

FERNANDO AUGUSTO CERVANTES GARCIA DE SOUSA

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CELULARES SUGESTIVAS DE
MALIGNIDADE NO LÍQUEN PLANO BUCAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Biopatologia Bucal.

FERNANDO AUGUSTO CERVANTES GARCIA DE SOUSA

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CELULARES SUGESTIVAS DE
MALIGNIDADE NO LÍQUEN PLANO BUCAL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo programa de Pós-Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área de Biopatologia Bucal.

Orientador Prof. Dr. Luiz Eduardo Blumer Rosa

São José dos Campos

2006

Apresentação gráfica e normatização de acordo com:

BELLINI, A. B. & SILVA, E. A. **Manual para elaboração de monografias: estrutura do trabalho científico**. São José dos Campos: FOSJC – UNESP, 2002. 82 p.

SOUSA, F. A. C. G. **Estudo das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano bucal**. 2006. 58f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Regina Paula Cervantes Garcia de Sousa** e **Valdir Aparecido de Sousa** (*in memorian*), pelo carinho e dedicação. Não há palavras suficientes para agradecer-lhes por tudo de bom que ambos fizeram e ainda fazem por mim.

Ao meu grande amigo, **Marco Aurélio Leite da Silva**, pelo carinho e apoio incondicional, sem o qual não seria possível superar mais esta etapa da minha vida.

À minha noiva, **Tháís Cachuté Paradella**, pelo carinho, paciência e dedicação. Tê-la ao meu lado tornou minha caminhada mais suave e me deu forças para seguir em frente.

Aos meus avós maternos, **Maria Del Pilar Cervantes Garcia** e **Bolivar Pereira Garcia**, pelo carinho e dedicação. Sem seu apoio e incentivo teria parado no primeiro obstáculo.

Aos meus irmãos, **Marcelo** (*in memorian*), **Clara**, **Bruna**, **Marcela**, **Marco**, **Paulo**, **Lucas** e **Vitória**, pelo carinho e alegria mesmo nos momentos mais difíceis e fatigantes.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Luiz Eduardo Blumer Rosa**, pela amizade, apoio e incentivo. Graças a sua colaboração foi possível superar esta difícil etapa e almejar vãos mais altos.

À Profa. Dra. **Adriana Aigotti Haberbeck Brandão** pela amizade, incentivo e colaboração. Sua dedicação à docência é uma lição que levarei por toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Odontologia de São José dos Campos -UNESP** pela oportunidade da realização do curso de mestrado.

À **Coordenação e Aperfeiçoamento em Ensino Superior (CAPES)** pelo imprescindível auxílio financeiro concedido ao longo do curso de mestrado.

Aos **Professores e Funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal**, pelo excelente convívio.

À Profa. Adj. **Rosilene Fernandes da Rocha** pela disponibilidade e incentivo constante.

À Profa. Adj. **Yasmin Rodarte Carvalho** pela simpatia e conhecimentos transmitidos.

Ao Prof. Adj. **Horácio Faig Leite** pela amizade e valiosos conselhos.

À Profa. Dra. **Cristiane Yumi Koga Ito** pela simpatia e incomparável educação.

À Srta. **Ângela de Brito Bellini** pela excelente revisão bibliográfica e normalização deste trabalho.

Aos colegas de curso, **Andressa, Angela, Elaine, Gisele, Flávia, Pietro e Rodrigo**, pela amizade e convívio.

SUMÁRIO

RESUMO	07
1 INTRODUÇÃO	08
2 REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Etiopatogenia	11
2.2 Características clínicas	15
2.3 Diagnóstico e tratamento	18
2.4 Potencial de malignização	21
3 PROPOSIÇÃO	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS	35
6 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	49
8 REFERÊNCIAS	50
ANEXO	57
<i>ABSTRACT</i>	58

SOUSA, F. A. C. G. **Estudo das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano bucal**. 2006. 58f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos.

RESUMO

Ainda hoje muito se discute a respeito da natureza pré-maligna do líquen plano bucal. Neste contexto, o presente trabalho tem como objetivo analisar os tipos e o número de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano bucal, comparando-os com aqueles observados na displasia epitelial e no carcinoma epidermóide, através da microscopia de luz. As alterações mais frequentemente observadas no líquen plano bucal foram aumento da relação núcleo-citoplasma (93,33%); irregularidades ou espessamento da membrana nuclear (86,67%); multinucleações e multilobulações (86,67%) e aumento do tamanho e número dos nucléolos (83,33%). A análise de variância (ANOVA) seguida do teste de *Tukey*, ambos ao nível de significância de 5%, revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre o número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano bucal ($5,90 \pm 1,56$) e na displasia epitelial ($5,53 \pm 1,41$), mas sim entre eles e o carcinoma epidermóide ($7,60 \pm 1,81$). Quanto aos tipos de alterações, também foi encontrada diferença estatística entre as três lesões avaliadas. Tais resultados, portanto, sugerem não haver semelhanças estatísticas entre os casos de líquen plano bucal, displasia epitelial e carcinoma epidermóide que comprovem a natureza pré-maligna do líquen plano bucal, pelo menos no que se refere aos tipos de alterações celulares sugestivas de malignidade avaliadas neste estudo.

PALAVRAS-CHAVE: Líquen plano; carcinoma de células escamosas; mucosa bucal.

1 INTRODUÇÃO

Desde 1910, quando o primeiro caso de câncer gengival num paciente com líquen plano bucal foi relatado, esta doença tem se tornado alvo de muita controvérsia. A partir de então, diversos estudos vêm sendo realizados com o intuito de avaliar o possível potencial de transformação maligna do líquen plano. Tais estudos revelaram haver uma probabilidade de até 6,51% de uma lesão inicialmente diagnosticada como líquen plano sofrer transformação maligna ao longo dos anos (EISEN⁷, 2002; LANFRANCHI-TIZIEIRA et al.²⁰, 2003; GANDOLFO et al.¹¹, 2004; MIGNOGNA et al.²⁷, 2005; XUE et al.⁴⁷, 2005) e constituíram base para que a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificasse o líquen plano bucal como uma condição cancerizável (EL NAGGAR & REICHART⁹, 2005).

Alguns autores, porém, acreditam que tal transformação ainda não foi suficientemente documentada para justificar esta classificação. De acordo com estes autores, faltam critérios mais precisos para se definir com exatidão o que é e o que não é líquen plano, em particular quando este acomete apenas a mucosa bucal. Assim, grande parte dos casos de transformação maligna não poderia ser considerada como tal, uma vez que, nestes, provavelmente já haviam indícios histopatológicos de malignidade no momento do diagnóstico, o que afastaria a hipótese de líquen plano (EISENBERG⁶, 2000; RÖDSTRÖM et al.³⁶, 2004).

Outra possibilidade defendida por aqueles que questionam a natureza pré-maligna desta lesão está relacionada ao fato de que as áreas afetadas pelo líquen plano seriam mais susceptíveis à

ação dos carcinógenos do que a mucosa normal (VAN DER MEIJ et al.⁴⁶, 2003; GORSKY et al.¹², 2004; LODI et al.²³, 2005). Deste modo, não existiria transformação maligna mas sim o desenvolvimento de um carcinoma epidermóide numa região previamente acometida pela doença. Tal possibilidade é reforçada pelo considerável aumento da incidência de câncer bucal em pacientes fumantes e, conseqüentemente, expostos as milhares de substâncias tóxicas presentes na fumaça do cigarro (REGEZI & SCIUBBA³⁵, 2000; NEVILLE et al.³³, 2004).

Isto fez com que a OMS, embora ainda enquadrando o líquen plano bucal entre as condições cancerizáveis, passasse a ter maiores ressalvas em relação ao seu potencial de malignização. De fato, hoje ela distingue os casos de líquen plano com alterações histopatológicas sugestivas de malignidade daqueles onde estas alterações não podem ser observadas, classificando-os como uma entidade à parte, denominada displasia liquenóide. Além disso, a OMS passou a desconsiderar os casos de transformação maligna nos quais o paciente faz uso do tabaco, por considerar tal fator de tamanha relevância no câncer bucal que por si só justificaria o desenvolvimento da doença (EL NAGGAR & REICHART⁹, 2005).

Contudo, estudos recentes sugerem haver uma relação muito mais forte entre o líquen plano e o câncer bucal do que o mero acaso. De fato, os avanços da biologia molecular têm possibilitado identificar mutações genéticas presentes tanto no câncer quanto em algumas condições cancerizáveis, incluindo o líquen plano, o que justificaria os casos de transformação maligna, visto que ao longo dos anos novas mutações seriam acrescentadas as já existentes, levando ao aparecimento de células com características de malignidade (KIM et al.¹⁶, 2001; NEPPELBERG et al.³², 2001; VALENTE et al.⁴⁴, 2001; BASCONES et al.¹, 2005; LEE et al.²¹, 2005).

Além disso, nos últimos anos novas metodologias vêm trazendo maiores esclarecimentos sobre a tão questionada relação entre

o câncer e os processos inflamatórios crônicos, como é o caso do líquen plano. Apesar de tal relação ser conhecida há séculos, só agora começou a se entender a participação das células e das citocinas presentes nas inflamações crônicas e no desenvolvimento de certos tipos de câncer. Isto coloca o líquen plano ao lado de outras patologias como a Doença de *Crohn*, a esofagite de refluxo e a colecistite fortemente associadas, respectivamente, aos cânceres de colón, esôfago e bexiga (MIGNOGNA et al.²⁸, 2004).

Torna-se evidente, portanto, a grande polêmica existente em torno deste assunto, abrindo campo para a realização de novos estudos que busquem esclarecer de modo definitivo a possibilidade ou não do líquen plano bucal sofrer transformação maligna. Todavia, tais estudos só terão valor à medida que se estabeleçam critérios claros a respeito do diagnóstico tanto clínico como quanto histopatológico desta lesão e se consiga isolar, pelo menos, as principais variáveis envolvidas no desenvolvimento do câncer bucal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O líquen plano, doença inflamatória crônica que envolve pele e mucosa, é uma das doenças dermatológicas mais comuns que acometem a cavidade bucal, com prevalência de 1% a 2% na população geral. Todavia, nota-se uma forte predileção pelo sexo feminino (GORSKY et al.¹², 2004).

Sousa & Rosa⁴¹ (2005), após levantamento dos casos de líquen plano bucal diagnosticados pelo Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP no período de 1974 a 2003, observaram que as mulheres são quase quatro vezes mais acometidas do que os homens e que indivíduos da raça branca possuem um risco cinco vezes e meia maior de desenvolver a doença, comparados com indivíduos das demais raças.

Contudo, tais características são um dos poucos pontos de concordância, uma vez que quase todos os aspectos relacionados a esta doença são alvo de muita controvérsia, especialmente no que diz respeito à sua etiopatogenia e ao seu possível potencial de transformação maligna, sendo, portanto, discutidos a seguir junto com outros aspectos pertinentes ao líquen plano bucal.

2.1 Etiopatogenia

Embora o líquen plano bucal tenha sido descrito inicialmente em 1869, pouco se sabe a respeito dos mecanismos pelos quais se desenvolve a doença.

Sugerman et al.⁴³ (2002), no entanto, acreditam que mecanismos específicos e não específicos podem estar envolvidos na sua etiopatogenia, sendo que os primeiros incluem apresentação de antígenos por queratinócitos da camada basal e morte de queratinócitos antígeno-específicos por linfócitos T citotóxicos, enquanto que os últimos incluem degranulação dos mastócitos e ativação de metaloproteinasas da matriz. Estes mecanismos combinados levariam então ao acúmulo de linfócitos T na lâmina própria subjacente ao epitélio, rompimento da membrana basal, migração de linfócitos T intra-epitelial e apoptose dos queratinócitos, achados característicos do líquen plano bucal. Além disso, para estes autores a cronicidade da doença pode ser explicada em parte por uma deficiência nos mecanismos de imunossupressão mediada pelo fator transformador de crescimento beta 1.

Todavia, as causas que levam ao início deste processo ainda não foram totalmente esclarecidas. Ainda assim, estresse; alimentos como tomate, frutas cítricas e pratos condimentados; procedimentos odontológicos; doenças sistêmicas; consumo exagerado de álcool e uso do tabaco em todas as suas formas têm sido associados à períodos de exacerbação da doença (EISEN⁷, 2002). Entre eles as doenças sistêmicas, em especial as decorrentes da infecção pelo vírus da hepatite C, vêm ganhando grande destaque nos últimos anos.

Lodi et al.²² (2004) avaliaram através do teste ELISA (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) a presença de anticorpos contra o vírus da hepatite C em 581 pacientes, sendo 303 com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano bucal e 278 sem qualquer evidência da doença (grupo controle). Dos 303 pacientes com o diagnóstico de líquen plano bucal, 58 (19,1%) mostraram positividade para o vírus da hepatite C comparados a apenas nove (3,2%) do grupo controle. Além disso, os autores, após reverem os resultados de outros 24 estudos semelhantes realizados no período de 1994 a 2003, constataram haver diferença significativa estatisticamente na proporção de indivíduos

soropositivos para o vírus da hepatite C entre os pacientes com líquen plano bucal, comparados com o grupo controle.

No entanto, a relação entre o líquen plano e o vírus da hepatite C não é consistente, uma vez que a prevalência deste vírus em pacientes com a doença varia imensamente, oscilando de 0% a mais de 60% de acordo com o país em que tais estudos foram realizados. Acredita-se que tais diferenças se devam principalmente a discrepâncias geográficas na prevalência deste vírus na população geral (NAGAO & SATA³¹, 2004).

Henderson et al.¹³ (2001) questionam esta hipótese. Estes autores, após avaliarem a saúde bucal e o acesso a atendimento odontológico de pacientes infectados pelo vírus da hepatite C no Reino Unido, observaram evidências clínicas do líquen plano em 20% dos pacientes avaliados, valor muito superior ao encontrado na população geral, na qual a prevalência da doença não ultrapassava 1%, fato esse que chamou a atenção dos autores, uma vez que a prevalência do vírus da hepatite C é baixa, contrariando a literatura, que afirma haver uma relação diretamente proporcional entre a prevalência do vírus da hepatite C e a do líquen plano bucal.

Cunha et al.³ (2005) verificaram algo semelhante ao estudarem 134 pacientes soropositivos para o vírus da hepatite C no Brasil. Embora o país possua uma elevada prevalência deste vírus, a porcentagem de pacientes com líquen plano foi de 1,5%, não havendo, portanto, diferença significativa estatisticamente em relação ao grupo controle, no qual 1,1% dos pacientes apresentaram sinais da doença.

De fato, nem sempre se pode observar uma associação direta entre o líquen plano e o vírus da hepatite C. Micó-Llorens et al.²⁶ (2004), por exemplo, não encontraram alterações na mucosa bucal dos cem pacientes infectados pelo vírus da hepatite B, C ou ambos, que participaram de estudo realizado pelo Serviço de Patologia do Aparelho

Digestivo do Hospital “*Príncipes de España de Bellvitge*”, entre setembro e outubro de 2000.

Romero et al.³⁷ (2002), no entanto, reforçam a necessidade de se pesquisar a presença de anticorpos contra o vírus da hepatite C em todos os pacientes com líquen plano bucal. Para estes autores, a existência de variações clínicas da doença, no que se refere à sua localização e ao número de lesões intra-orais entre pacientes infectados e não infectados pelo vírus da hepatite C, sugerem o importante papel deste vírus na sua evolução.

Outro fator que vem sendo fortemente associado ao líquen plano nos últimos anos são os distúrbios psicológicos, em particular níveis exacerbados de estresse e ansiedade. Todavia, embora tal associação seja conhecida há décadas, a dificuldade em se mensurar de modo objetivo tais variáveis fez com que só recentemente a importância da ansiedade e do estresse na etiopatogenia do líquen plano passasse a ser amplamente reconhecida, tornando-se alvo de inúmeras pesquisas.

Soto-Araya et al.⁴⁰ (2004) investigaram a relação entre alterações psicológicas, tais como estresse, ansiedade e depressão, e algumas patologias da mucosa bucal. Para tanto, foram estudados 18 pacientes com estomatite aftosa recorrente, nove com líquen plano bucal, sete com síndrome da ardência bucal e vinte sem qualquer lesão aparente, através de testes que avaliavam seu perfil psicológico. Os resultados indicaram haver uma relação significativa estatisticamente entre a presença de alterações psicológicas e as patologias estudadas. Os autores observaram que o nível de estresse era maior nos pacientes com estomatite aftosa recorrente e líquen plano bucal. Por outro lado, os níveis de ansiedade foram maiores nos três grupos de pacientes com alterações na mucosa bucal, comparados com o grupo controle. Evidências de depressão foram particularmente observadas nos pacientes com síndrome da ardência bucal. Frente a estes resultados, os

autores concluíram haver íntima relação entre alterações psicológicas e determinadas patologias que acometem a mucosa bucal, destacando a influência de fatores psíquicos na manutenção da saúde bucal.

Koray et al.¹⁸ (2003) estudaram a relação entre ansiedade e os níveis de cortisol, hormônio associado ao estresse, na saliva de 40 pacientes com líquen plano bucal. Depois da avaliação e comparação do níveis de ansiedade, e de cortisol na saliva destes pacientes com os do grupo controle, os autores concluíram que estes níveis eram consideravelmente maior nos pacientes com líquen plano bucal do que naqueles que não tinham a doença, reforçando ainda mais a ligação entre níveis alterados de estresse e ansiedade e sua evolução. Tal conclusão é confirmada por Ivanovski et al.¹⁴ (2005) após observarem resultados semelhantes num estudo realizado basicamente nos mesmos moldes.

Nota-se, portanto, a grande discussão existente de torno dos mecanismos pelos quais o líquen plano se desenvolve e do porquê deles ocorrerem. Contudo, apesar de haver evidências indicando que fatores como infecções virais, especialmente as causadas pelo vírus da hepatite C, e a somatização de desordem psicológicas, como estresse e ansiedade, possam ser apontados como possíveis causas da doença, faltam informações que comprovem de modo definitivo tal ligação, levando ao surgimento de uma discussão ainda maior a respeito da natureza maligna ou não do líquen plano bucal.

2.2 Características clínicas

O líquen plano é uma doença mucocutânea bastante comum, que afeta principalmente mulheres entre a quinta e sexta décadas de vida (EDWARDS & KELSCH⁵, 2002; EISEN⁷, 2002; NEVILLE et al.³³, 2004; SOUSA & ROSA⁴¹, 2005; XUE et al.⁴⁷, 2005). Contudo, de acordo com Laeijendecker et al.¹⁹ (2005), a doença também pode

acometer indivíduos com menos de 18 anos, preservando as mesmas características clínicas com as quais se manifesta nos adultos, porém com prognóstico mais favorável.

Clinicamente o líquen plano bucal possui características distintas e fáceis de serem identificadas (EISEN et al.⁸, 2005), podendo apresentar-se sob duas formas principais: reticular e erosiva, embora outras formas de apresentação da doença não sejam raras (EDWARDS & KELSCH⁵, 2002). De fato, segundo Mollaoglu²⁹ (2000), originalmente outras quatro formas foram descritas: papular, “em placa”, bolhosa e atrófica.

A forma reticular ocorre com maior freqüência e se caracteriza por linhas brancas entrelaçadas, conhecidas como estrias de *Wickham*, em geral cercadas por uma discreta borda eritematosa. Tais características, no entanto, podem não ser evidentes em alguns locais, como o dorso da língua, onde as lesões se apresentam como placas queratóticas. A forma reticular normalmente não causa sintomas e envolve a mucosa jugal posterior bilateralmente. Outras localizações, porém, podem estar envolvidas ao mesmo tempo, como o dorso e a parte lateral da língua, as gengivas e o palato (MOLLAOGLU²⁹, 2000; EDWARDS & KELSCH⁵, 2002; NEVILLE et al.³³, 2004).

A forma erosiva, embora não seja tão comum quanto a reticular, é mais significativa para o paciente, pois as lesões comumente são sintomáticas, variando desde simples desconforto até episódios de dor intensa capaz de interferir com a função mastigatória. Clinicamente o líquen plano erosivo se manifesta por áreas atróficas e eritematosas frequentemente cercadas por finas estrias radiantes. Todavia, em alguns casos, se o componente erosivo for muito grave, poderá ocorrer separação do epitélio, resultando numa forma relativamente rara da doença, conhecida como líquen plano bolhoso (EDWARDS & KELSCH⁵, 2002; NEVILLE et al.³³, 2004).

Algumas vezes, a atrofia e ulceração estão confinadas à mucosa gengival, produzindo um padrão de reação chamado gengivite descamativa. Em tais casos, amostras de biópsia devem ser obtidas para os exames de imunofluorescência e microscopia ótica do tecido perilesional, já que o penfigóide benigno de mucosa e o pênfigo vulgar podem se apresentar de forma semelhante (NEVILLE et al.³³, 2004).

Mignogna et al.²⁷ (2005), após avaliarem 700 pacientes com líquen plano bucal, relataram que 48% tinham comprometimento gengival e que em 7,4% dos pacientes pesquisados, as lesões limitavam-se somente à mucosa gengival. Além disso, os autores também observaram que 20% dos casos de transformação maligna envolviam a mucosa gengival, reforçando ainda mais a importância do exame histopatológico no diagnóstico final da doença.

Pacientes com a doença freqüentemente apresentam um ou mais lesões extrabuciais. Eisen⁷ (2002), por exemplo, menciona que aproximadamente 25% das mulheres com líquen plano oral apresentam também envolvimento concomitante das mucosas vulvar e vaginal, e que cerca de 15% de todos os pacientes com a doença exibem lesões cutâneas. Segundo Neville et al.³³ (2004), as lesões em pele têm sido classificadas como pápulas poligonais pruríticas e purpúreas. Elas normalmente afetam as superfícies do flexor das extremidades. Escoriações podem não estar visíveis, apesar do fato de que as lesões dão uma sensação de irritação, pois doem quando o paciente coça. O exame cuidadoso da superfície das pápulas de pele revela uma fina rede em forma de laço de linhas brancas (estrias de *Wickham*). Outros locais de envolvimento extrabucal incluem as unhas, couro cabeludo, glândula peniana e mucosa esofágica.

As lesões cutâneas facilitam consideravelmente o diagnóstico da doença. No entanto, com exceção da forma reticular que possui características patognômicas, a maioria dos casos é diagnosticada por meio do exame histopatológico. De fato, o líquen plano

erosivo faz diagnóstico diferencial com carcinoma epidermóide, lúpus eritematoso discóide, candidíase crônica, penfigóide benigno de mucosa, *morsicatio buccarum*, reação liquenóide ao amálgama ou a drogas, doença do enxerto *versus* hospedeiro e eritema multiforme. O próprio líquen plano reticular faz, em alguns casos, diagnóstico diferencial com a leucoplasia (EDWARDS & KELSCH⁵, 2002).

2.3 Diagnóstico e tratamento

Os aspectos clínicos característicos do líquen plano bucal são, na maioria das vezes, suficientes para o diagnóstico correto da doença. Ainda assim, a biópsia associada ao exame histopatológico é recomendada para confirmar o diagnóstico clínico e, principalmente, para excluir a presença de atipias epiteliais ou mesmo indícios de malignidade (EISEN et al.⁸, 2005).

Os achados histopatológicos clássicos do líquen plano bucal incluem: liquefação da camada basal acompanhada por um intenso infiltrado linfocitário disposto em faixa, imediatamente subjacente ao epitélio; presença de numerosos corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo (corpos de *Civatte*); cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, mais freqüentemente, em forma de “dente de serra”; variações da espessura da camada espinhosa e graus variáveis de orto ou paraqueratose (EISENBERG⁶, 2000; REGEZI & SCIUBBA³⁵, 2000; EDWARDS & KELSCH⁵, 2002; NEVILLE et al.³³, 2004).

Outras condições, no entanto, podem apresentar características histopatológicas semelhantes às encontradas no líquen plano bucal, incluindo reações liquenóides, lúpus eritematoso, leucoplasia, eritroleucoplasia e leucoplasia verrucosa proliferativa. Esta última possui na sua fase inicial achados clínicos e histopatológicos que

podem ser facilmente confundidos com aqueles exibidos pelo líquen plano, todavia ela revela freqüentemente graus variados de atipia epitelial e altas taxas de transformação maligna (LODI et al.²³, 2005).

Por esse motivo, Kolde et al.¹⁷ (2003) sugerem a utilização da imunofluorescência direta como procedimento de rotina no diagnóstico do líquen plano bucal, especialmente quando outras doenças de caráter auto-imune fazem parte das hipóteses diagnósticas. De fato, segundo Regezi & Sciubba³⁵ (2000), a imunofluorescência direta revela a presença de fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal, entre 90% a 100% dos casos. Embora também possam ser encontrados fatores do complemento e imunoglobulinas, são muito menos comuns do que a deposição de fibrinogênio.

De qualquer forma, o diagnóstico histopatológico do líquen plano bucal exige atenção redobrada. Van der Meij & Van der Waal⁴⁵ (2003), por exemplo, verificaram que 42% dos casos, nos quais houve plena concordância a respeito do diagnóstico clínico da doença, não existiu consenso em relação ao diagnóstico histopatológico. Por outro lado, em 50% dos casos, em que se chegou a tal consenso, faltou concordância clínica.

Além disso, alguns autores sugerem que o líquen plano reticular e erosivo deveriam ser considerados separadamente. Segundo Karatsaidis et al.¹⁵ (2003), o aumento considerável da proliferação celular no líquen plano erosivo comparado ao reticular indica que a forma erosiva possui maior atividade, o que reforça a importância de se estudar cada uma das formas de apresentação da doença isoladamente. Seoane et al.³⁸ (2004) confirmam tal importância, afirmando que as formas reticular e erosiva apresentam comportamentos biológicos distintos.

Finalmente, Lukac et al.²⁴ (2006), após avaliarem a concentração sérica de anticorpos circulantes contra a desmogleína-1 e -3, através do teste ELISA, em 32 pacientes com líquen plano erosivo, 25 com reticular, 13 com estomatite aftosa recorrente e cinquenta sem

qualquer alteração clínica, concluíram que as diferenças nas concentrações séricas de anticorpos contra a desmogleína-1 e -3 indicam que os mecanismos envolvidos com a etiopatogenia do líquen plano reticular e erosivo não são os mesmos.

Outro ponto que deve ser considerado no diagnóstico histopatológico do líquen plano bucal, devido principalmente ao seu possível potencial de malignização, é a integridade das margens da lesão. Conforme Redahan et al.³⁴ (2005), cerca de 50% dos casos biopsiados apresentam as margens comprometidas, sugerindo que o exame dos tecidos circunvizinhos deveriam fazer parte de qualquer protocolo de acompanhamento da doença.

Uma vez confirmado o diagnóstico, o tratamento da doença tem como objetivo o alívio dos sintomas, pois a cura nem sempre é possível. Segundo Regezi & Sciubba³⁵ (2000), os corticoesteróides são os medicamentos de escolha no tratamento do líquen plano, o que se deve à sua capacidade de modular a resposta inflamatória e imunológica. A aplicação tópica, bem como a injeção local de esteróides, têm sido usadas com sucesso no controle da doença. Todavia, nos casos em que os sintomas são graves, pode-se optar pelo uso sistêmico. A adição de antifúngicos ao tratamento potencializa os resultados clínicos. Tal fato aparentemente é consequência da eliminação do crescimento secundário da *Candida albicans* no tecido envolvido pelo líquen plano. Os antifúngicos também previnem o crescimento associado ao uso de corticoesteróides.

Ainda assim, outros medicamentos têm sido utilizados, com excelentes resultados, no tratamento do líquen plano, entre os quais, destacam-se os agentes imunossupressores, como a ciclosporina (DEMITSU et al.⁴, 2000) e o tacrolimus (MORRISON et al.³⁰, 2002; SHICHINOHE et al.³⁹, 2006), embora teoricamente tais medicamentos possam aumentar a possibilidade de transformação maligna, pois, além

de atuarem sobre o sistema imunológico, agem diretamente sobre as células (LODI et al.²³, 2005).

Becker et al.² (2006), por exemplo, acreditam que a relação entre o uso tópico do tacrolimus e o desenvolvimento do carcinoma epidermóide em pacientes com líquen plano bucal não se limita à mera supressão do sistema imunológico. Para estes autores, o tacrolimus parece interferir sobre algumas importantes vias de sinalização intracelular, especialmente as relacionadas com a proteína P53, cuja alteração está presente em diversos tipos de câncer.

2.4 Potencial de malignização

Durante as últimas décadas, numerosos estudos têm indicado um aumento no risco de desenvolvimento de câncer em pacientes com líquen plano bucal, fazendo com que a OMS classificasse esta doença como condição cancerizável (EL NAGGAR & REICHART⁹, 2005). Contudo, a associação entre o líquen plano bucal e o carcinoma epidermóide ainda é bastante polêmica, uma vez que muitos autores acreditam não haver dados suficientes que comprovem tal associação. Para estes autores, a grande maioria dos casos de transformação maligna não poderiam ser assim considerados, por já apresentarem alterações sugestivas de malignidade no momento em que se chegou no diagnóstico inicial de líquen plano. Ainda assim, não são poucos os estudos que destacam o seu potencial de malignização (EISENBERG⁶, 2000; RÖDSTRÖM et al.³⁶, 2004).

Eisen⁷ (2002) estudou o potencial de transformação maligna do líquen plano bucal, além de suas características clínicas e possíveis relações com alterações sistêmicas. Após acompanhamento de 723 pacientes com a doença num período de seis meses a oito anos, foi constatado o desenvolvimento do carcinoma epidermóide em locais

previamente diagnosticados como líquen plano em 0,8% dos pacientes avaliados. Frente a isto, o autor afirma ser fundamental o acompanhamento periódico dos pacientes com líquen plano bucal, devido ao aumento do risco de desenvolvimento do carcinoma epidermóide em locais acometidos pela doença.

Gandolfo et al.¹¹ (2004), num estudo semelhante, avaliaram 402 pacientes com líquen plano bucal, diagnosticados entre janeiro de 1988 e julho de 1999, e acompanhados periodicamente até fevereiro de 2001. Neste período dois homens (1,3%) e sete mulheres (2,8%) desenvolveram carcinoma epidermóide, mostrando um risco de transformação maligna maior entre as mulheres do que entre os homens. Além disso, foi observado que pacientes infectados pelo vírus da hepatite C tinham uma chance três vezes superior de desenvolver câncer bucal do que os não infectados. Estes resultados não só reforçam as suspeitas quanto ao potencial de transformação maligna do líquen plano como também chamam a atenção para a participação do vírus da hepatite C neste processo.

Xue et al.⁴⁷ (2005) estudaram as características clínicas do líquen plano bucal em 674 pacientes atendidos pelo Setor de Estomatologia da Universidade de Wuhan, China, entre 1963 e 2003. Dos 674 pacientes avaliados, aproximadamente 0,65% desenvolveram carcinoma epidermóide em locais previamente diagnosticados como líquen plano erosivo ou atrófico, sugerindo que ambas as formas de apresentação da doença possuem maior risco de transformação maligna que a reticular. Além disso, os autores chamaram a atenção para a necessidade de se acompanhar os pacientes com líquen plano por muitos anos, uma vez que num dos casos de transformação maligna esta ocorreu 21 anos após o diagnóstico inicial da doença.

De fato, tais resultados confirmaram os obtidos por Lanfranchi-Tizeira et al.²⁰ em 2003. Estes autores, após avaliarem 719 casos de líquen plano bucal diagnosticados pelo Serviço de Patologia e

Clínica Bucodental II da Faculdade de Odontologia da Universidade de Buenos Aires, Argentina, no período de 1991 a 1997, verificaram que todos os 32 (6,51%) casos de transformação maligna observados ocorreram a partir de formas atípicas da doença, que incluem o líquen plano em placa, erosivo e atrófico.

Contudo, ainda não se sabe com certeza o porquê de tal transformação. Para Mignogna et al.²⁸ (2004), atualmente existem evidências suficientes comprovando que processos inflamatórios crônicos, como é o caso do líquen plano bucal, criariam um micro-ambiente baseado em citocinas capaz de influenciar a sobrevivência das células, além do seu crescimento, proliferação e diferenciação, contribuindo conseqüentemente com a iniciação, promoção e progressão do câncer.

Alguns autores, por outro lado, acreditam que tal transformação seja favorecida por alterações na expressão de proteínas que regulam os mecanismos de apoptose, como, por exemplo a p53. Realmente, segundo Neppelberg et al.³² (2001), há aumento considerável do número de células epiteliais em apoptose nos locais de acometimento da doença em comparação com o epitélio normal.

Valente et al.⁴⁴ (2001) analisaram a superexpressão da proteína p53 em biópsias de 28 pacientes com líquen plano bucal feitas periodicamente durante 96 meses. Em 15 destes pacientes nenhuma alteração displásica ocorreu no período de tempo em questão (grupo 1). Em outros sete, houve sincronismo entre o diagnóstico da doença e o desenvolvimento do carcinoma epidermóide (grupo 2), enquanto que no restante dos pacientes, tal desenvolvimento só foi observado meses ou anos depois (grupo 3). A porcentagem de células epiteliais p53-positivas foi consideravelmente mais alta nos grupos 2 e 3 do que no grupo 1. Em contraste, a taxa de proliferação celular, determinada através da avaliação da expressão imunohistoquímica da proteína MIB-1, não mostrou diferença estatística entre os três grupos. Embora não se possa chegar a

nenhuma conclusão a respeito das rotas moleculares que levam o líquen plano bucal a sofrer transformação maligna, os resultados indicam que a avaliação imunoistoquímica da expressão da p53 pode ser uma ferramenta bastante útil na seleção dos casos em que há maior potencial de malignização.

Lee et al.²¹ (2005) investigaram a expressão das proteínas p53 e *PCNA* (do inglês, proliferating cell nuclear antigen) no líquen plano bucal e sua relação com o comportamento clínico da doença e com os hábitos dos pacientes. Para tanto, os autores avaliaram imunoistoquimicamente a expressão destas proteínas em 56 pacientes, comparando-a com a observada em amostras de mucosa bucal normal, hiperqueratótica, displásica e carcinoma epidermóide. A expressão da p53 e da *PCNA* no líquen plano bucal foi similar à mucosa hiperqueratótica, mas superior à normal e inferior à displásica e ao carcinoma epidermóide. Todavia, não foi observada correlação significativa entre a expressão destas duas proteínas e qualquer característica clínica da doença. A expressão da p53 porém foi mais alta nos pacientes que tinham o hábito de mascar uma mistura de noz de areca com tabaco e cal apagada, enquanto que a expressão da *PCNA* foi maior nas formas atróficas da doença do que nas hipertróficas. Nos pacientes que apresentavam as formas atróficas da doença e possuíam tal hábito, a expressão destas proteínas foi consideravelmente mais elevada, se aproximando da encontrada na mucosa displásica e no carcinoma epidermóide. Segundo os autores, tais resultados confirmam a natureza pré-maligna do líquen plano bucal e sugerem que as formas atróficas da doença possuem um maior potencial de malignização, especialmente quando associadas a determinado hábito.

Bascones et al.¹ (2005) estudaram a influência dos mecanismos de interrupção do ciclo celular e de apoptose no processo de transformação maligna do líquen plano bucal. Após avaliarem o índice de apoptose pelo método *TUNEL* (do inglês, terminal deoxyribonucleotidyl

transferase mediated dUTP nick end labelling) e a expressão imunohistoquímica das proteínas bax, caspase-3 e p21 em amostras da mucosa bucal de 32 pacientes com a doença, os autores concluíram que a baixa resposta das células epiteliais aos mecanismos de interrupção do ciclo celular e de apoptose pode favorecer tal transformação.

No entanto, embora existam inúmeros estudos que comprovam a natureza pré-maligna do líquen plano bucal, outros tantos afirmam o contrário. Sousa et al.⁴² (2005), por exemplo, não encontraram nenhuma ligação entre o líquen plano bucal e o carcinoma epidermóide em relação a aspectos como sexo, raça, idade e localização de maior prevalência da doença, indicando que o perfil dos pacientes acometidos pelo líquen plano difere consideravelmente daquele observado nos pacientes com carcinoma epidermóide.

Vários autores acreditam que grande parte dos casos de transformação maligna descritos na literatura não deveriam ser assim considerados, pois exibiriam graus variados de atipia epitelial no momento do diagnóstico inicial, o que definiria uma condição com características histopatológicas distintas, denominada displasia liquenóide. Segundo Lodi et al.²³ (2005), o próprio processo inflamatório presente no líquen plano bucal é capaz de levar ao aparecimento de alteração celulares semelhantes àquelas vistas na atipia epitelial, tornando ainda mais difícil diferencia-lo da displasia liquenóide.

Estudos recentes reformam a idéia de que o líquen plano e a displasia liquenóide devem ser considerados como duas entidades distintas. Além disso, hoje se sabe que é a presença de atipias epiteliais que confere a uma determinada lesão seu potencial de malignização, portanto a displasia liquenóide, e não o líquen plano, deveria ser classificada como uma condição cancerizável. De fato, a possibilidade de transformação maligna reflete uma série de alterações moleculares intrínsecas às células, alterações estas observadas na displasia liquenóide (EPSTEIN et al.¹⁰, 2003).

Kim et al.¹⁶ (2001), após avaliarem o potencial de malignização do líquen plano bucal, comparando o grau de instabilidade genética entre casos da doença curados clinicamente e casos que sofreram transformação maligna, concluíram que a displasia liquenóide deve ser encarada como uma lesão pré-maligna de alto risco e que a monossomia do cromossomo nove pode ter importante papel no processo de transformação maligna desta lesão.

Van der Meij et al.⁴⁶ (2003) realizaram um estudo prospectivo no qual acompanharam 62 pacientes com líquen plano bucal e 111 com displasia liquenóide durante um período de 6,6 a 72 meses. Dos 173 pacientes avaliados, três (1,7%), desenvolveram carcinoma epidermóide, sendo que todos os casos de transformação maligna ocorreram em pacientes com displasia liquenóide. Contudo, os autores sugerem que novos estudos prospectivos, envolvendo um número bem maior de pacientes, deveriam ser realizados antes de se chegar a um parecer final a respeito do potencial de malignização do líquen plano bucal e da displasia liquenóide. Eles também salientam que, independentemente do líquen plano ser considerado, ou não, como condição cancerizável, a simples suspeita já justifica a preservação dos pacientes a longo prazo.

Para Mattsson et al.²⁵ (2002), no entanto, apesar de existirem indícios suficientes comprovando o potencial de malignização do líquen plano, a baixa incidência de transformação maligna da doença tornam o acompanhamento periódico dos pacientes inviável financeiramente, em particular quando realizado por especialistas. Ainda assim, é importante que todos os profissionais de saúde conheçam os sinais precoces do câncer de boca, assegurando sua detecção durante o atendimento de rotina. Além disso, os pacientes precisam ser instruídos a informar qualquer mudança em sua condição.

3 PROPOSIÇÃO

Este trabalho teve como objetivo analisar os tipos e o número de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano bucal, comparando-os com aqueles observados na displasia epitelial e no carcinoma epidermóide.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Após levantamento dos casos de líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide localizados na mucosa bucal e diagnosticados pelo Serviço de Patologia Cirúrgica da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP, no período de 1995 a 2005, foram selecionados aleatoriamente trinta casos de cada lesão.

Os blocos de parafina contendo o material biopsiado referente a cada caso foram então separados. A partir deles foram feitos novos cortes com 5 µm de espessura, os quais foram estendidos em lâminas de vidro previamente limpas e desengorduradas para posterior coloração pela hematoxilina e eosina (HE), de acordo com os seguintes passos:

- a) lavagem das lâminas em água corrente;
- b) imersão em hematoxilina por 5 minutos;
- c) imersão rápida no diferenciador (álcool 70º + HCl) (2 a 3 vezes);
- d) imersão em água por 1 minuto;
- e) imersão em eosina por 10 a 15 segundos;
- f) lavagem em água destilada;
- g) imersão em álcool 70º por 1 minuto;
- h) imersão em álcool 95º por 1 minuto (2 vezes);
- i) imersão em álcool absoluto por 1 minuto (2 vezes);
- j) lavagem rápida em xilol.

As lâminas foram mantidas imersas em xilol até a montagem, que foi realizada colocando-se uma gota de Entellan® (Merck,

Darmstadt, Germany) sobre a lâmina e posicionando-se delicadamente sobre essa uma lamínula de vidro. O excesso foi removido utilizando-se xilol.

A seguir, os cortes histológicos foram observados em microscopia de luz por dois examinadores independentes e previamente calibrados. Os examinadores analisaram o número de alterações celulares sugestivas de malignidade presentes em cada caso, levando-se em consideração os seguintes critérios (Figuras 1 a 7):

- a) aumento da relação núcleo-citoplasma;
- b) hipercromatismo nuclear;
- c) distribuição irregular da cromatina;
- d) irregularidade e espessamento da membrana nuclear;
- e) perda da coesão celular;
- f) aumento do tamanho e número dos nucléolos;
- g) multinucleações e multilobulações;
- h) mitoses atípicas;
- i) variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma;
- j) perda da especialização ou especialização anormal.

Além disso, nos casos de líquen plano também foram analisados características histopatológicas como a presença de infiltrado linfocitário intenso disposto em faixa subjacente ao epitélio; perda da camada basal; presença de queratinócitos degenerados na interface entre o epitélio e o tecido conjuntivo (corpos de *Civatte*); exocitose; cristas interpapilares ausentes ou hiperplásicas (em forma de “dentes de serra”); variações da espessura da camada espinhosa; graus variáveis de ortoqueratose ou paraqueratose e queda de pigmento (Figura 8).

Havendo discordância entre os examinadores quanto à presença ou não de alguns destes critérios, os casos foram analisados por um terceiro examinador, nas mesmas condições dos anteriores, prevalecendo a opinião da maioria.

Por fim, os dados obtidos foram tabulados e submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida, quando necessário, pelo teste de *Tukey*, ambos ao nível de significância de 5%, com intuito de verificar possíveis diferenças do número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide. Além disso, foi aplicado o teste χ^2 ($\alpha = 5\%$) para analisar as diferenças entre os tipos de alterações celulares observados nestas três lesões.

Vale ressaltar que todos os procedimentos descritos foram previamente autorizados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP, sob o protocolo número 008/2006-PH/CEP de 14 de março de 2006.

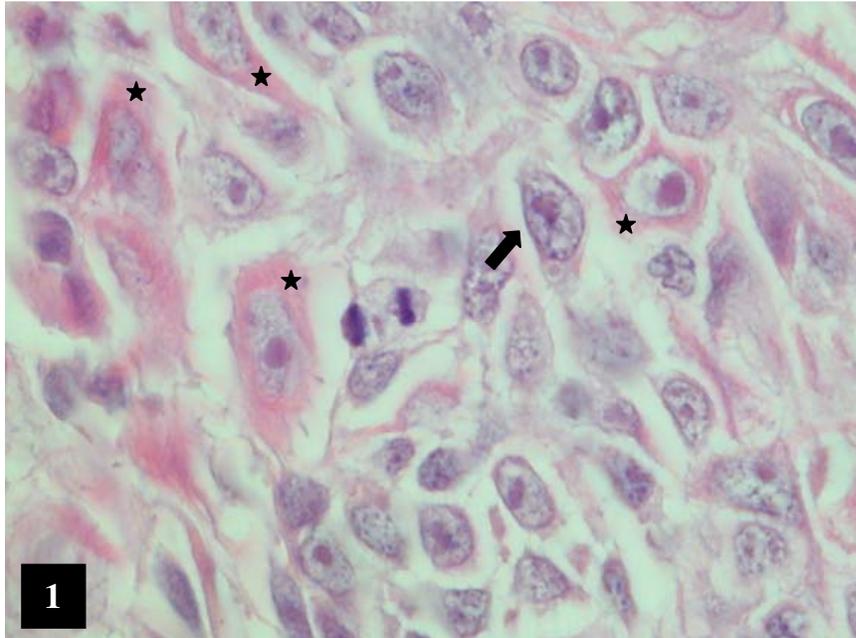


FIGURA 1 – Carcinoma epidermóide – variação do tamanho e forma do núcleo e citoplasma (seta); perda da especialização ou especialização anormal (estrela). H/E - 1.400x.

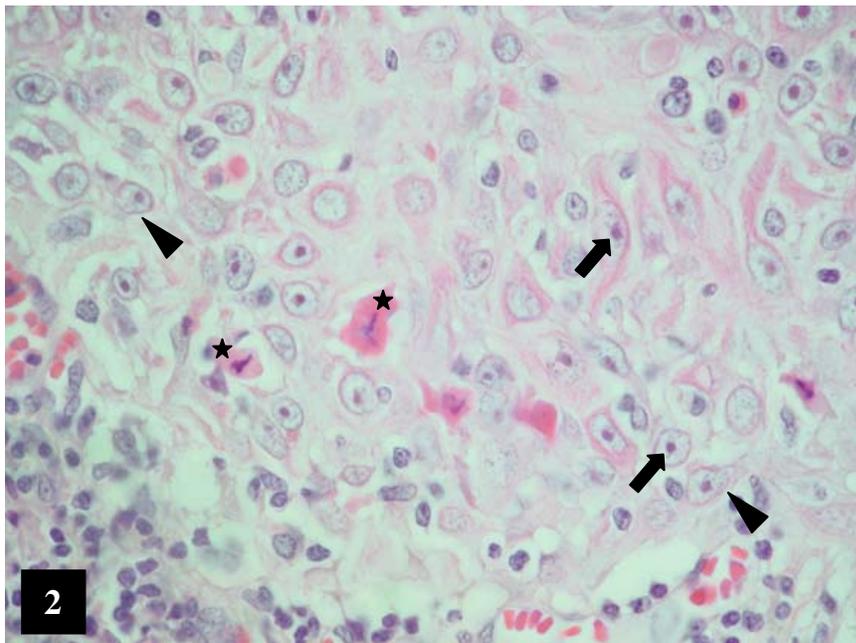


FIGURA 2 – Carcinoma epidermóide – aumento do tamanho e número dos nucléolos (seta); aumento da relação núcleo-citoplasma (cabeça de seta); perda da especialização ou especialização anormal (estrela). H/E - 800x.

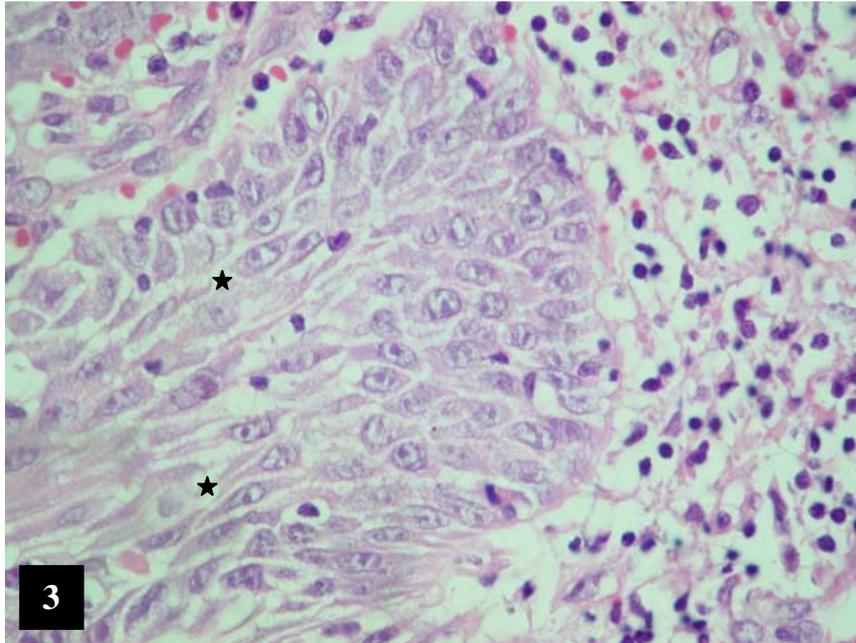


FIGURA 3 – Carcinoma epidermóide – perda da coesão celular (estrela). H/E - 400x.

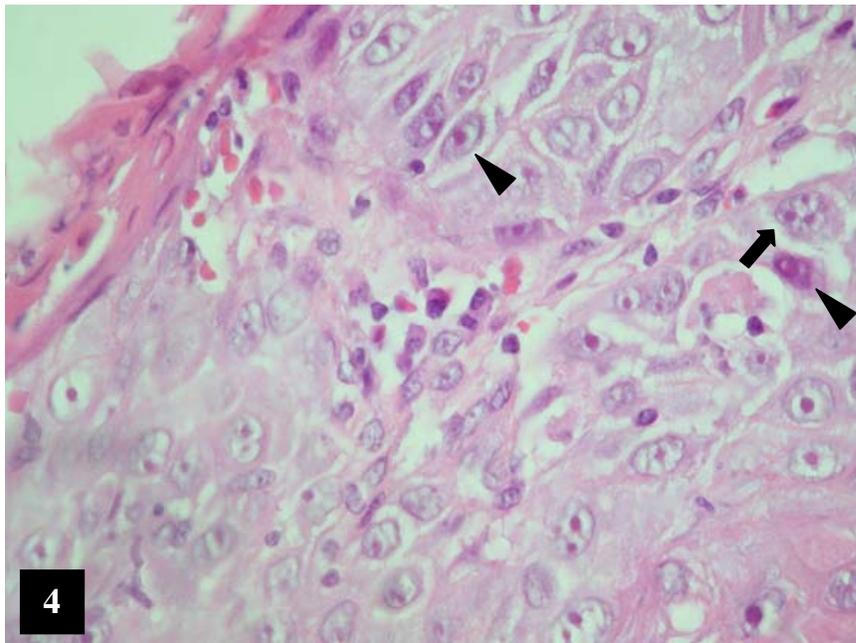


FIGURA 4 – Carcinoma epidermóide – aumento do tamanho e número dos nucléolos (seta); variação do tamanho e forma do núcleo e citoplasma (cabeça de seta). H/E - 630x.

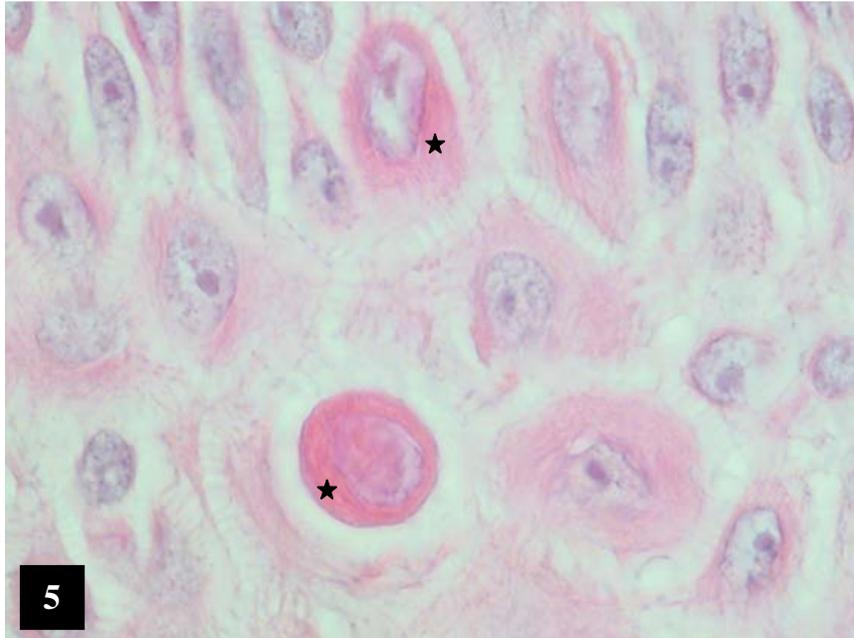


FIGURA 5 – Carcinoma epidermóide – perda da especialização ou especialização anormal (estrela). H/E - 1.400x.

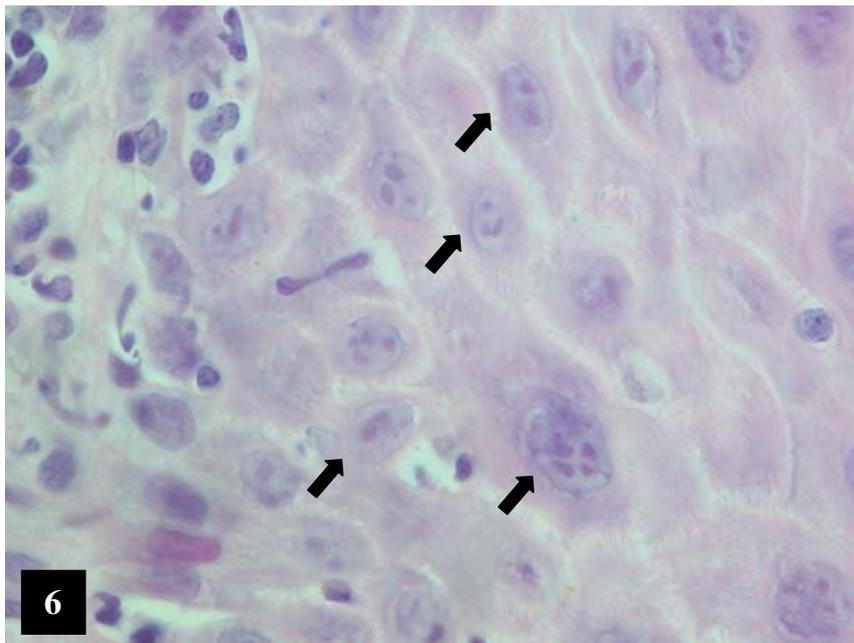


FIGURA 6 – Líquen plano – aumento do tamanho e número dos nucléolos (seta); variação do tamanho e forma do núcleo e do citoplasma. H/E - 1.400x.

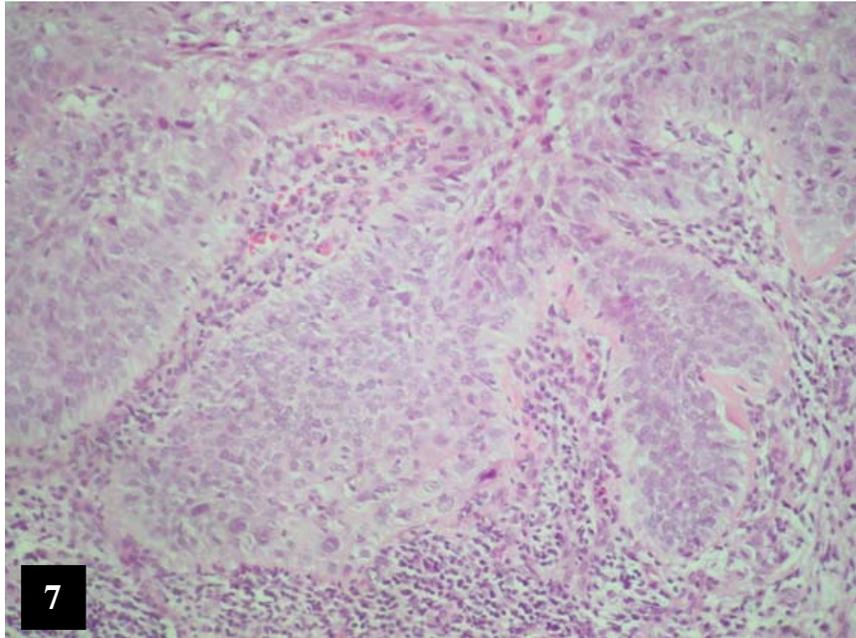


FIGURA 7 – Carcinoma epidermóide – aspecto geral da lesão mostrando, variação do tamanho e forma do núcleo e do citoplasma e hiperchromatismo nuclear. H/E - 200x.

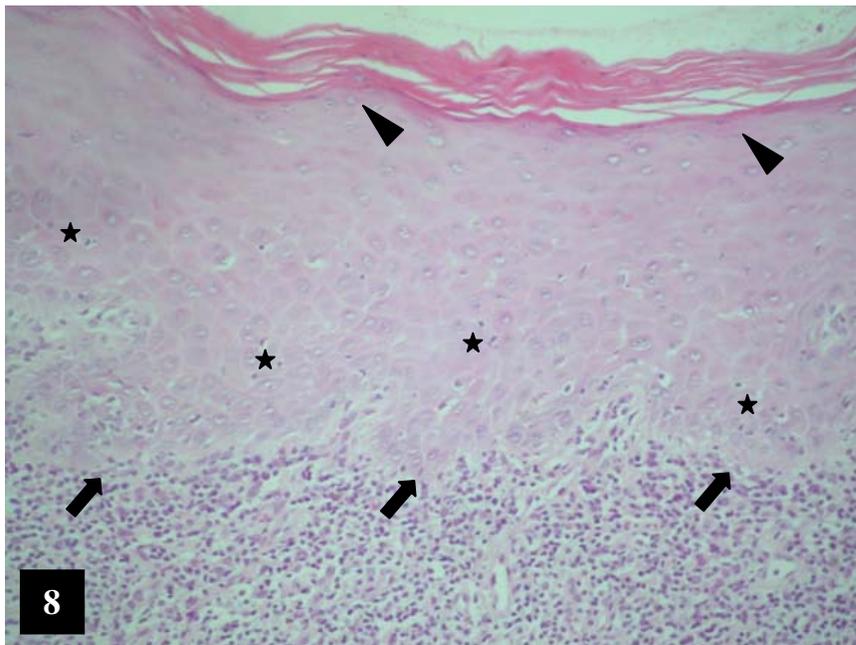


FIGURA 8 – Líquen plano – aspecto geral da lesão mostrando epitélio de revestimento com perda da nitidez da camada basal (seta); discreta hiperparaqueratose (cabeça de seta); exocitose (estrela). H/E - 400x.

5 RESULTADOS

Após análise dos casos selecionados, observou-se no líquen plano uma média de $5,90 \pm 1,56$ de alterações sugestivas de malignidade por caso analisado. Tal resultado também pode ser visto na displasia epitelial, em que a média de alterações por caso foi de $5,53 \pm 1,41$. Todavia, nos casos de carcinoma epidermóide esta média foi superior a sete ($7,60 \pm 1,81$). A Tabela 1 mostra o número de alterações celulares sugestivas de malignidade verificadas em cada caso.

Tabela 1 – Número de alterações celulares sugestivas de malignidade por caso (continua)

Caso	Líquen Plano	Displasia Epitelial	Carcinoma Epidermóide
1	7	5	9
2	6	5	10
3	7	6	9
4	5	5	9
5	5	5	5
6	5	7	7
7	7	6	8
8	6	7	4
9	2	5	7
10	7	6	5
11	6	7	8
12	4	4	5

Tabela 1 – Número de alterações celulares sugestivas de malignidade por caso (conclusão)

Caso	Líquen Plano	Displasia Epitelial	Carcinoma Epidermóide
13	6	7	6
14	7	8	10
15	6	4	7
16	6	4	7
17	8	4	9
18	5	7	5
19	7	6	7
20	6	8	9
21	1	6	8
22	6	4	7
23	6	7	10
24	6	3	10
25	7	5	9
26	5	4	10
27	8	3	8
28	8	6	9
29	5	7	8
30	7	5	5

A diferença entre o número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide foi confirmada pela análise de variância ($F_{(2,87)} = 15,24$; $p < 0,05$). Contudo, de acordo com o teste de *Tukey*, como a diferença entre o número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano e na displasia epitelial (0,37) é menor do que a diferença mínima significativa (0,99), conclui-se que não há diferença estatística entre eles. Em compensação, como a diferença entre o carcinoma

epidermóide e o líquen plano (1,77), e entre o carcinoma epidermóide e a displasia epitelial (2,14) é maior do que a diferença mínima significativa, infere-se que tanto o líquen plano quanto a displasia epitelial diferem estatisticamente do carcinoma epidermóide no que se refere ao número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade.

Quanto aos tipos de alterações, as mais frequentemente observadas no líquen plano foram: aumento da relação núcleo-citoplasma (93,33%); irregularidades ou espessamento da membrana nuclear (86,67%); multinucleações e multilobulações (86,67%); além do aumento do tamanho e número dos nucléolos (83,33%). Não se observou em nenhum dos casos avaliados perda da especialização ou especialização anormal (Figura 9)

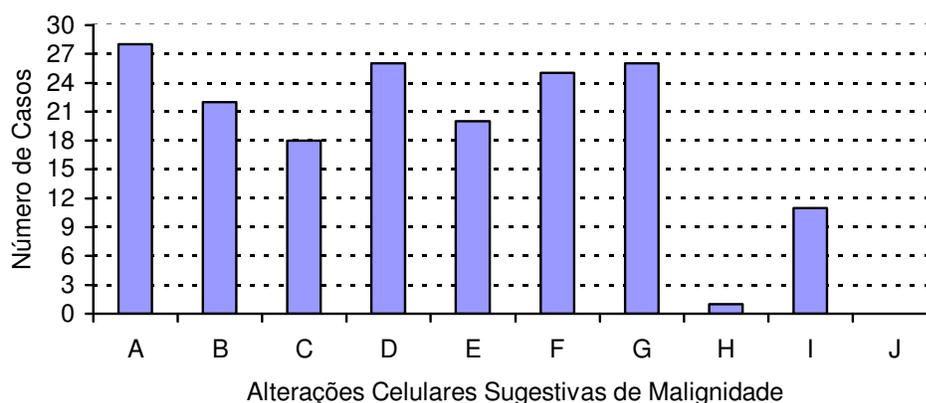


FIGURA 9 – Frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano (A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hiperchromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

As alterações celulares sugestivas de malignidade mais comumente encontradas na displasia epitelial foram: aumento da relação núcleo-citoplasma (100,00%); variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma (100,00%); hiperchromatismo nuclear (90,00%) e aumento do

tamanho e número dos nucléolos (86,67%), conforme apresentado na Figura 10.

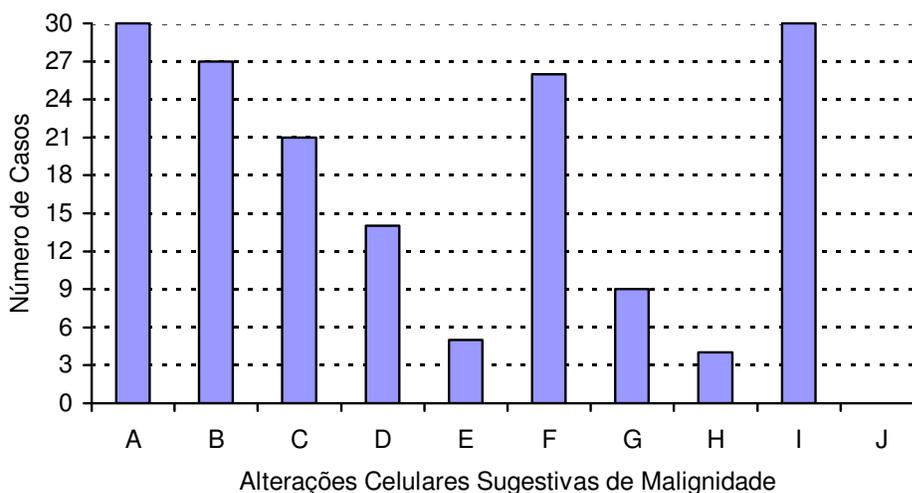


FIGURA 10 – Frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade na displasia epitelial (A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hiperchromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

A Figura 11 compara a frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano e na displasia epitelial, enfatizando a diferença entre elas. Percebe-se que alterações como multinucleações e multilobulações; perda da coesão celular e irregularidade e espessamento da membrana nuclear foram muito mais comuns no líquen plano do que na displasia epitelial (diferença de 56,67%, 50,00% e 40,00%, respectivamente). Por outro lado, enquanto variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma foram observadas em todos os casos de displasia epitelial, apenas 36,67% dos casos de líquen plano exibiram esta alteração.

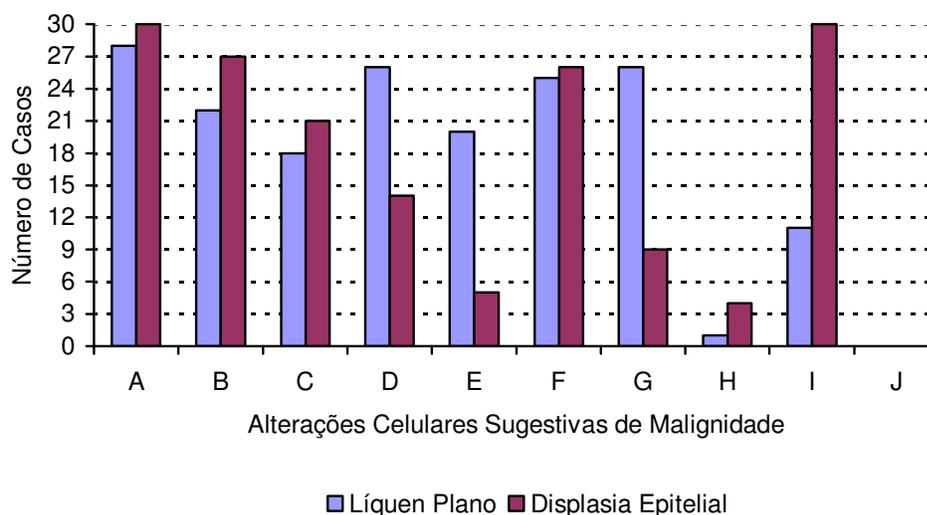


FIGURA 11 – Frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano e na displasia epitelial (A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hiper Cromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

No carcinoma epidermóide verificou-se, em geral, um aumento da freqüência de todas as alterações analisadas, sendo que a perda da especialização ou especialização anormal (100,00%); hiper Cromatismo nuclear (96,67%); variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma (96,67%) e multinucleações e multilobulações (83,33%) foram as alterações mais frequentemente observadas (Figura 12).

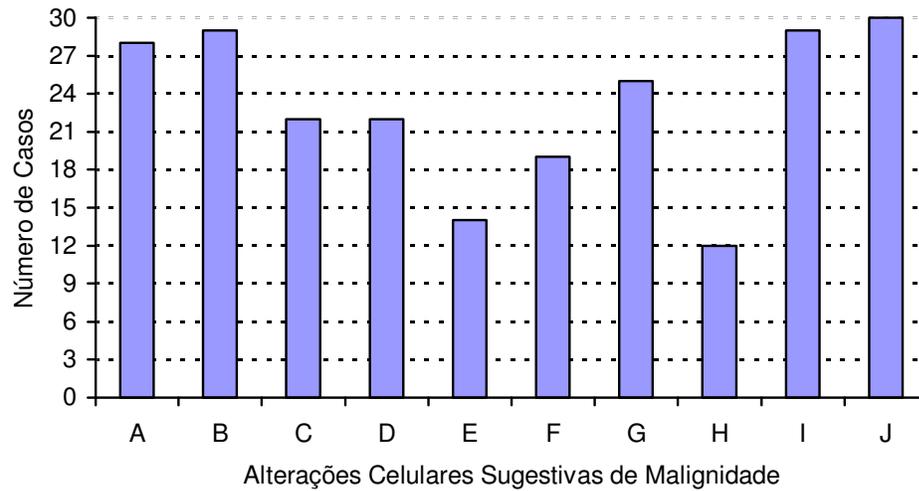


FIGURA 12 – Freqüência das alterações celulares sugestivas de malignidade no carcinoma epidermóide (A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hiperchromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

Comparando a freqüência das alterações celulares sugestivas de malignidade no carcinoma epidermóide com aquela encontrada no líquen plano e na displasia epitelial, pode-se perceber uma diferença bastante clara entre elas. Enquanto a perda da especialização ou especialização anormal, por exemplo, foi observada em todos os casos de carcinoma epidermóide analisados, tal achado não se repetiu nem no líquen plano nem na displasia epitelial (Figura 13).

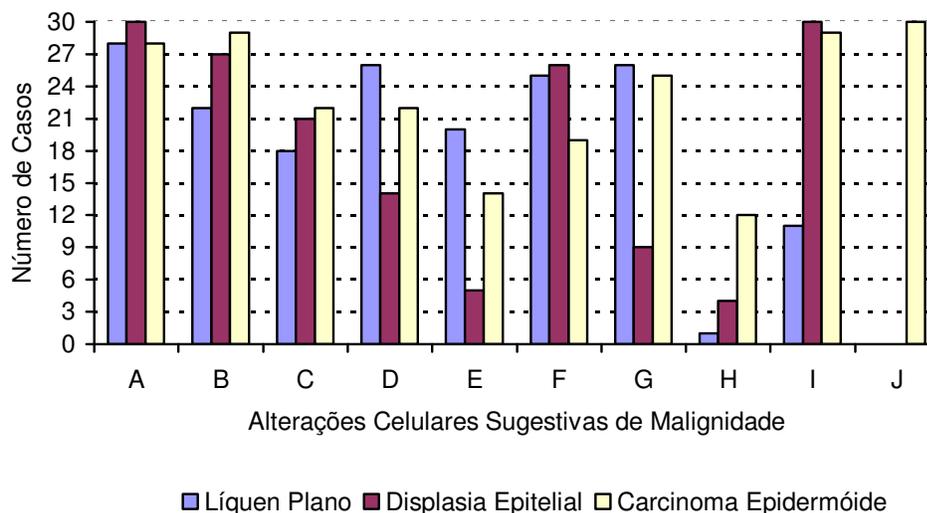


FIGURA 13 – Frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide (A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hiper Cromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

Conforme o teste χ^2 , como o valor de χ^2 (91,43) é maior que o χ^2 crítico (28,87), ao nível de significância de 5%, pode se afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre a frequência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide (Tabela 2).

Em relação às características histopatológicas do líquen plano, observou-se a presença de infiltrado linfocitário intenso disposto em faixa subjacente ao epitélio; perda da camada basal e variações da espessura da camada espinhosa em todos os casos estudados, enquanto que a presença dos corpos de *Civatte* só foi percebida em 6,67% dos casos (Figura 14).

Tabela 2 – Freqüência das alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide e os respectivos resultados do teste χ^2 (A.C.S.M. – alteração celular sugestiva de malignidade; A - aumento da relação núcleo-citoplasma; B - hipercromatismo nuclear; C - distribuição irregular da cromatina; D - irregularidade e espessamento da membrana nuclear; E - perda da coesão celular; F - aumento do tamanho e número dos nucléolos; G - multinucleações e multilobulações; H - mitoses atípicas; I - variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma; J - perda da especialização ou especialização anormal).

A.C.S.M.	Líquen Plano	Displasia Epitelial	Carcinoma Epidermóide	χ^2
A	28	30	28	2,35
B	22	27	29	1,21
C	18	21	22	0,92
D	26	14	22	3,66
E	20	5	14	8,94
F	25	26	19	5,09
G	26	9	25	7,08
H	1	4	12	7,54
I	11	30	29	9,91
J	0	0	30	44,74
	177	166	230	91,43

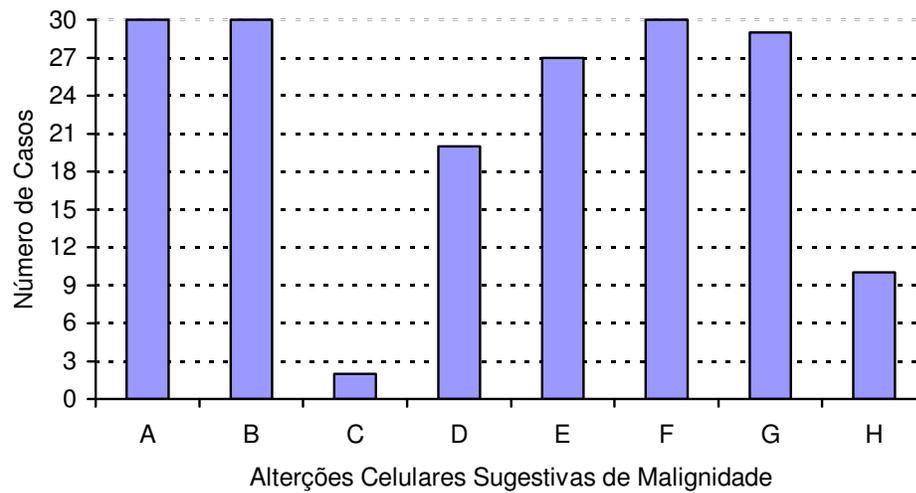


FIGURA 14 – Frequência das características histopatológicas do líquen plano (A - infiltrado linfocitário intenso disposto em faixa subjacente ao epitélio; B - perda da camada basal; C - corpos de *Civatte*; D - excitose; cristas interpapilares ausentes ou hiperplásicas; E - variações da espessura da camada espinhosa; G - graus variáveis de ortoqueratose ou paraqueratose; H – queda de pigmento).

6 DISCUSSÃO

Embora seja relativamente comum (GORSKY et al.¹², 2004), o líquen plano bucal sempre foi alvo de muita controvérsia, especialmente em relação ao seu potencial de malignização. Levantamentos de casos realizados recentemente em vários países estimulam ainda mais tal controvérsia, indicando haver uma taxa de transformação maligna entre 0,65% e 6,51% (EISEN⁷, 2002; LANFRANCHI-TIZIEIRA et al.²⁰, 2003; GANDOLFO et al.¹¹, 2004; MIGNOGNA et al.²⁷, 2005; XUE et al.⁴⁷, 2005).

Contudo, alguns autores acreditam que tal transformação ainda não foi suficientemente documentada para justificar a classificação do líquen plano como condição cancerizável, conforme propõe a OMS (EL NAGGAR & REICHART⁹, 2005). Para estes autores, faltam critérios mais precisos para se definir com exatidão o que é e o que não é líquen plano, em particular quando este acomete apenas a mucosa bucal. Além disso, boa parte dos casos de transformação maligna não poderia ser considerada como tal, uma vez que, nestes, provavelmente já havia indícios histopatológicos de malignidade no momento do diagnóstico, o que afastaria a hipótese de líquen plano (EISENBERG⁶, 2000; RÖDSTRÖM et al.³⁶, 2004).

Atualmente, a própria OMS considera a ausência de atipia epitelial, juntamente com a liquefação da camada basal e a presença de um intenso infiltrado linfocitário disposto em faixa subjacente ao epitélio, pré-requisito essencial para se chegar ao diagnóstico histopatológico de líquen plano bucal (EISENBERG⁶, 2000; VAN DER MEIJ & VAN DER

WAAL⁴⁵, 2003). Outras características como presença de numerosos corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo (corpos de *Civatte*); cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, mais freqüentemente, em forma de “dente de serra”; variações da espessura da camada espinhosa e graus variáveis de orto ou paraqueratose, apesar de freqüentes, apenas complementam o quadro histopatológico (EISENBERG⁶, 2000; REGEZI & SCIUBBA³⁵, 2000; EDWARDS & KELSCH⁵, 2002; NEVILLE et al.³³, 2004).

Se por um lado, os resultados obtidos neste trabalho corroboram a literatura no que diz respeito às principais características histopatológicas do líquen plano bucal, por outro afirmam que a ausência de atipia epitelial não pode ser considerada pré-requisito, uma vez que os casos avaliados apresentaram, em média, mais de cinco alterações celulares sugestivas de malignidade, sendo a maioria delas compatíveis com os critérios de atipia epitelial adotados atualmente pela OMS. Tais alterações incluem: aumento da relação núcleo-citoplasma; hipercromatismo nuclear; perda da coesão celular; aumento do tamanho e número dos nucléolos; mitoses atípicas; variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma e perda da especialização ou especialização anormal. Surpreendentemente não houve diferença estatística entre o número médio destas alterações no líquen plano e na displasia epitelial.

Percebe-se, portanto que o diagnóstico histopatológico do líquen plano bucal não é tarefa fácil, pois algumas alterações celulares presentes nas inflamações crônicas, como o aumento da relação núcleo-citoplasma; hipercromatismo nuclear; aumento do tamanho e número dos nucléolos; multinucleações e multilobulações e variações do tamanho e forma do núcleo e citoplasma, mimetizam aquelas encontradas na displasia epitelial e até mesmo no carcinoma epidermóide. Se bem que, de acordo com Mignogna et al.²⁸ (2004), os processos inflamatórios crônicos criam um micro-ambiente capaz de influenciar a sobrevivência das células, além do seu crescimento, proliferação e diferenciação,

contribuindo conseqüentemente com a carcinogênese, levando a pensar que na verdade tais alterações já seriam indícios de uma possível transformação maligna.

Logo, o fator mais importante para o diagnóstico histopatológico do líquen plano bucal não deveria ser a presença ou não de atipia epitelial ou de qualquer outra alteração sugestiva de malignidade, mas sim quais alterações estão presentes. De qualquer forma, os resultados observados neste trabalho mostraram que existe pouca diferença entre os tipos de alterações celulares sugestivas de malignidade encontradas no líquen plano bucal e na displasia epitelial. Assim, não é difícil de se entender porque mesmo os patologistas mais experientes têm certa dificuldade em distinguir o líquen plano da displasia epitelial, especialmente nos casos em que esta se encontra associada a um processo inflamatório crônico inespecífico mais intenso.

Infelizmente tal situação não é rara, tanto que nos últimos anos passou a definir uma condição à parte, conhecida como displasia liquenóide. Esta, além de apresentar características bastante semelhantes às observadas no líquen plano, exhibe graus variados de atipia epitelial e, conseqüentemente, maior possibilidade de sofrer transformação maligna, o que reforça a preocupação em se estabelecer critérios capazes distingui-la do líquen plano com maior segurança (EISENBERG⁶, 2000; LODI et al.²³, 2005).

Segundo Epstein et al.¹⁰ (2003), a possibilidade de transformação maligna reflete uma série de alterações moleculares intrínsecas às células, alterações estas observadas na displasia liquenóide, como foi comprovado por Kim et al.¹⁶ (2001) ao investigar a monossomia do cromossomo nove, passo importante no processo de malignização. Portanto, alguns autores acreditam que a displasia liquenóide, e não o líquen plano, deveria ser classificada como uma lesão pré-maligna (EISENBERG⁶, 2000; KIM et al.¹⁶, 2001; EPSTEIN et al.¹⁰, 2003; LODI et al.²³, 2005).

Isto só reforça a hipótese defendida por aqueles que acreditam que muitos dos casos de transformação maligna descritos na literatura são resultado de falhas no diagnóstico inicial da doença. Na verdade, o intenso processo inflamatório observado tanto na displasia liquenóide quanto no líquen plano torna a distinção entre estas duas lesões uma tarefa nada fácil, o que justificaria tais falhas (EISENBERG⁶, 2000; LODI et al.²³, 2005).

Além disso, outras condições podem apresentar características histopatológicas semelhantes às encontradas no líquen plano bucal, incluindo reações liquenóides, lúpus eritematoso, leucoplasia, eritroleucoplasia e leucoplasia verrucosa proliferativa. (LODI et al.²³, 2005). Se bem que, na maioria das vezes, os achados clínicos são capazes de afastar tais hipóteses, em particular quando há comprometimento cutâneo, o que ocorre em cerca de 15% dos casos (EISEN⁷, 2002).

Contudo, o diagnóstico clínico do líquen plano bucal também exige certo cuidado, uma vez que esta doença apresentar-se clinicamente sob formas bastante variadas. Segundo Mollaoglu²⁸ (2000), apesar das formas reticular e erosiva serem as mais freqüentes, as formas papular, “em placa”, bolhosa e atrófica não são raras, fazendo com que o líquen plano possa ser confundido clinicamente com inúmeras outras patologias como a leucoplasia, carcinoma epidermóide, lúpus eritematoso discóide, candidíase crônica, penfigóide benigno de mucosa, *morsicatio buccarum*, reação liquenóide ao amálgama ou a drogas, doença do enxerto *versus* hospedeiro e eritema multiforme (EDWARDS & KELSCH⁵, 2002).

Van der Meij & Van der Waal⁴⁵ (2003), ilustram bem a dificuldade em torno do diagnóstico do líquen plano bucal. Estes autores verificaram que em 42% dos casos, nos quais houve plena concordância a respeito do diagnóstico clínico da doença, não existiu consenso em relação ao diagnóstico histopatológico. Por outro lado, em 50% dos casos

em que se chegou a tal consenso, faltou concordância clínica. Percebe-se, portanto, que nem sempre os achados clínicos e histopatológicos do líquen plano bucal são suficientes para se chegar a um diagnóstico definitivo, quanto mais determinar a evolução da doença.

Assim, a melhor maneira de se avaliar o potencial de transformação maligna do líquen plano seria investigar o grau de mutação genética de suas células, o que pode ser feito através da análise imunoistoquímica da expressão de algumas proteínas capazes de controlar os processo de proliferação, diferenciação e morte celular como, por exemplo, as proteínas p53, PCNA, bax, caspase-3 e p21 (NEPPELBERG et al.³¹, 2001; VALENTE et al.⁴³, 2001; BASCONES et al.¹, 2005; LEE et al. al.²⁰, 2005). Contudo, tal metodologia nem sempre traz resultados claros e fáceis de serem interpretados.

Torna-se claro, portanto, que a preocupação em torno do potencial de transformação maligna do líquen plano bucal não se deve à sua natureza propriamente dita, mas às dificuldades existentes no seu diagnóstico. De fato, os resultados deste trabalho sugerem que o líquen plano e o carcinoma epidermóide possuem naturezas distintas, visto que tanto o número quanto os tipos de alterações celulares observadas em ambos diferem significativamente.

De qualquer forma, tamanha polêmica deve se restringir apenas ao universo acadêmico, uma vez que na prática o profissional da saúde deve ter plena convicção da importância de se realizar um acompanhamento estrito do paciente acometido não só pelo líquen plano como por qualquer outra doença de caráter crônico, independentemente desta possuir ou não natureza pré-maligna. Deve-se, no entanto, tomar cuidado ao se informar o paciente quanto à sua condição, para não lhe transmitir uma preocupação excessiva, que só serviria para agravar o quadro da doença.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, conclui-se que:

- a) Não existe diferença estatisticamente significativa entre o número médio de alterações celulares sugestivas de malignidade no líquen plano e na displasia epitelial. Todavia, tal diferença pode ser observada entre eles e o carcinoma epidermóide;
- b) Há diferença estatisticamente significativa entre os tipos de alterações sugestivas de malignidade observadas no líquen plano, displasia epitelial e carcinoma epidermóide;
- c) Não há evidências que comprovem o potencial de transformação maligna do líquen plano, pelo menos no que se refere aos tipos de alterações celulares sugestivas de malignidade.

8 REFERÊNCIAS*

1. BASCONES, C. et al. Apoptosis and cell cycle arrest in oral lichen planus Hypothesis on their possible influence on its malignant transformation. **Arch Oral Biol**, v. 50, n. 10, p. 873-81. 2005.
2. BECKER, J. C. et al. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. **BMC Cancer**, v. 6, p. 7 2006. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/7>. Acesso em: 22 mar. 2006.
3. CUNHA, K. S. G. et al. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HCV infection. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 3, p. 330-3. Sept. 2005.
4. DEMITSU, T. et al. Corticosteroid-resistant erosive oral lichen planus successfully treated with topical cyclosporine therapy. **Int J Dermatol**, v. 39, n. 1, p. 79-80. 2000. (Letter)
5. EDWARDS, P. C.; KELSCH, R. Oral lichen planus: Clinical presentation and management. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 8, p. 494-9. 2002.

* Baseado em:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Rio de Janeiro. Informação e documentação: referências, elaboração, NBR 6023. Rio de Janeiro, 2002. 23 p.

6. EISENBERG, E. Oral lichen planus: a benign lesion. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 58, n. 11, p. 1278-85. 2000.
7. EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 46, n. 2, p. 207-14. 2002.
8. EISEN, D. et al. Oral lichen planus: clinical features and management. Number V. **Oral Dis**, v. 11, n. 6, p. 338-49. 2005.
9. EL NAGGAR, A. K.; REICHART, P. A. Proliferative verrucous leukoplakia and precancerous conditions In: BARNES, L. et al. **Pathology and genetics head and neck tumours**. Lion: IARC Press, 2005. p. 180-1. (World Health Organization Classification of Tumours)
10. EPSTEIN, J. B. et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and implications for clinical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, n. 1, p. 32-7. July 2003.
11. GANDOLFO, S. et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. **Oral Oncol**, v. 40, n. 1, p. 77-83. 2004.
12. GORSKY, M. et al. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. **Tobacco Induced Dis**, v. 2, n. 2, p. 103-8. 2004.
13. HENDERSON, L. et al. Oral health of patients with hepatitis C virus infection: a pilot study. **Oral Dis**, v. 7, n. 5, p. 271-5. 2001.

14. IVANOVSKI, K. et al. Psychological profile in oral lichen planus. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 10, p. 1034-40. 2005.
15. KARATSAIDIS, A. et al. Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. **J Oral Pathol Med**, v. 32, n. 5, p. 275-81. 2003.
16. KIM, J. et al. Evaluation of premalignant potential in oral lichen planus using interphase cytogenetics. **J Oral Pathol Med**, v. 30, n. 2, p. 65-72. 2001.
17. KOLDE, G. et al. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. **Br J Dermatol**, v. 148, n. 2, p. 374-6. 2003.
18. KORAY, M. et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. **Oral Dis**, v. 9, n. 6, p. 298-301. 2003.
19. LAEIJENDECKER, R. et al. Oral lichen planus in childhood. **Pediatr Dermatol**, v. 22, n. 4, p. 299-304. 2005.
20. LANFRANCHI-TIZEIRA, H. E.; AGUAS, S. C.; SANO, S. N. Transformación maligna del Líquen Plano Bucal atípico: Análisis de 32 casos. **Med Oral**, v. 8, p. 2-9. 2003.
21. LEE J. J et al. Higher expressions of p53 and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in atrophic oral lichen planus and patients with areca quid chewing. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 99, n. 4, p. 471-8. Apr. 2005.

22. LODI, G. et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. **Br J Dermatol**, v. 151, n. 6, p. 1172-81. 2004.
23. LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 2, p. 164-78. Aug. 2005.
24. LUKAC, J. et al. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. **Croat Med J**, v. 47, n. 1, p. 53-8. 2006.
25. MATTSSON, U.; JONTELL, M.; HOLMSTRUP, P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 13, n. 5, p. 390-6. 2002.
26. MICÓ-LLORENS, J. M. et al. Relación entre la hepatitis crónica vírica B y/o C y el liquen plano bucal. **Med Oral**, v. 9, p. 183-90. 2004.
27. MIGNOGNA, M. D.; LO RUSSO, L.; FEDELE, S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 10, p. 1029-33. 2005.
28. MIGNOGNA, M. D. et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? **Oral Oncol**, v. 40, n. 2, p. 120-30. 2004.

29. MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 38, n. 4, p. 370-7. Aug. 2000.
30. MORRISON, L.; KRATOCHVIL, F. J.; GORMAN, A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. **J Am Acad Dermatol**, v. 47, n. 4., p. 617-20. 2002.
31. NAGAO, Y.; SATA, M. Hepatitis C virus and lichen planus. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 19, n. 10, p. 1101-13. 2004.
32. NEPPELBERG, E.; JOHANNESSEN, A. C.; JONSSON, R. Apoptosis in lichen planus. **Eur J Oral Sci**, v. 109, n. 5, p. 361-4. 2001.
33. NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral & maxilofacial**, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 784 p.
34. REDAHAN, S. et al. Histological evidence for lichen planus in clinically normal perilesional tissue. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 34, n. 6, p. 674-7. 2005.
35. REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal: correlações clinicopatológicas**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 475 p.
36. RÖDSTRÖM, P. O. et al. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. **Oral Oncol**, v. 40, n. 2, p. 131-8. 2004.
37. ROMERO, M. A. et al. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. **Clin Otolaryngol**, v. 27, n. 1, p. 22-6. 2002.

38. SEOANE et al. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. **Braz Dent J**, v. 15, n. 1, p. 9-12. 2004.
39. SHICHINOHE, R. et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20, n. 1, 66-8. 2006.
40. SOTO-ARAYA, M.; ROJAS-ALCAYAGA, G.; ESGUEP, A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de líquen plano oral, síndrome boca urente y estomatitis aftosa recidivante. **Med Oral**, v. 9, p. 1-7. 2004.
41. SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP. **Cienc Odontol Bras**, v. 8, n. 4, p. 96-100. 2005.
42. SOUSA, F. A. C. G. et al. Estudo comparativo entre o líquen plano e o carcinoma epidermóide em mucosa bucal. **Cienc Odontol Bras**, v. 8, n. 1, p. 55-60. 2005.
43. SUGERMAN, P. B.; SAVAGE, N. W.; WALSH, L. J. The pathogenesis of oral lichen planus. **Crit Rev Oral Biol Med**, v. 13, n. 4, p. 350-65. 2002.

44. VALENTE, G. et al. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. **J Oral Pathol Med**, v. 30, n. 3, p. 135-40. 2001.
45. VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, I. 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**, v. 32, n. 9, p. 507-12. 2003.
46. VAN DER MEIJ, E. H.; SCHEPMAN, K. P.; VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, n. 2, p. 164-71. Aug. 2003.
47. XUE, J. L. et al. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. **J Oral Pathol Med**, v. 34, n. 8, p. 467-72. 2005.

ANEXO – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.

unesp  **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS
Av. Eng. Francisco José Longo, 777 – Jd. São Dimas **FACULDADE DE ODONTOLOGIA**
CEP 12201-970 – F. (12) 3947-9028
Fax (12) 3947-9010 / sucly@fojje.unesp.br

CERTIFICADO

Comitê de Ética em Pesquisa-Local

CERTIFICAMOS, que o protocolo nº **008/2006-PH/CEP**, sobre “**Estudo das alterações Celulares Sugestivas de Malignidade no Líquen Plano Oral**”, sob a responsabilidade de **FERNANDO AUGUSTO CERVANTES GARCIA DE SOUSA**, está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa, envolvendo seres humanos, conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

São José dos Campos, 14 de março de 2006.



Profa. Dra. Suely Carvalho Mutti Naressi
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa-Local

SOUSA, F. A. C. G. ***Study of malignancy suggestive cell alterations in oral lichen planus.*** 2006. 58f. Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal, Área Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista. São José dos Campos.

ABSTRACT

Nowadays, a matter of great discussion is regarding the pre-malignant nature of oral lichen planus. Within this context, the present study has the objective of analyzing the types and number of malignancy suggestive cell alterations in oral lichen planus, comparing them with those observed in epithelial dysplasia and in squamous cell carcinoma, through light microscopy. The most frequent observed alterations in oral lichen planus were enhancement of nucleus-cytoplasm relation (93.33%); irregularities or thickening of nuclear membrane (86.67%); multinucleations or multilobuli (86.67%); and bigger and more numerous nucleolus (83.33%). Variance analysis (ANOVA) followed by Tukey test, both at 5% level of significance, revealed not to have statistically significant difference between the mean number of malignancy suggestive cell alterations in oral lichen planus (5.90 ± 1.56) and in epithelial dysplasia (5.53 ± 1.41), but between those and squamous cell carcinoma (7.60 ± 1.81), this difference was present. Regarding the type of alterations, it was found statistical difference between the three evaluated lesions. Therefore, such results suggest no statistical resemblances among the oral lichen planus cases, epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma, which would confirm the pre-malignant nature of oral lichen planus, at least regarding the type and number of cell alterations evaluated in this study.

KEY-WORDS: *Lichen planus; carcinoma, squamous cell; mouth mucosa.*

Autorizo a reprodução xerográfica deste trabalho.

São José dos Campos, 13 de setembro de 2006.

Fernando Augusto C. G. de Sousa