.2g a 2.1g do composto via oral por 2 a 6 semanas¹⁶. Em pacientes com câncer de colo retal avançado, o tratamento com curcumin em doses de até 3.6 g por até 4 meses foi bem tolerado¹⁷.

Entretanto, apesar dos potentes efeitos anti-inflamatórios e segurança farmacológica, curcumin possui pobres propriedades farmacocinéticas, incluindo sua baixa absorção no trato gastrointestinal, meia-vida plasmática curta e insolubilidade em meio aquoso.

Diversos estudos vêm sendo realizados a fim de superar essas limitações, como por exemplo, utilizando adjuvantes como o piperine, que reduzem a metabolização hepática do curcumin, ou sua veiculação em complexos fosfolipídicos, lipossomas, ou mais recentemente, em nanopartículas¹⁸⁻²².

O encapsulamento de compostos ativos em nanopartículas tem despertado grande interesse em função do aumento da solubilidade e biodisponibilidade, e por permitir uma liberação sítio-específica do composto, reduzindo assim as doses terapêuticas utilizadas e os riscos de efeitos secundários²¹. Autores demonstraram que a administração oral de curcumin em uma dispersão coloidal de nanopartículas aumentou em 27X sua concentração plasmática em comparação com a formulação em pó¹⁹. De maneira semelhante, um estudo pré-clínico em ratos, demonstrou que o curcumin veiculado em nanopartículas de ácido poliláctico-glicólico (PLGA) apresentou biodisponibilidade plasmática 9 vezes maior em comparação ao curcumin associado com piperine, após administração via oral¹⁹.

A veiculação de drogas em nanopartículas permite um aumento na eficácia de drogas determinado por um maior e mais rápido reconhecimento celular, principalmente por células imunes ativadas, e retenção intracelular sustentada da droga encapsulada em comparação a agentes farmacológicos em solução, ou não conjugados à nanopartículas²³. Corroborando estas observações, um estudo *in vitro* comparando a efetividade do curcumin veiculado em nanopartículas e curcumin livre em inibir o crescimento de células cancerígenas do colo do útero, demonstrou a superioridade do curcumin nanoparticulado²⁴.

1.2 Líquen Plano Oral

1.2.1 Etiopatogenia

O líquen plano é uma doença crônica inflamatória encontrada no epitélio escamoso estratificado²⁵, que pode afetar pele e mucosas, incluindo a mucosa oral. Estudos sugerem que a doença afeta 1,9% da população, porém essa taxa pode variar de 0,1% a 4% , acometendo mais frequentemente mulheres do que homens, principalmente entre a quinta e sexta década de vida²⁵⁻²⁷.

Embora a etiologia da doença seja desconhecida²⁵, estudos apontam o envolvimento do sistema imunológico mediado por células T na patogênese da lesão²⁵. Linfócitos T ativados pela presença de antígenos promovem a apoptose de ceratinócitos presentes na camada basal, promovendo a perda da integridade desta camada, e induzindo a liberação de citocinas responsáveis por atrair mais linfócitos, além de outras células do sistema imune que atuam no desenvolvimento da lesão. A degeneração da camada basal facilita a invasão de células inflamatórias no epitélio, principalmente da célula TCD8, que estimulam a apoptose dos ceratinócitos, levando a cronicidade da lesão¹⁰.

O linfócito T CD 4 auxiliar também participa da patogênese da doença e está presente em maior quantidade no infiltrado inflamatório subepitelial de lesões, contribuindo para o seu desenvolvimento. Essas células produzem IL-2 e interferon- α (INF- α), que, por sua vez, ativam o linfócito T CD8. A produção local de INF- α mantém a expressão do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II nos ceratinócitos, o que também contribui para a cronicidade da lesão²⁸.

Alguns fatores parecem precipitar uma resposta imune celular em indivíduos que apresentam predisposição genética para desenvolver a doença, como fatores exógenos (agentes infecciosos, trauma, medicamentos, alérgenos de contato e alimento), e fatores endógenos (distúrbios emocionais, endócrinos, doenças auto-imunes e fatores hormonais)(29).

1.2.2 Características clínicas

As lesões na região oral são tipicamente bilaterais e divididas em subtipos, como: reticular, papular, placa, erosiva, atrófica e bolhosa.

Aproximadamente 15% dos pacientes que desenvolvem LPO apresentam envolvimento cutâneo em algum momento da evolução da doença, afetando cabelo, pele e unhas³⁰. As regiões mais afetadas são a mucosa jugal, língua e gengiva²⁶, entretanto, a lesão pode aparecer em diferentes locais na região oral e de diferentes formas. Desta forma, a caracterização da lesão é determinada pela forma clínica mais grave e predominante no sítio lesional^{31,32}.

O diagnóstico diferencial de LPO inclui carcinoma de células escamosas, pênfigo vulgar, candidose, penfígoide benigno de membranas mucosas, leucoplasia, lúpus eritematoso, eritema multiforme e lesão liquenoíde oral (LLO)³⁰.

A LLO é a patologia que mais se assemelha ao LPO clínica e histologicamente, entretanto, a doença possui etiologia, tratamento e prognóstico distinto³³, sendo desta forma, fundamental a precisão do diagnóstico diferencial para a realização do tratamento adequado. As LLOs usualmente possuem etiologia identificável, o que permite sua divisão em quatro tipos distintos, incluindo: lesão liquenoíde de contato (sendo a restauração de amálgama a causa mais comum), lesão liquenoíde a medicamentos (as lesões podem ocorrer em mucosa bucal associada ou não à lesão cutânea), graft-versus-host disease (GVHD) e as LLOs líquen plano-like, como a estomatite ulcerativa crônica^{31,33,34}.

Outro ponto importante de distinção entre as duas patologias, 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 as lesões^{31,33}.

Com relação a sintomatologia, os pacientes com LPO relatam um desconforto associado à dor e ardência na região das lesões. São na maioria das vezes consideradas crônicas com episódios de remissão e exacerbação. Os sintomas podem variar desde uma leve sensibilidade até uma dor intensa e contínua na região da lesão²⁶.

Cerca de 2/3 dos pacientes que possuem LPO apresentam desconforto normalmente associado às lesões erosivas e/ou atróficas. Essa forma clínica geralmente se apresenta por listras brancas ou cinzas que formam um padrão linear ou reticular em fundo eritematoso, podendo haver ainda uma área de ulceração superficial (erosão) com superfície amarelada (exsudado fibrinoso) cercada por uma área de eritema²⁶.

1.2.3 Características histológicas

O quadro histológico de LPO se caracteriza pela presença de uma zona de infiltrado celular bem definida em forma de banda, com número aumentado de linfócitos intra-epiteliais, degeneração da queratinócitos da camada basal, e ausência de displasia epitelial²⁶.

O processo de apoptose dos queratinócitos é evidenciado pela marcação de glóbulos eosinofílicos denominados “Corpos de Civatte” na região intra-epitelial.

Paracantose, acantose e projeções epiteliais em “dentes de serra” também podem ser visualizados³⁵. Atualmente, testes de imunofluorescência direta também estão sendo utilizados como marcadores adicionais ao diagnóstico histopatológico do LPO. Os testes apresentam marcação positiva para o fibrinogênio na zona da membrana basal, uma proteína normalmente ausente nesta região do epitélio oral sadio. Marcações positivas também podem ser evidenciadas para “Corpos de Civatte”, queratina e imunoglobulina M (IgM).

1.2.4 Diagnóstico

Segundo a World Health Organization (WHO) em 1978, para todas as outras lesões que se assemelham clinicamente a LPO, mas não completam os critérios definidos por Van der Meij et al.³¹, deve-se usar o termo “cl clinicamente compatível com”. Da mesma forma, se as características histopatológicas não são óbvias, o termo “histologicamente compatível com” deve ser usado.

O diagnóstico definitivo de LPO deve ser resultante do diagnóstico clínico associado ao diagnóstico histopatológico³¹.

1.3 Curcumin como Agente Terapêutico para LPO

Atualmente o tratamento das lesões de LPO tem como objetivo amenizar a sintomatologia e o desconforto, reduzindo a frequência e a severidade das lesões agudas. A aplicação tópica de corticosteroides tem sido indicada como a modalidade terapêutica mais efetiva e adequada para o controle da sintomatologia^{25,32,36-39}. Entretanto, muitos pacientes são tratados com altas doses destes fármacos e por tempo prolongando durante a fase de manutenção, o que limita a efetividade do tratamento pelo desenvolvimento de efeitos colaterais⁴⁰ provocados principalmente pela imunossupressão da cavidade oral. Estes efeitos secundários são ainda maiores quando há a necessidade da administração sistêmica destes medicamentos para o controle de lesões refratárias ao tratamento tópico⁵. Estas limitações têm motivado a

busca por tratamentos alternativos ou ainda adjuvantes, que conciliem efetividade e ausência de efeitos secundários.

Considerando a ausência de toxicidade do curcumin e seus efeitos modulatórios sobre a resposta imune, alguns trabalhos têm avaliado o potencial deste agente natural no tratamento do LPO^{5,40,41}. A aplicação tópica do curcumin sobre as lesões tem demonstrado resultados positivos^{42,43}, mas é possível que fatores relacionados às suas limitações farmacológicas (baixa solubilidade, baixa estabilidade em pH alto, meia-vida curta) tenham contribuído para obtenção de resultados clínicos menos expressivos⁴³, e por isso, justificam a utilização de estratégias que aumentem a biodisponibilidade do composto.

Quando administrado topicamente em uma concentração de 5% por 4 semanas, curcumin demonstrou redução dos sinais bem como da sintomatologia dolorosa dos pacientes, porém sem diferença significativa quando comparado ao uso tópico de triancinolona 0,1%⁴⁴.

Outro estudo demonstrou redução dos sinais e sintomas dos pacientes com LPO após administração sistêmica do curcumin por um período de 6 semanas. Nenhum sinal de toxicidade ou efeito colateral foi relatado pelos autores⁴⁵. Corroborando estes resultados, a administração sistêmica de 6g/dia por 7 dias de curcumin aumentou a eficácia da prednisona (60mg/dia) sobre a redução de sinais e sintomas clínicos dos pacientes⁴⁶.

Embora uma série de trabalhos tenham avaliado os efeitos de nanoformulações contendo curcumin no tratamento de diversos tipos de câncer (incluindo glioblastoma, câncer de mama, colo de útero, câncer de cólon, pulmão, pâncreas, de cabeça e pescoço)^{32,37,44,47,48} e avaliado seu potencial imunomodulador em modelos inflamatórios^{49,50}, não encontramos na literatura nenhum estudo clínico avaliando nanoformulações de curcumin no tratamento do LPO, e ainda, informações sobre os mecanismos de ação do composto em estudos clínicos são escassos.

Baseando-se nas inúmeras propriedades biológicas do curcumin e no potencial das nanopartículas em aumentar a biodisponibilidade e absorção de fármacos nos sítios alvos, a principal hipótese dessa pesquisa é que a aplicação tópica de curcumin nanoparticulado é capaz de reduzir os sinais e sintomas da doença através da modulação negativa de alvos moleculares relevantes na patogênese da doença.

4 CONCLUSÃO

Aplicação tópica de baixa dose de curcumin nanoparticulado reduziu significativamente a sintomatologia dos pacientes e o infiltrado de subtipos de células T nas lesões de LPO, sugerindo um papel potencial do composto no tratamento da doença.

REFERÊNCIAS*

1. Zambrano LMG. Efeito da aplicação local de curcumin nanoparticulado em modelo de doença periodontal experimental induzido por LPS [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da Unesp; 2016.
2. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin , a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* 2009; 14(2): 141–53.
3. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J.* 2013; 15(1): 195–218.
4. Jagetia GC, Aggarwal BB. “ Spicing Up ” of the Immune System by Curcumin . 2007;27(1):19–35.
5. Chainani-Wu N, Silverman S, Reingold A, Bostrom A, Mc Culloch C, Lozada-Nur F, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcumin oids in oral lichen planus. *Phytomedicine.* 2007;14(7–8):437–46.
6. Guimarães MR, Coimbra LS, De Aquino SG, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C. Potent anti-inflammatory effects of systemically administered curcumin modulate periodontal disease in vivo. *J Periodontal Res.* 2011;46(2):269–79.
7. Guimarães MR, Leite FRM, Spolidorio LC, Kirkwood KL, Rossa C. Curcumin brogates LPS-induced proinflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. Evidence for novel mechanisms involving SOCS-1, -3 and p38 MAPK. *Arch Oral Biol.* 2013;58(10):1309–17.
8. Curylofo-Zotti FA, Elburki MS, Oliveira PA, Cerri PS, Santos LA, Lee HM, et al. Differential effects of natural Curcumin nd chemically modified curcumin on inflammation and bone resorption in model of experimental periodontitis. *Arch Oral Biol.* 2018;91(March):42–50.
9. Jayaprakasha GK, Chidambara Murthy KN, Patil BS. Enhanced colon cancer chemoprevention of curcumin by nanoencapsulation with whey protein. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2016;789:291–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.07.017>
10. Bisht S, Schlesinger M, Rupp A, Schubert R, Nolting J, Wenzel J, et al. A liposomal formulation of the synthetic curcumin nalog EF24 (Lipo-EF24) inhibits pancreatic cancer progression: Towards future combination therapies. *J Nanobiotechnology.* 2016;14(1):1–15.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

11. Lee WH, Loo CY, Ong HX, Traini D, Young PM, Rohanizadeh R. Synthesis and characterization of inhalable flavonoid nanoparticle for lung cancer cell targeting. *J Biomed Nanotechnol*. 2016;12(2):371–86.
12. Li H, Tian J, Wu A, Wang J, Ge C, Sun Z. Self-assembled silk fibroin nanoparticles loaded with binary drugs in the treatment of breast carcinoma. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:4373–80.
13. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He Z, Wang A, Navati M, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016;18(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1025-y>
14. Zheng Z, Sun Y, Liu Z, Zhang M, Li C, Cai H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:4931–42.
15. Yadav VS, Mishra KP, Singh DP, Mehrotra S, Singh VK. Immunomodulatory effects of curcumin. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2005;27(3):485–97.
16. Lao CD, Ruffin IV MT, Normolle D, Heath DD, Murray SI, Bailey JM, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:4–7.
17. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res*. 2004;10(20):6847–54.
18. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 1998;64(4):353–6.
19. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(5):660–5.
20. Udompornmongkol P, Chiang BH. Curcumin-loaded polymeric nanoparticles for enhanced anti-colorectal cancer applications. *J Biomater Appl*. 2015;30(5):537–46.
21. Mulik R, Mahadik K, Paradkar A. Development of curcuminoids loaded poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles: Physicochemical characterization and stability study. *Eur J Pharm Sci*. 2009;37(3–4):395–404.
22. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Nltin Kochar, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem*. 2010;58(4):2095–9.

23. Chakraborty M, Jain S, Rani V. Nanotechnology: Emerging tool for diagnostics and therapeutics. *Appl Biochem Biotechnol*. 2011;165(5–6):1178–87.
24. Zaman MS, Chauhan N, Yallapu MM, Gara RK, Maher DM, Kumari S, et al. Curcumin Nanoformulation for Cervical Cancer Treatment. *Nat Publ Gr*. 2016;(November 2015):1–14.
25. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease : Lichen planus. 2008;46:15–21.
26. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus : Causes , diagnosis and management. 2002;(4):290–7.
27. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. 1999;(November 1998):196–205.
28. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. T p o l p. 2002;13(4):350–65.
29. Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. *Oral Dis* [Internet]. 2018;24(1–2):172–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/odi.12712>
30. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology , etiologic factors , and clinical management of oral lichen planus , part I : facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2018;28(1):100–8.
31. Meij EH Van Der, Waal I Van Der. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J oral Pathol Med*. 2003;32(9):507–12.
32. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Bertolusso G, Conrotto D, et al. Course of oral lichen planus : a retrospective study of 808 northern Italian patients. 2009;(October 2008):235–43.
33. 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):310–4.
34. 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.
35. Weston G, Payette M. Update on lichen planus and its clinical variants. *Int J Women’s Dermatology* [Internet]. 2015;1(3):140–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.04.001>
36. Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: A randomized double-blind trial. *Int J Dermatol*. 2012;51(11):1371–8.

37. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Caiazza G, Broccoletti R, Conrotto D, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: A randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(2):227–33.
38. Sardella A, Demarosi F, Oltolina A, Rimondini L, Carrassi A. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis*. 2008;4(4):255–9.
39. Gonzalez-Moles MA, Morales-Garcia P, Rodrigues-Archilla A. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations. A clinical study on 54 patients (Lo Muzio et al.). *J Oral Pathol Med*. 2002;31(5):284–5.
40. Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, Silverman S. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2012;66(5):752–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.022>
41. Rai, Balwant; Kaur, Jasdeep; Jacobs, Reinhilde; and Singh J. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress. *J Oral Sci*. 2010;52(2):251–6.
42. Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Hamishehkar H, Bagheri S. Comparison of the Effects of Curcumin Mucoadhesive Paste and Local Corticosteroid on the Treatment of Erosive Oral Lichen Planus Lesions. *J Natl Med Assoc [Internet]*. 2018;110(1):92–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2017.01.011>
43. Masloub SM, Elmalahy MH, Sabry D, Mohamed WS, Ahmed SH. Comparative evaluation of PLGA nanoparticle delivery system for 5-fluorouracil and curcumin on squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol [Internet]*. 2016;64:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.12.003>
44. Kia SJ, Shirazian S, Mansourian A, Khodadadi Fard L, Ashnagar S. Comparative Efficacy of Topical Curcumin and Triamcinolone for Oral Lichen Planus: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Dent (Tehran) [Internet]*. 2015;12(11):789–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507989> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4977402> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27507989> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4977402>
45. Prasad S, Solanki S, Br C, Tandon S. The Magic of Herbal Curcumin Therapy in Recurrent Oral Lichen Planus. 2014;1(1):96–101.
46. Thomas AE, Varma B, Kurup S, Jose R, Chandy ML, Kumar SP, et al. Evaluation of efficacy of 1% curcuminoids as local application in management of oral lichen planus - interventional study. *J Clin Diagnostic Res*. 2017;11(4):ZC89–93.
47. Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):938–47.

48. Arduino PG, Carbone M, Della Ferrera F, Elia A, Conrotto D, Gambino A, et al. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: A 8 week randomized double-blind controlled study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(4):475–82.
49. Chainani-Wu N, Silverman S, Reingold A, Bostrom A, Lozada-Nur F, Weintraub J. Validation of instruments to measure the symptoms and signs of oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2008;105(1):51–8.
50. Williamson A, Hoggart B. Pain: A review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798–804.
51. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M, et al. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: A double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(1):139–45.
52. Nguyen D, Nguyen D. Quantifying chromogen intensity in immunohistochemistry via reciprocal intensity. *Protoc Exch*. 2013;