

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PPG- MESTRADO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA**

João Paulo Marinho de Resende

**TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL
RECALCITRANTE COM TACROLIMO 0,1%**

Juiz de Fora
2009

JOÃO PAULO MARINHO DE RESENDE

**TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL RECALCITRANTE COM
TACROLIMO 0,1%**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, para a obtenção do grau de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Maria das Graças Afonso Miranda Chaves, CD, M.O., D.O.

Co-Orientadora: Prf^a. Dr^a. Beatriz Julião Vieira, CD, MO, DO.

Juiz de Fora
2009

Resende, João Paulo Marinho de

Tratamento do líquen plano oral recalcitrante com tacrolimo
0,1 % / João Paulo Marinho de Resende. -- 2009.
102 f. :il.

Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica)-
Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009.

1. Boca - patologia. 2. Líquen plano bucal. 3. Tacrolimo. 4.
Corticosteróides. I. Título.

CDU 616.31-091.8

JOÃO PAULO MARINHO DE RESENDE

TRATAMENTO DO LÍQUEN PLANO ORAL RECALCITRANTE COM TACROLIMO 0,1%

Trabalho apresentado ao PPG Mestrado em Clínica Odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos ao processo de obtenção do Título de Mestre.

Aprovada em 18 de fevereiro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a Maria das Graças Afonso Miranda Chaves
INSTITUIÇÃO: UFJF

Prof^a Dr^a Beatriz Julião Vieira
INSTITUIÇÃO: UFJF

Prof^a Dr^a Irani Cabral Ribeiro
INSTITUIÇÃO: UFRJ

Prf^a Dr^a Luciana Andréa Sálvio
INSTITUIÇÃO: UFJF

*Dedico este trabalho à minha mãe Teresinha,
que é exemplo de vida, de força de vontade,
amor e presença em minha vida.*

AGRADECIMENTOS:

A DEUS

que sempre esteve presente em minha vida, seja nos momentos bons ou ruins, que me deu o dom da paciência, para poder superar os obstáculos com calma e dignidade, o dom da sabedoria para discernir entre o que é certo ou errado, o dom da fortaleza que me deu força para vencer as dificuldades encontradas.

OBRIGADO.

À minha orientadora

Profª. Graça

que, mais que orientadora, foi uma grande Mestre e amiga, que muito me ensinou neste período de convivência. Seus ensinamentos, experiência e sua generosidade foram fundamentais para a realização deste trabalho. Muito obrigado.

Agradeço à

minha irmã **Ângela**

que com a sua presença em nossa casa, me possibilitou realizar esse trabalho com calma e tranquilidade. Meu sincero agradecimento.

À minha namorada

Valeska

Companheira em todas as horas, que me apóia nos momentos mais difíceis e está ao meu lado com seu carinho e amor. Deus permita que sejamos sempre assim.

À **Profª. Beatriz Julião Vieira (Co-orientadora)** que muito ajudou no engrandecimento desse trabalho nos auxiliando na confecção das fotografias de microscópio e principalmente com sua competência ao descrevê-las.

Ao **Prof. Fernando Aarestrup** que além de amigo é um grande mestre , obrigado pelos ensinamentos nos dado durante todo o curso que fez crescer em nós o pensamento científico no desenvolvimento desse trabalho.

À **Drª. Maria Leticia Corte Real** que muito nos auxiliou no desenvolvimento de várias tarefas realizadas durante todo curso de mestrado, sendo além de colega de trabalho uma grande amiga. Meu muito obrigado.

Ao **Prof. Antônio Márcio** que além de diretor da Faculdade de Odontologia UFJF é meu primo e sempre foi um grande incentivador do meu desenvolvimento profissional

Ao **Prof. Lucas Nardelli** que como chefe do Serviço de Cirurgia Maxilofacial do Hospital Universitário e coordenador do SAAD-neo e amigo abriu as portas para que pudéssemos desenvolver o nosso estudo.

Ao **Magnífico Reitor Prof. Dr. Henrique Duque de Miranda Chaves** por ter sido o idealizador para a criação do primeiro Curso de Mestrado da FO/UFJF.

Ao residente **Dr. Frederico Aiex Lopes** pelo importante auxílio na coleta das biópsias.

A todos os **professores** do mestrado que com certeza me fizeram um profissional de melhor qualidade com seus conhecimentos.

Ao **Prof. Alfredo Cheubach** pela realização da leitura estatística.

À funcionária **Wanessa Alonso Ribeiro**, secretária do Curso de Mestrado pela sua presteza e disponibilidade sempre que foram necessárias.

Aos **pacientes**, que foram sempre participativos e que sem eles nada teria se concretizado.

RESUMO

O Líquen Plano Oral (LPO) é considerado uma doença inflamatória auto-imune de curso crônico e sua presença pode estar relacionada com o aumento do estresse emocional. A sua relevância clínica está na possibilidade, ainda controversa, de se transformar em um carcinoma de células escamosas e de sua etiologia ainda obscura e desconhecida. Esse trabalho se propôs a tratar lesões de LPO que foram recalcitrantes aos tratamentos convencionais com corticosteróides, utilizando-se o Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) de uso tópico, aplicado duas vezes ao dia, por um período de oito semanas. Foram selecionados quinze pacientes (n = 15), que preencheram uma ficha de anamnese e uma escala visual de dor antes e depois do tratamento. Todos os pacientes se submeteram a uma biópsia inicial para o diagnóstico da doença e outra final para avaliar a ação da medicação sobre o infiltrado inflamatório. Foi realizado controle semanal, observando-se os aspectos clínicos, a sintomatologia dolorosa e a ocorrência de efeitos colaterais que quando presentes foram leves e transitórios. A análise dos resultados mostrou doze pacientes (80%) com remissão completa ou quase que completa das lesões e da sintomatologia dolorosa, dois pacientes (13,33%) apresentaram as lesões mais claras e apenas um paciente (6,67%) não obteve nenhuma alteração clínica e da sintomatologia dolorosa. Quanto à análise da regressão das características histológicas do LPO, notamos uma regressão moderada ou acentuada em doze pacientes (80%) e ausente ou leve em três pacientes (20%). Esses resultados nos fazem concluir que o Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) é uma medicação eficaz e segura, que melhora o aspecto clínico da lesão, diminui a sintomatologia dolorosa e reduz as características histopatológicas do LPO.

Palavras chave: Líquen plano oral, tacrolimo, tratamento, recalcitrante, corticosteróides.

ABSTRACT

The oral lichen planus (OLP) has been considered a chronic-course autoimmune inflammatory disease and its presence may be related to increased emotional stress. The clinical relevance of OLP is the possibility, in developing a squamous cell carcinoma which its etiology is still obscure and unknown. The aim of the present study is to treat OLP lesions that were recalcitrant to conventional treatment with corticosteroids, using topical Tacrolimus 0.1% (Protopic[®]), applied twice a day, for a period of eight weeks. Fifteen patients were selected who had filled out a history form and a visual scale for pain before and after treatment. All patients were submitted to an initial biopsy for the diagnosis of the disease and another one at the end to evaluate the effect of medication on the infiltrate. A weekly control was carried out, observing the clinical aspects, painful symptoms and the occurrence of side effects which, where present, were mild and transient. The results showed twelve patients (80%) with total or nearly total remission of painful symptoms and lesions, two patients (13.33%) showed the clearer lesions and only one patient (6.67%) did not obtain any change in clinical symptoms and pain. Through the analysis of the histopathological features regression of OLP, it could be noticed a moderate or accentuated regression in twelve patients (80%) and an absent or mild regression in three patients (20%). Based on the our results, it was possible to conclude that the Tacrolimus 0.1% (Protopic[®]) is a safe and effective medication that improves the clinical aspect of the injury, reduces the painful symptoms and reduces the histopathological features of the OLP.

Key words: Oral lichen planus, tacrolimus, treatment, recalcitrant, corticosteroids.

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Doenças Sistêmicas.	56
Gráfico 2 - Análise Psicológica.....	57
Gráfico 3 - Escore da regressão das características histopatológicas do LPO.	61
Gráfico 4 - Análise do aspecto clínico final das lesões.....	62

INDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Escore de Regressão dos Aspectos Arquiteturais (RAA).....	54
Quadro 2 - Escala Visual de Dor antes do início do tratamento (EVD a), para cada paciente.	58
Quadro 3 - Distribuição da EVD a e EVD d, para cada paciente.....	60
Quadro 4 - Regressão dos aspectos Arquiteturais (RAA) averiguado para cada paciente.	61

INDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por gênero.	50
Tabela 2 - Distribuição por idade.....	50
Tabela 3 - Sítios de Localização.	55
Tabela 4 - Queixa principal.....	56
Tabela 5 - Efeitos Colaterais	59
Tabela 6 - Escala Visual de Dor antes e Escala Visual de Dor depois do tratamento.	60

INDICE DE FIGURA

Figura 1 - Fases do mecanismo de apoptose celular adaptado (Diaz & cols. 1999).	28
Figura 2 - Esquema da imunopatogênese do LPO adaptada (LODI, 2005).....	29
Figura 3 - Reação auto-imune de ativação de uma célula T CD8 ⁺ adaptado (Gupta, 2002).....	39
Figura 4 - Ação Imunomodulatória do Tacrolimo adaptada (Gupta, 2002).....	40
Figura 5 - Escala Visual de Dor utilizada no centro cirúrgico do Hospital Universitário da UFJF.	52
Figura 6 - Apresentação comercial do Tacrolimo 0,1%.....	53
Figura 7 - Lesão de LPO erosivo em mucosa jugal. Observamos lesão leuco-eritroplásica ulcerada com estrias de Wickham em sua periferia características do LP.....	63
Figura 8 - Aspecto histopatológico característico de LPO, onde se observa o epitélio em dentes de serrote, hiperqueratose, degeneração hidrópica da camada basal, acantose e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico disposto em faixa no conjuntivo. Aumento de 40X.....	63
Figura 9 – Paciente após o tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic [®]) apresentando mucosa jugal sadia.....	64
Figura 10 - Aspecto histopatológico após o tratamento mostrando regeneração das características arquiteturais do epitélio e ausência quase total do infiltrado inflamatório. Aumento de 40X.	64
Figura 11 - Lesão de LPO erosivo localizada em mucosa jugal, apresentando uma úlcera central com áreas brancacentas localizadas em sua periferia, com tempo de evolução de 18 meses.....	65
Figura 12 - Aspecto histológico do LPO mostrando hiperqueratose, degeneração hidrópica da camada basal e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico. Aumento de 40X.....	65
Figura 13 – Desaparecimento total da lesão após o tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic [®]) mostrando a mucosa com aspecto sadio.....	66
Figura 14 - Aspecto histopatológico mostrando regeneração do epitélio, não observamos acantose, queratina e camada basal em dentes de serrote, ausência quase total de infiltrado inflamatório. Aumento de 40X.....	66

- Figura 15 –Lesão de LPO erosivo de coloração leuco-eritroplásica, limites definidos, ulcerada, apresentando na periferia da úlcera estrias de Wickham, localizada na mucosa jugal.67
- Figura 16 – Aspecto característico de LPO, onde observamos hiperqueratose, degeneração hidrópica da camada basal e infiltrado inflamatório disposto em faixa predominantemente linfocítico. Aumento de 40X.67
- Figura 17 – Aspecto clínico da lesão de LPO erosivo após o tratamento, mostrando que não ocorreu nenhuma alteração clínica.68
- Figura 18 – Aspecto histopatológico da LPO após o término do tratamento, onde observamos que as características microscópicas da doença não se modificaram. Aumento de 40X.68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EVD	Escala visual de dor
FcεRI	Fragmento cristalino da IgE
FDA	Food and Drugs Administration
HCB	Antígeno do vírus da hepatite B
HCV	Antígeno do vírus da hepatite C
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IL	Interleucina
INF	Interferon
LLO	Lesão liquenóide oral
LP	Líquen plano
LPO	Líquen plano oral
MHC	Complexo de histocompatibilidade maior
MIP	Proteína inflamatória dos macrófagos
RAA	Regressão dos Aspectos Arquiteturais
RE	Regeneração do epitélio
TNF	Fator de necrose tumoral
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	20
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	22
2.1	PREVALÊNCIA E LOCALIZAÇÃO	22
2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	22
2.3	ETIOLOGIA.....	24
2.4	IMUNOPATOGENESE	26
2.5	POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO.....	31
2.6	TRATAMENTO	33
2.7	TACROLIMO.....	35
3	PROPOSIÇÃO.....	49
4	MATERIAIS E MÉTODOS	50
5	RESULTADOS.....	55
6	DISCUSSÃO	69
7	CONCLUSÃO	85
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
	ANEXOS	92

1 INTRODUÇÃO

A relevância clínica no estudo do Líquen Plano (LP) está na provável associação da sua presença com uma série de doenças sistêmicas tais como: diabetes *mellitus*, doenças reumáticas, síndrome do estresse crônico, hipertensão arterial, infecções virais, reações a algumas drogas (anti-hipertensivos e antiinflamatórios não hormonais) (SUGERMAN, 1996; MEYER, 2005), doença renal crônica, Hepatite C (EISEN, 2002; GANDOLFO, 2004; CUNHA, 2005; DONOVAN, 2005; BURKHART, 2006; TORTI, 2007) e principalmente devido ao seu potencial de malignização (são conhecidas como lesões pré-malignas), o que atualmente tem sido muito questionada, já que, por um lado recentes estudos afastam esta afirmação (HEITANEN, 1999; EISENBERG, 2000; EISEN, 2002; LARSSON, 2003; GANDOLFO, 2004; MATTSSON, 2004; VELÁSQUEZ, 2006), por outro, não são poucos os relatos na literatura que enfatizam esse potencial, sendo por isso motivo de grande interesse o seu estudo (EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; DONOVAN, 2005).

Até a década de 70, o LP era tido como uma lesão benigna e por volta de 1973, Stillman fez um estudo demonstrando a transformação maligna do LPO com uma frequência de 0,2% a 0,4% principalmente nos casos de LPO erosivo e atrófico com longa evolução, o que foi aceito por muitos anos (SILVERMAN, 2000; KALIAKATSOU, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; BRUCE, 2007; JOHNSON, 2008).

Atualmente, vários autores acreditam que o LP não seja uma lesão que possa sofrer transformação maligna (HEITANEN, 1999; EISENBERG, 2000; EISEN, 2002; LARSSON, 2003; GANDOLFO, 2004; MATTSSON, 2004; CERERO-LAPIEDRA, 2008).

Além disso, o LP é uma doença de grande interesse para a Odontologia e a Dermatologia já que é uma doença dermatológica com manifestação bucal e as lesões em mucosa frequentemente precedem o aparecimento das lesões cutâneas, pois de 10% a 50% dos pacientes com Líquen Plano Oral (LPO) apresentam também lesões na pele (VENTE, 1999; LING, 2001; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002;

GUPTA, 2002; SILVA, 2004; ASHCROFT, 2005; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007).

Acrescido ao fato de que o LPO é uma doença crônica relativamente freqüente na população, seu possível potencial de malignização, sua possível associação com várias doenças sistêmicas e o fato de que muitos pacientes não respondem de maneira satisfatória aos tratamentos convencionais com corticosteróides, o que determina uma queda na qualidade de vida, faz com que seja necessário o conhecimento dos aspectos clínicos e histopatológicos das lesões, possibilitando não só o diagnóstico correto, mas também o tratamento de uma maneira segura e eficaz (SOUZA & ROSA, 2005; VELÁSQUEZ, 2006).

Por isso, o objetivo desse estudo é testar uma modalidade terapêutica para o tratamento do LPO, que não obteve uma resposta clínica eficiente, no controle da doença e da sintomatologia dolorosa, com os tratamentos convencionais realizados com corticosteróides, utilizando o tacrolimo 0,1% (Protopic®).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PREVALÊNCIA E LOCALIZAÇÃO

Segundo a literatura, a prevalência do LPO varia de 0,5% a 2,5% da população mundial (NARS, 2000; EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; BECKER, 2006; BRUCE, 2007; TORTI, 2007).

Alguns autores como Edwards (2002), Castro (2005), Souza (2005) e Torti (2007) relatam que o LP é uma doença que acomete preferencialmente adulto, mas pode, raramente, se manifestar em crianças.

Ocorre mais em pessoas do sexo feminino numa proporção de 2:1 com maior freqüência nas 4ª e 5ª décadas de vida (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; TORTI, 2007). Esta maior predisposição pelo sexo feminino pode ser explicada pela maior suscetibilidade da mulher ao estresse emocional. Sabe-se que há uma forte relação entre os períodos de exacerbação da doença com o aumento do nível de ansiedade ou estresse emocional (CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA & ROSA, 2005).

Morrison (2002), Castro (2005) e Carrión et al. (2008) relacionam a ocorrência com maior freqüência na mucosa jugal em 80% dos casos, podendo ocorrer na língua, lábios e na gengiva em menor escala e raramente no palato.

2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As lesões do Líquen Plano (LP) se apresentam na mucosa oral com linhas brancas que se entrecruzam formando um aspecto de rede sobre um fundo eritroplásico, conhecidas como Estrias de Wickham e podendo ser simétricas bilateralmente na maioria dos pacientes (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006).

No LPO erosivo, clinicamente se observam áreas atróficas e eritematosas com ulceração central de vários tamanhos. A periferia das regiões atróficas é circundada pelas Estrias de Wickham que se irradiam (EISEN, 2002; CASTRO, 2005). Podem apresentar uma sintomatologia dolorosa intensa, queimação (EISEN,

2002; MORRISON, 2002), irritação da mucosa, dificuldade para se alimentar, interfere na fala, piora na qualidade de vida e queda do estado geral do paciente quando associadas à úlcera (VENTE, 1999; ROZYCKI, 2002; BRUCE, 2007).

As lesões cutâneas se apresentam em forma de pápulas de 2 a 4 mm de diâmetro, em formato poligonal isolada ou agrupada. A princípio tem cor rosada que depois passa a violácea e finalmente a cor parda (BASCONES-ILUNDAIN, 2006; AL-HASHIMI, 2007). Algumas pessoas podem também apresentar lesões de LP em outras áreas que não sejam na cavidade bucal, como por exemplo, as plantas dos pés e as mãos, podem surgir no couro cabeludo, pele, unhas, nariz, laringe e mucosa genital dentre outros locais. Elas se mostram de maneira diferente da mucosa por serem auto-limitantes e transitórias (ROZYCKI, 2002), e em contraste com as lesões cutâneas, o LPO é altamente resistente ao tratamento tópico e tende a seguir um curso crônico com uma pequena tendência à resolução espontânea (VENTE, 1999; OLIVIER, 2002; BYRD, 2004; BECKER, 2006).

Para se estabelecer o diagnóstico da doença, pode ser feita a avaliação apenas de suas características clínicas, particularmente quando existir concomitantemente lesões da pele (SCULLY, 2008; CARRIÓN, 2008), mas é importante que seja realizada uma biópsia, para diferenciá-la de neoplasias malignas e outras lesões bucais crônicas brancas ou ulcerativas, como as reações liquenóides (CASTRO, 2005; AL-HASHIMI, 2007, CARRIÓN, 2008).

Os achados histopatológicos patognomônicos do LP são cristas epiteliais em dentes de serra, presença de paraceratose ou ortoceratose em graus variáveis ou até mesmo de discreta camada granulosa em locais normalmente não-ceratinizados, infiltrado inflamatório intenso de linfócitos e histiócitos dispostos em faixa, (WOLLENBERG, 2001; NAVAS-ALFARO, 2003; RABANAL, 2007) e degeneração hidrópica da camada basal (EDWARDS, 2002; MORRISON, 2002; OLIVIER, 2002; ARAYA, 2004; SILVA, 2004; CASTRO, 2005; DONOVAN, 2005; BECKER, 2006).

O LPO pode apresentar-se de duas formas:

a) Típicas: são mais fáceis de tratar quando apresentam alguma sintomatologia dolorosa, mas, normalmente são assintomáticas não requerendo

nenhum tipo de tratamento, apenas acompanhamento clínico (EDWARDS, 2002).

Podem ser:

- Reticular, papular e em forma de placa (VENTE, 1999; ROZYCKI, 2002; SILVA, 2004; SEOANE, 2004; CASTRO, 2005; JOHNSON, 2008).

b) Atípicas: apresentam áreas cruentas, dolorosas, com ardência ou queimação, normalmente são refratárias aos tratamentos convencionais e são aquelas que têm uma maior probabilidade de sofrer transformação maligna (EDWARDS, 2002; SEOANE, 2004; SILVA, 2004; VELÁSQUEZ, 2006). Podem ser:

- atrófica, bolhosa e erosiva (EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; TORTI, 2007; JOHNSON, 2008).

Segundo Rozycki (2002), 61% das pessoas que tem LPO apresentam sintomatologia dolorosa.

O diagnóstico clínico do LPO pode ser dado, quando as lesões cutâneas estão presentes. Exceto pelo aparecimento dos sinais patognomônicos do LPO reticular (Estrias de Wickham), em vários casos a análise do tecido lesional é dificultada para se conseguir um diagnóstico definitivo (VENTE, 1999; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; AL-HASHIMI, 2007). Por isso casos clássicos de LPO são merecedores de se realizar a biópsia para se determinar o diagnóstico (EDWARDS, 2002).

O diagnóstico diferencial do LPO inclui, carcinoma de células escamosas, lupus eritematoso discóide, candidíase crônica, penfigóide membranoso benigno de mucosa, pênfigo vulgar, lesões traumáticas crônicas, lesão liquenóide causada por reação de contato com o amálgama dental ou drogas, mucosite hipersensível, eritema multiforme, leucoplasia e doença do hospedeiro contra enxerto (GVHD) (EDWARDS, 2002; BASCONES-ILUNDAIN, 2006).

2.3 ETIOLOGIA

O LPO acredita-se ser resultado de uma resposta imune anormal mediada por linfócitos T, onde as células da camada epitelial basal são reconhecidas como

células estranhas, por causa da mudança na antigenicidade da superfície de suas células (LING, 2001; EDWARDS, 2002; LOEB, 2005; TORTI, 2007), e por isso é considerada uma doença de etiologia e patogenia ainda obscuras, sendo que, pode ocorrer em pessoas que apresentam alto nível de estresse (DONOVAN, 2005; LOEB, 2005; LOZADA-NUR, 2006; SHICHINOHE, 2006).

Segundo Edwards (2002), Eisen (2002), Araya (2004), Castro (2005), Erkek et al. (2007) e Carrión et al. (2008) a doença pode apresentar períodos de remissão e de exacerbação que normalmente coincide com situações de perturbação emocional, estafa, ansiedade ou qualquer outra forma de tensão mental, sendo por isso, o fator psicológico, considerado como o principal agente predisponente. Apesar de autores como Araya (2004) e Castro (2005) assegurarem que o LP está relacionado com a tensão emocional, esta afirmação não tem base científica.

Neste contexto, Venturini (2006) sugere que durante várias décadas foram acumuladas evidências que suportam a teoria de que o estresse psicológico e alterações psiquiátricas levam a uma liberação de catecolaminas, que causam importantes efeitos sobre o nosso organismo, favorecendo o desenvolvimento das lesões, com o potencial de agravamento das mesmas.

Segundo alguns autores o LPO apresenta provavelmente uma origem multifatorial (BECKER, 2006; CARRIÓN, 2008) podendo ser induzido além do estresse e da ansiedade por drogas (anti-hipertensivos e antiinflamatórios não hormonais) ou materiais odontológicos (reação alérgica por contato ao amálgama), candidíase oral, doenças sistêmicas tais como hepatite C, diabetes, tabagismo, traumatismo por tratamento periodontal, exposição crônica à luz do sol, má higiene bucal e radioterapia, mas frequentemente é de natureza idiopática (SUGERMAN, 1999; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ARAYA, 2004; MEYER, 2005; BURKHART, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007).

Alguns estudos atuais como os de Lodi et al. (2005) e Meyer et al. (2005) têm apresentado dentre um amplo leque de fatores que podem desencadear a reação de ativação das células T, que vão resultar no aparecimento de lesões de LP, vários fatores exógenos, como o *Helicobacter pylori*, e vários agentes infectantes como o Herpes vírus, HIV, Papiloma vírus humano (HPV), vírus da hepatite B (HCB), mas que não tiveram o seu envolvimento completamente provado no

desenvolvimento das lesões de LPO. Estudos mostram que a proporção de pacientes infectados com o vírus da hepatite C, é alta no grupo de pacientes com LPO (CARROZO, 2003; FRIEDRIC, 2003; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; SCULLY, 2008).

A etiopatogenia é complexa evidenciando também interação com aspectos genéticos, ambientais e comportamentais (CASTRO, 2005; LOEB, 2005; VENTURINI, 2006; CARRIÓN, 2008).

2.4 IMUNOPATOGÊNESE

O evento inicial na formação da lesão de LPO e os fatores que determinam a susceptibilidade para a doença são desconhecidos (SUGERMAN, 2002; LODI, 2005; RABANAL, 2007).

Sugerman et al (2002), Lodi et al. (2005) e Rabanal (2007) demonstraram que há uma grande quantidade de provas que apóiam para a desregulação do sistema imunológico na patogênese do LPO, (especificamente envolvendo a resposta imunológica celular).

Vários estudos demonstraram que existem dois mecanismos que podem estar envolvidos na patogênese do LPO: os mecanismos antígeno-específico e o não-específico (SUGERMAN, 2002; RABANAL, 2007, SOUZA e ROSA, 2008).

Segundo Sugerman et al. (2002), Rabanal (2007) e Souza & Rosa em 2008 o mecanismo antígeno-específico, considerado o mais importante, inclui a apresentação do antígeno pelos ceratinócitos e pelos ceratinócitos antígenos-específicos destruídos pelas células T citotóxicas CD8⁺. Já o mecanismo não-específico inclui a desgranulação dos mastócitos e a ativação da matriz metaloproteinase (MMP) nas lesões de LPO.

Os fatos essenciais para o aparecimento da doença são constituídos por dois fenômenos fundamentais, a degeneração vacuolizante do revestimento epitelial e a presença do infiltrado inflamatório intenso disposto em faixa (WOLLENBERG, 2001; SILVA, 2004; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; ESCUDIER, 2007; RABANAL, 2007).

É conhecido que a mucosa oral é um local de imunidade privilegiada, semelhantes à mucosa dos olhos, testículo e placenta, por causa da mediação da

Faz ligante (CD95 L) expressada pelas células do estroma, que desencadeia a apoptose das células do infiltrado inflamatório, expressando o Faz (CD95), esse é o principal mecanismo para minimizar os potenciais efeitos prejudiciais do infiltrado inflamatório sobre esses órgãos, mas a quebra desta imunidade por algum motivo pode acabar resultando no aparecimento do LPO ou de outras doenças auto-imunes (SUGERMAN, 2002).

O infiltrado inflamatório linfocítico no LPO é composto quase que exclusivamente por células T CD8⁺ que quando ativadas desencadeiam a apoptose dos ceratinócitos e por macrófagos (WOLLENBERG, 2001; MATTSSON, 2002; SUGERMAN, 2002; LODI, 2005; RABANAL, 2007).

A apoptose é um fenômeno celular fisiológico de grande importância, desencadeado por proteases específicas e endonucleases, pelo qual as células que morrem são partes ativas no processo de sua própria eliminação. A esse evento, denomina-se morte programada, que tem a missão de eliminar células danificadas ou desnecessárias, sem impacto sobre as células circundantes. Portanto, a apoptose é um importante evento dentro dos fenômenos que ocorrem no ciclo celular. Ela ocorre em três fases: na fase inicial as células perdem contato com as células que a rodeiam. Tem lugar a formação de protuberâncias na membrana plasmática e a cromatina se condensa e fragmenta, permanecendo o invólucro nuclear. O volume citoplasmático diminui com a perda de água e pela condensação das proteínas. Na segunda fase a membrana plasmática se fragmenta, aparecendo os corpos apoptóticos que contém no seu interior material nuclear e citoplasmático. Finalmente, na terceira fase ocorre a fagocitose dos corpos apoptóticos pelos macrófagos e pela degradação (LODI, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006) (Figura 1).

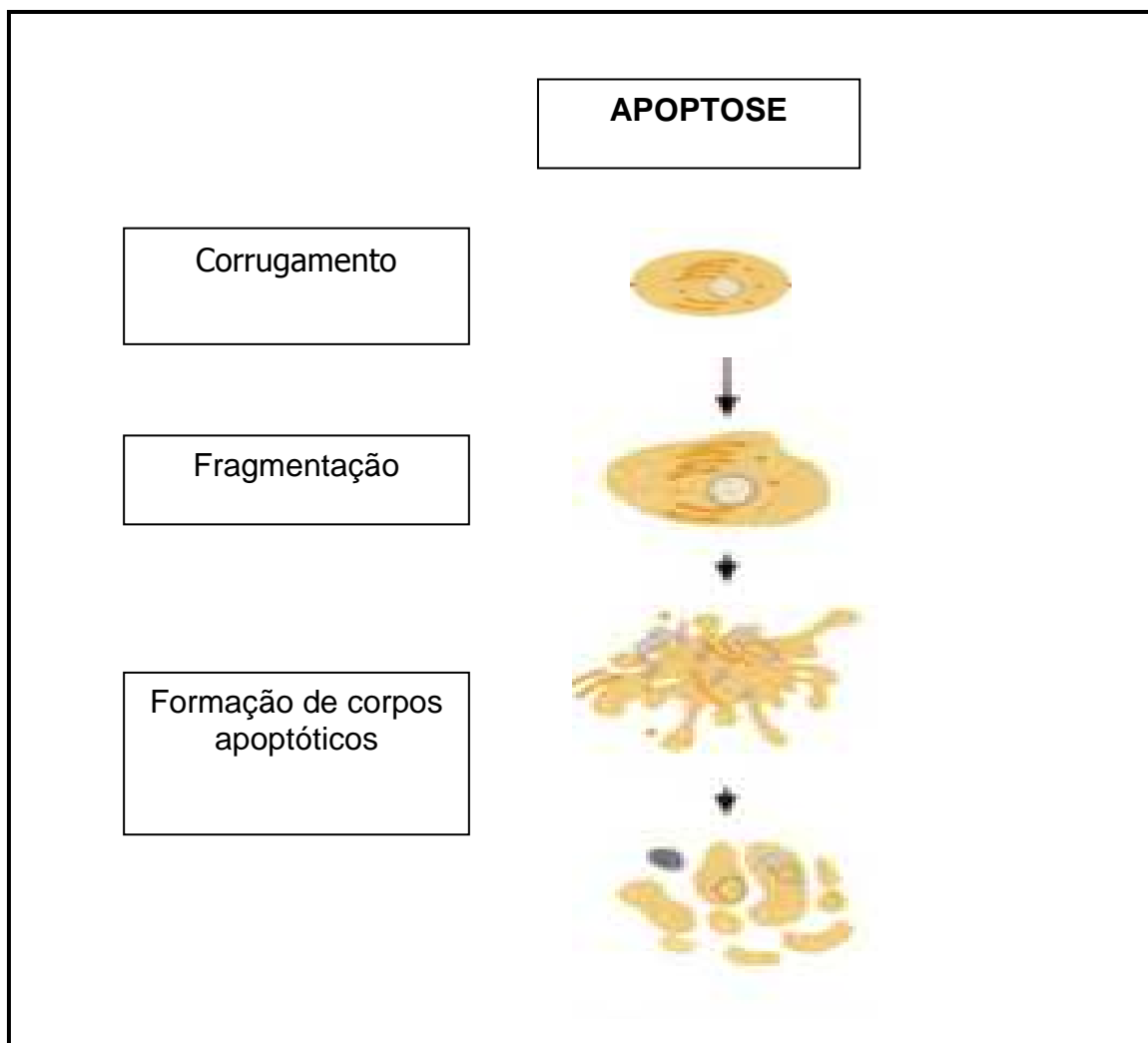


Figura 1 - Fases do mecanismo de apoptose celular adaptado (Diaz & cols. 1999).

Segundo Lodi et al. em (2005), o aspecto clínico das lesões de LPO apresenta uma clara demarcação entre o tecido lesional e o não-lesional, o que é perfeitamente explicado pela expressão do antígeno por ceratinócitos apenas no local da lesão, ou seja, a distribuição clínica do Líquen Plano é determinada pela localização dos antígenos. Assim, podemos dizer que o evento inicial para o desenvolvimento do LPO pode ser pela expressão antigênica dos ceratinócitos ou pela indução, no futuro local da lesão, por drogas sistêmicas, alérgenos de contato de materiais restauradores odontológicos ou dentifrícios (reação de hipersensibilidade de contato), trauma mecânico crônico, infecção bacteriana e viral ou ainda algum outro agente não identificado (Figura 2 – A). Então, a expressão dos antígenos dos ceratinócitos e a produção de quimiocinas são os eventos iniciais na formação do LPO, seguida pela apoptose dos ceratinócitos desencadeada pelas células T citotóxicas CD8⁺ antígeno-específico.

Estudo recente de Scully (2008) evidenciou que as citocinas secretadas pelos ceratinócitos (quimiocinas) atraem os linfócitos e outras células para o desenvolvimento do LPO (Figura 2 - B).

A patogênese do LPO pode ter o envolvimento de um ou dois antígenos diferentes. Esses antígenos são apresentados pelo complexo de histocompatibilidade maior MHC-classe II e MHC-classe I às células T CD4⁺ e CD8⁺ respectivamente, e esta apresentação para as células T, possivelmente, seja necessária para gerar uma célula T citotóxica CD8⁺ ativada (EISEN, 2002; LODI, 2005). (Figura 2 – C e D)

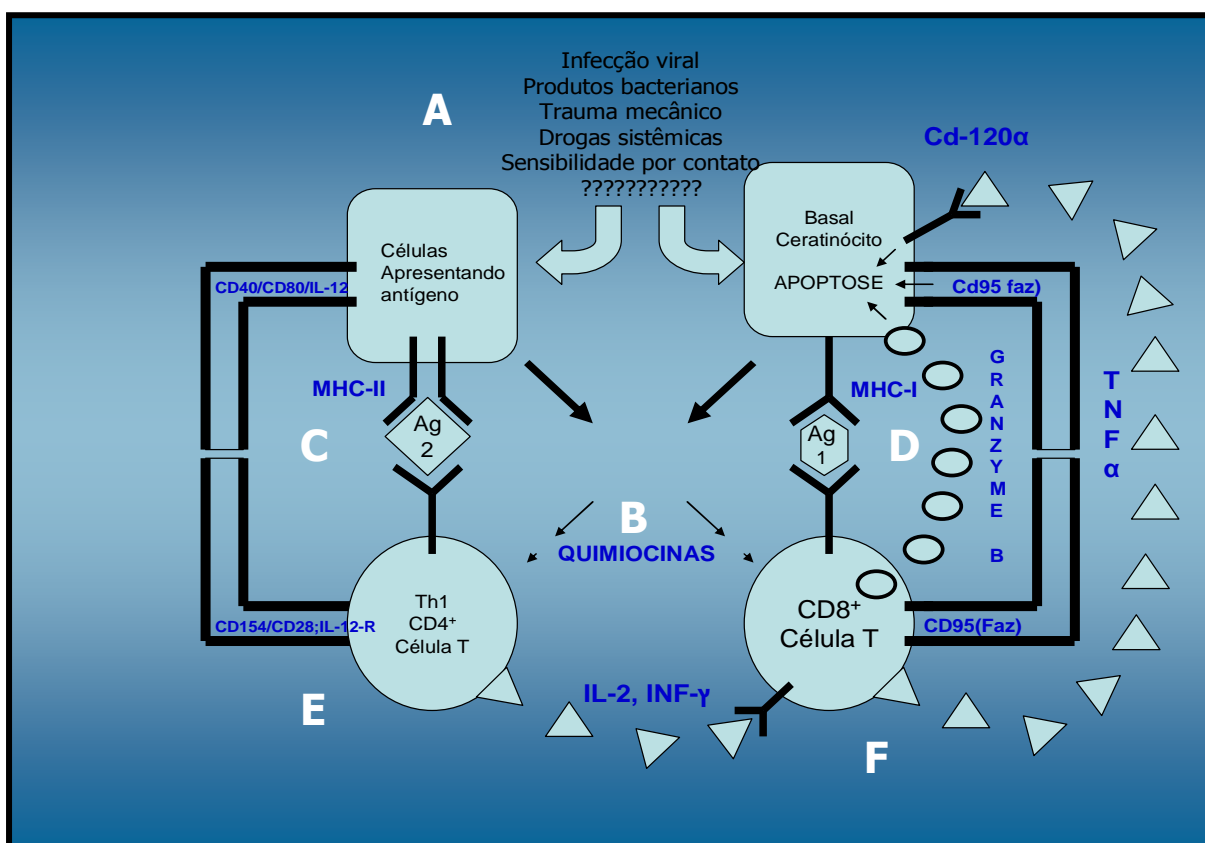


Figura 2 - Esquema da imunopatogênese do LPO adaptada (LODI, 2005). As células e os ceratinócitos da camada basal são ativados por antígenos (A). Estas células ativadas secretam quimiocinas que vão atrair os linfócitos para desenvolver a lesão de LPO (B). Células apresentadas aos antígenos associadas ao MHC cl II e a coexpressão de CD40, CD80 e IL-12 vão ativar as células CD4⁺ (C). Os ceratinócitos da camada basal ativados, associados com MHC cl I vão ativar as células CD8⁺ (D). As células T auxiliares Th1 CD4⁺ ativadas secretam IL-2 e INF- γ que se liga a receptores específicos da célula T CD8⁺ (E). As células T antígeno específico CD8⁺ citotóxica expressa CD95 (FasL) ou secreta Granzime B ou TNF- α (F), desencadeiam a apoptose dos ceratinócitos da camada basal

Autores como Reitamo (2001), Gupta (2002), Rozycki et al. (2002), Sugerman et al. (2002), Lodi et al. (2005), Scully (2008) e Johnson (2008) relatam em seus estudos que no LPO a maioria das células T intra-epiteliais e adjacentes

aos ceratinócitos basais danificados é o linfócito T CD8⁺ clone citotóxico, que quando ativado desencadeia a apoptose desses ceratinócitos. Já a maioria dos linfócitos da lâmina própria é o CD4⁺ com a maioria de clone não citotóxico.

Na lesão de LPO há um aumento do número de células de Langerhans (CL) que regulam a expressão do complexo de histocompatibilidade maior MHC-classe II. As células T CD4⁺ podem ser ativadas, pelo menos em parte, por um antígeno associado com MHC-classe II das células de Langerhans ou pelos ceratinócitos no desenvolvimento do LPO. As células ativadas pelo antígeno MHC-classe II secretam a Interleucina 12 (IL-12), que também pode ser secretada pelas células de langerhans e ceratinócitos, e CD40 e CD80 em altos níveis no LPO, o que pode promover uma resposta da célula T CD4⁺ auxiliar 1 (Th1) com a secreção de IL-2 e interferon gama (INF-gama) e é esta característica que torna o LPO uma doença crônica (EISEN, 2002; LODI, 2005) (Figura. 2 - E)

As citocinas IL-2 e INF-gama, secretadas pela célula T CD4⁺ auxiliar 1 (Th1), ou os ceratinócitos ativados pelo complexo de histocompatibilidade maior MHC-classe I, vão ativar as células T citotóxicas CD8⁺, que por sua vez vão secretar Granzime B, TNF- α e a coexpressão de CD95 (FasL) que vão se ligar aos ceratinócitos através de receptores específicos desencadeando a apoptose (EISEN, 2002; LODI, 2005). (Figura 2 - F)

Os estudos realizados por Sugerman et al (2002) sugerem que um dos mecanismos não-específicos para o desencadeamento do LPO é a desgranulação dos mastócitos que quando comparado com a mucosa bucal sadia, ocorre numa proporção de 60% e 20%, respectivamente. Este processo libera vários mediadores pró-inflamatórios tais como a quimase, triptase e fator de necrose tumoral (TNF- α) nas áreas de LPO, fazendo com que estes mediadores pró-inflamatórios regulem a expressão da molécula de adesão das células endoteliais, necessárias para que os linfócitos T se fixem à superfície luminal dos vasos sanguíneos para posterior extravasamento. Todo este processo pode estar associado ao rompimento da membrana basal epitelial no LPO, resultando no aparecimento de úlceras e de áreas eritematosas (GUPTA, 2002; RABANAL, 2007; SCULLY, 2008).

2.5 POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO

Vários autores como Mattsson (2002), Souza (2005), Bascones-Illundain (2006) e Gonzáles-Moles (2006) dizem que um consenso em torno da discussão da natureza pré-maligna do Líquen Plano oral ainda está longe de acontecer.

Mattsson (2004), Souza et al. (2005) e Cerero-Lapiedra (2008) afirmam ser pouco provável que o LPO tenha a capacidade de se transformar em uma lesão maligna, e que para eles, os casos onde o LPO se transformou em carcinoma epidermóide seriam na verdade displasias liquenóides diagnosticadas erroneamente de LPO.

Souza et al (2005) relatam em trabalho retrospectivo em noventa e oito casos de LPO, foram encontrados trinta e três com fortes evidências de transformação maligna.

Há também a necessidade de se estabelecer critérios mais uniformes para um diagnóstico mais preciso da doença e que quando estes critérios estiverem disponíveis e bem definidos será possível realizar um estudo retrospectivo sobre a natureza pré-maligna da doença (CERERO-LAPIEDRA, 2008).

Eisen (2002), após acompanhar 723 pacientes por um período médio de 4,5 anos, observou o desenvolvimento de carcinoma epidermóide em seis pacientes, em locais diagnosticados previamente como LP erosivo.

O estudo realizado por Sousa et al (2005) demonstra que em um trabalho de comparação do LP com o carcinoma epidermóide, concordaram com Eisenberg & Krutchkoff (1992) de que várias lesões diagnosticadas como LP eram na verdade displasias liquenóides, lesões estas eminentemente pré-malignas, e que seus estudos não foram suficientemente conclusivos para se estabelecer uma correlação mais precisa entre o LPO e o carcinoma epidermóide.

Os fatores que indicam para o risco de ocorrer transformação maligna do LPO podem ser consequência de alterações no mecanismo de controle do ciclo celular, afetando várias áreas da mucosa oral, diminuindo o índice de apoptose e o aumento da proliferação no epitélio, os quais servem para manter a arquitetura epitelial e a presença de forte inflamatório linfocitário que também inibe a apoptose e aumenta a proliferação celular (EBRAHIMI, 2007; RABANAL, 2007).

A transformação maligna do LPO, quando diagnosticada, seria bem menor do que o esperado devido ao controle da proliferação celular exercida pela proteína p-53, que é ativada pelas células epiteliais que preferencialmente suspende o ciclo celular para a reparação do DNA (EBRAHIMI, 2007). Esta transformação maligna seria favorecida pelo fracasso da atuação do sistema p-53. Assim, a proliferação celular que não entra em apoptose e não é controlada pela p-53, poderia determinar um acúmulo de eventos mutagênicos acarretando o aparecimento de um fenótipo maligno (GONZÁLES-MOLES, 2006).

Nos estudos feitos por Ebrahimi et al. (2007) têm sido possível a detecção no RNA três isoformas do p-53, na maioria das lesões de LPO e no grupo controle normal analisados. A função destas isoformas, até o momento, não é conhecida, mas estas mesmas isoformas foram encontradas em níveis aumentados em amostras de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, o que poderia indicar a relação do papel destas isoformas com o tumor. Portanto, para tornar clara a função destas novas isoformas nas lesões de LPO, são necessários reagentes específicos para realizar estudos que possam elucidar esta questão.

Para Seoane et al. (2004) e Scully (2008) o potencial de malignização do LPO é pequeno, e o risco de transformação maligna varia de 0,4% a 5% em um período de observação de 06 meses a 20 anos e que parece ser independente do tipo clínico ou do tratamento utilizado.

Bascones-Ilundain et al. (2006), Ebrahimi et al. (2007) e Cerero-Lapiedra (2008) dizem que seria possível afirmar que os mecanismos moleculares que controlam o crescimento, a proliferação, a maturação e a apoptose nas células epiteliais atacadas, podem desempenhar importante papel no processo de transformação maligna, porém dizem que mais estudos devem ser realizados para se demonstrar taxativamente esta hipótese.

A possibilidade de cancerização das lesões de LPO leva muitos autores a instituir um regime de controle clínico rigoroso da doença por longos períodos de tempo, de pelo menos duas a três vezes por ano (SOUZA, 2005; VELÁSQUEZ, 2006; CERERO-LAPIEDRA, 2008; SOUZA & ROSA, 2008).

A justificativa para se fazer revisões periódicas dos pacientes com LPO, nas pesquisas de Mattsson (2002) e Cerero-Lapiedra (2008), eles avaliam que o

índice de desenvolvimento de câncer oral é baixo e não há dados para demonstrar que um controle intenso desses pacientes, resulte em redução da morbidade e da mortalidade para os casos de câncer oral nos pacientes com LPO. Assim, do ponto de vista econômico e prático, não se justifica este controle rigoroso dos pacientes, mas sim, um exame sempre rigoroso durante as visitas de rotina ao especialista.

A citologia quantitativa, poderia ser uma maneira coadjuvante para se diagnosticar, de maneira não invasiva, as modificações celulares nas lesões de LPO, para tentar estabelecer uma possível presença de células neoplásicas. Porém, estudos citológicos e histopatológicos deveriam ser realizados concomitantemente, para se avaliar a eficácia desta técnica (SUGERMAN, 2002).

2.6 TRATAMENTO

Atualmente, o tratamento para o LPO pode ser feito utilizando medicações de uso tópico ou sistêmico e, apesar de um grande leque de modalidades terapêuticas, todas elas são consideradas apenas paliativas, não existindo uma propeidêutica que obtenha uma resposta totalmente satisfatória e definitiva, prendendo-se principalmente ao alívio da sintomatologia dolorosa, através de uma modulação da resposta imune (PEDRAZZA, 2004; DONOVAN, 2005; SOUZA & ROSA, 2005).

Os estudos de Silva et al. (2004), Bascones-Ilundain et al. (2006) e Al-Hashimi et al. (2007) consideram também como uma forma coadjuvante de tratamento a psicoterapia, que se mostra bastante eficaz para determinados casos. É importante ainda lembrar que quando o LPO é assintomático nenhuma terapêutica é necessária, apenas o acompanhamento clínico segundo Castro (2005).

A primeira escolha para o tratamento de LPO erosivo são os corticosteróides que podem ser de uso tópico, intralesional ou sistêmico (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; GUPTA, 2002; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; ASSMAN, 2004; SILVA, 2004; CASTRO, 2005; LOEB, 2005; DONOVAN, 2005; SAVAGE, 2005; LOZADA-NUR, 2006; BRUCE, 2007; ERKEK, 2007; ESCUDIER, 2007; TORTI, 2007), os mais utilizados são os corticosteróides tópicos, que podem ser divididos em quatro níveis de potência: potência baixa (Hidrocortisona 1%), de potência média (acetonido de triancinolona 0,1%), esteróides de alta potência (dipropionato de betametasona 0,05%) e os esteróides superpotentes (propionato de

clobetasol 0,05%), que são eficazes em muitos pacientes (GARCIA-POLA VALLEJO, 2008), mas quando falham, a dexametasona e a prednisolona podem ser utilizadas por via oral para doentes com envolvimento oral difuso ou para aqueles que têm dificuldade em aplicar medicação em vários locais (SCULLY, 2008; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008).

O grande inconveniente no uso dos corticosteróides de uso tópico é que em tratamentos por longos períodos podem causar uma série de efeitos colaterais como adelgaçamento da mucosa, telangiectasias e infecções secundárias. Já nos de uso sistêmico, podem causar supressão adrenal, aparecimento de candidíase secundária, hipertensão arterial, osteoporose, náusea, atrofia da mucosa e da pele, interfere na síntese do colágeno, retenção de líquidos, aumentam a necessidade de medicação anti-glicemiante para os diabéticos e convulsões (EISEN, 2002; LOEB, 2005; DONOVAN, 2005; SAVAGE, 2005; LOZADA-NUR, 2006; BRUCE, 2007; SCULLY, 2008; TORTI, 2007).

Outra medicação também utilizada no tratamento do LPO é a ciclosporina tópica ou como enxaguatório bucal, mas, tem alto custo, baixa absorção, muitos efeitos adversos e não parece ser muito eficaz (SCULLY, 2008; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008). Retinóicos tópico ou sistêmico como tretinoína e a isotretinoína também são usados, mas causam mais efeitos colaterais e são menos eficazes que os corticosteróides (EDWARDS, 2002; OLIVIER, 2002; CASTRO, 2005; DONOVAN, 2005; LOEB, 2005; AL-HASHIMI, 2007; ESCUDIER, 2007; SCULLY, 2008; TORTI, 2007; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008), azatioprina que é um imunossupressor e apresenta muitos efeitos colaterais (GARCIA-POLA VALLEJO, 2008), metotrexate que é um quimioterápico (Turan, 2008), griseofulvina, dapsona, a talidomida que tem sido sugerida ter um mecanismo de ação imunomodulatória e antiinflamatória, incluindo a inibição do fator de necrose tumoral (TNF- α) o qual pode estar envolvido na patogênese do LPO (PETROPOULOU, 2006; RABANAL, 2006), PUVA oral, técnicas cirúrgicas (laser Nd:Yag e CO₂, crioterapia e excisão) (GARCIA-POLA VALLEJO, 2008; VAN DER HEM, 2008) e também vários autores relatam uma melhora sensível dos sintomas com uma boa higiene bucal, enxaguatório bucais antibacterianos e agentes antifúngicos (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; SILVA, 2004; TORTI, 2007; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008).

Castro (2005) relata um caso clínico onde uma paciente com diagnóstico confirmado de LPO erosivo na mucosa labial superior direita medindo 1,5 x 0,5 cm e na língua, apresentava queixa de ardência moderada, que exarcebava no momento de se alimentar. Relatou ainda que nos últimos meses encontrava-se com sérios problemas de ordem familiar, que coincidiu com o aparecimento das lesões. O tratamento proposto foi com corticosteróide, que não obteve melhora dos sintomas, então se optou pelo encaminhamento para a psicoterapia hipnótica que após duas sessões houve uma completa remissão dos sintomas.

O LPO é uma doença de evolução crônica e apresenta um largo espectro de terapias que são propostas para o seu tratamento, mas a aplicação por um longo período de tempo dessas medicações é limitada devido aos diversos tipos de efeitos colaterais causados por eles (EISEN, 2002; KALIAKATSOU, 2002; BRUCE, 2007).

Existem formas de LPO erosivo, principalmente, que são resistentes ao tratamento com corticosteróide ou outros imunossupressores (VENTE, 1999; SHICHINOHE, 2006; BRUCE, 2007), por isso há a necessidade de se procurar outras opções que sejam mais eficazes no controle da doença e que tenham menos efeitos colaterais (ASSMAN, 2004).

Foi sugerido por Al-Hashimi et al. (2007), que os pacientes evitem os hábitos que podem ajudar na manutenção do processo irritativo local como o álcool, tabaco, arestas dentárias e fatores traumáticos que além de causarem danos à mucosa oral, aumentam o risco para a transformação maligna.

2.7 TACROLIMO

O Tacrolimo é um potente macrolídeo imunossupressor usado primeiramente para prevenir a rejeição após transplante de órgãos como rim, fígado e coração (VENTE, 1999; NARS, 2000; EDWARDS, 2002; GUPTA, 2002; OLIVIER, 2002; DONOVAN, 2005; LOEB, 2005; LOZADA-NUR, 2006).

Descoberto em 1984 e referido em vários trabalhos científicos com a designação de FK506 (NARS, 2000; BECKER, 2006), é usado também para o tratamento de diversas doenças inflamatórias da pele como a dermatite atópica e pode ser usado no tratamento sistêmico para psoríase, doença de Behçet, pioderma gangrenoso, reações liquenóides e síndrome nefrótica (GUPTA, 2002;

KALIAKATSOU, 2002; NARS, 2002; ROZYCKI, 2002; ASSMAN, 2004; EBERT, 2008).

Produzido pela primeira vez a partir da fermentação de uma cultura do *Streptomyces tsukabaensis*, um fungo extraído do solo achado no Monte Tsukuba no Japão. O nome Tacrolimo foi derivado usando o “T” de Tsukuba (nome da montanha onde a amostra do solo foi extraída), “acrol” de macrolídeo e “imus” de imunossupressor (FLEISCHER, 1999; NARS, 2000; GUPTA, 2002; BECKER, 2006).

Ele pertence a uma nova classe de medicamento imunomodulador tópico não corticosteróide, que pode revolucionar o tratamento de várias doenças pela diminuição da possibilidade de desenvolvimento de significativos efeitos adversos, é conhecido por apresentar uma resposta mais rápida no controle dos sintomas do que os tradicionais corticosteróides ou outros tratamentos (VENTE, 1999; LING, 2001; GUPTA, 2002; BYRD, 2004; BRUCE, 2007).

O mecanismo molecular de ação antiinflamatória é similar à ciclosporina que inibe a produção de Interleucina 2 pelos linfócitos T (GUPTA, 2002; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; ASSMAN, 2004; BECKER, 2006; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008), ou seja, ele age via inibição da calcineurina fosfatase (NARS, 2000; BECKER, 2006), levando à inibição da transcrição do gene nuclear das citocinas Interleucina 2 (IL 2) e várias outras citocinas pró-inflamatórias tais como as IL4 e IL5 (FUCHS, 2002). Consequentemente, a ativação e a diferenciação das células inflamatórias tais como linfócitos T, eosinófilos e neutrófilos são suprimidos, e isso pode explicar porque Tacrolimo foi também efetivo para os pacientes com pênfigo cicatricial, já que são estas células que predominam nesta lesão (EISEN, 2002; GUPTA, 2002; ASSMAN, 2004; LOEB, 2005; LOZADA-NUR, 2006; SHICHINOHE, 2006; ERKEK, 2007).

A diferença para com os corticóides é que ele não afeta a síntese do colágeno e não representa perigo no adelgaçamento da pele ou mucosa bucal, dois importantes efeitos colaterais que podem ocorrer durante o tempo de uso dos corticosteróides (GUPTA, 2002; ASSMAN, 2004).

O tacrolimo é absorvido topicamente pela pele intacta na razão de 3.1, 4.9 e 6.8 ng/cm² por hora, nas concentrações 0,03%, 0,1% e 0,3% respectivamente. É também absorvido pela pele danificada em altos níveis, com penetração per cutânea

de 40 ng/cm² por hora. Quando o paciente está em tratamento tópico, a pele ou a mucosa absorvem uma quantidade decrescente do agente à medida que cicatrizam, e esta propriedade auto-reguladora do tacrolimo é a sua maior vantagem já que pode resultar em poucos efeitos adversos no curso do tratamento (GUPTA, 2002; LOEB, 2005; SHICHINOHE, 2006).

O tempo médio para se obter altos níveis de tacrolimo no sangue, segundo Gupta (2002), está entre 5 a 6 horas após a aplicação em adultos e 2,5 horas em crianças, entretanto o seu acúmulo tanto no local da aplicação quanto no sangue não é visto, depois de repetidas aplicações.

Quando aplicado topicamente, a absorção de tacrolimo é baixa. A biodisponibilidade da droga varia de 5% a 67% (GUPTA, 2002), é de consenso geral de que apesar da pobre absorção de tacrolimo tópico, a sua concentração no sangue ainda é maior do que as outras drogas imunossupressoras administradas sistemicamente (BRUCE, 2007), após a sua aplicação em uma lesão extensa, o nível da concentração sanguínea pode alcançar os níveis terapêuticos similares para a prevenção da rejeição de órgãos transplantados que varia de 5 a 20 ng/ml e declina rapidamente assim que a lesão vai cicatrizando (NARS, 2000; FUCHS, 2002).

Durante a administração tópica, o Tacrolimo é metabolizado pelo fígado, e é eliminado pela bile (GUPTA, 2002).

Embora a ciclosporina não seja quimicamente parecida com o Tacrolimo, ambos são metabólitos derivados de fungos e apresentam ação imunossupressora similar (NARS, 2000; EDWARDS, 2002).

Diferente da ciclosporina, o Tacrolimo penetra na epiderme ou na mucosa e exerce ação imunossupressiva após o seu uso tópico e tem de 10 a 100 vezes mais atividade *in vitro* (VENTE, 1999; NARS, 2000; DONOVAN, 2002; EISEN, 2002; GUPTA, 2002; KALIAKATSOU, 2002). A ciclosporina na mucosa bucal tem se mostrado eficiente, mas os resultados são inconsistentes (GUPTA, 2002; ROZYCKI, 2002). A sua absorção na aplicação tópica é insuficiente por causa do seu alto peso molecular (NARS, 2000; GUPTA, 2002), diferentemente do Tacrolimo (NARS, 2000; FUCHS, 2004).

Para conseguirmos entender como ocorre o mecanismo de ação do Tacrolimo ((Protopic[®]), temos antes que retornar ao momento que ocorre a ativação das células T CD8⁺, como descrito anteriormente na imunopatogênese da doença.

Segundo Reitamo (2001), Meyer et al. (2004) e Gupta (2002), a ativação da célula T CD8⁺ se inicia quando uma proteína antigênica se une a uma célula T CD8⁺ determinando a sua ativação (Figura 3 – A).

Quando esta ativação ocorre, o nível de íons cálcio (Ca⁺⁺) no citoplasma dos linfócitos T aumenta (Figura 3 – B). Este aumento faz com que estes íons Ca⁺⁺ se unam à calmodulina (Figura 3 – C), que por sua vez ativam a calcineurina fosfatase (Figura 3 – D). A calcineurina vai agir sobre uma subunidade de fator nuclear pré-existente de ativação das células T (NF-AT) causando a sua desfosforilação (Figura 3 – E). É somente esta forma desfosforilada de NF-AT que pode depois, atravessar do citoplasma para o núcleo (Figura 3 – F), o NF-AT forma um complexo com outra subunidade nuclear de NF-AT. Este novo complexo tem a capacidade de estimular a produção de alguns genes tais como a Interleucina IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e fator A de necrose tumoral. É neste momento que se inicia a transcrição do gene e uma reação imune acontece contra um antígeno estranho através da ativação e maturação das células tronco (Gupta, 2002) (Figura 3).

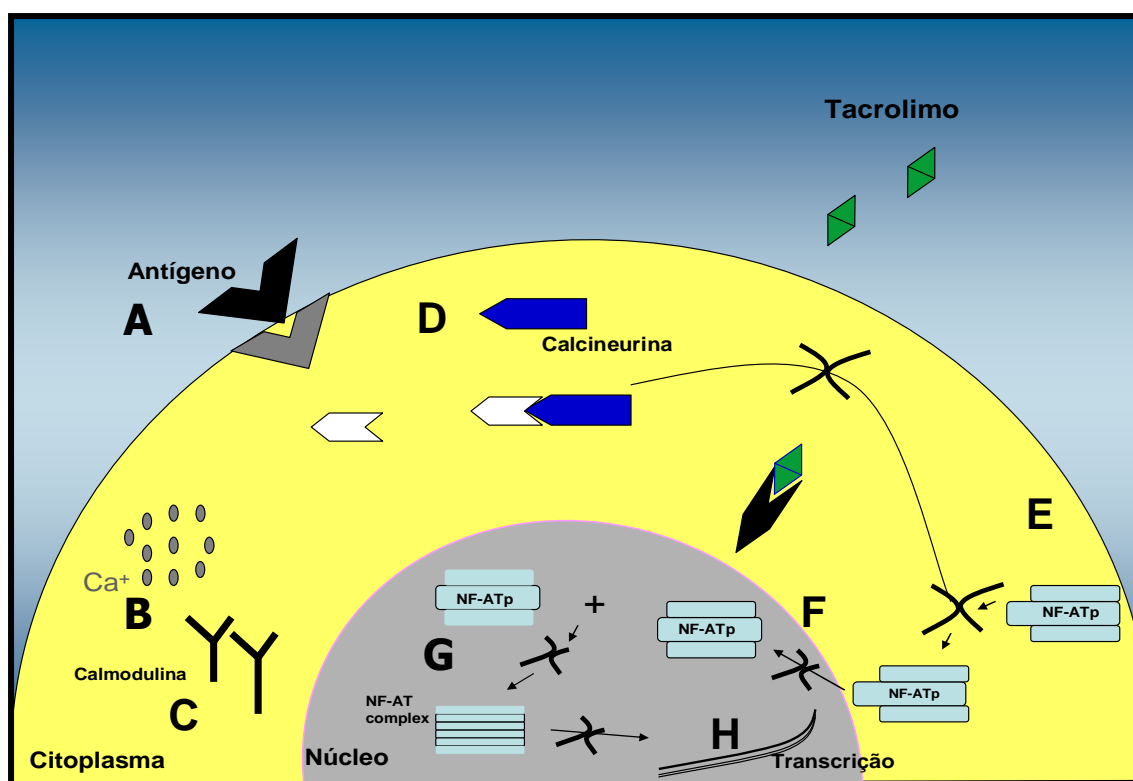


Figura 3 - Reação auto-imune de ativação de uma célula T CD8⁺ adaptado (Gupta, 2002). Um antígeno ativa a célula T CD8⁺ (A). Aumento dos níveis de íons cálcio no citoplasma (B), que ativa a calmodulina (C), que por sua vez vai se ligar à calcineurina fosfatase (D). A calcineurina fosfatase causa a desfosforilação do NF-ATp (E), que penetra dentro do núcleo da célula (F). O NF-ATp se liga a outro NF-ATp dentro do núcleo formando um novo complexo (G), ocorrendo a transcrição do gen (H).

A ação imunomodulatória do Tacrolimo ocorre porque a medicação vai agir sobre o caminho do sinal de transdução e vai inibir a transcrição do gen, o que significa dizer que o Tacrolimo é uma droga que consegue penetrar nas células T se unindo à imunofilina (Figura 4 – A e B), este complexo vai se ligar competitivamente e bloqueia a calmodulina (Figura 4 – C), o que causa um efeito inverso de não ativação da calcineurina fosfatase (Figura 4 – D) (por isso são comumente denominadas de medicação inibidora da calcineurina), que por não ter sido ativada fica incapacitada de realizar a desfosforilação do complexo NF-AT (Figura 4 – E) e, subsequentemente, inibe a entrada do NF-AT para dentro do núcleo suprimindo assim a transcrição do gen. No final deste processo vai ocorrer uma diminuição da receptividade (sensibilidade) das células T para os antígenos (REITAMO, 2001; GUPTA, 2002). (Figura 4)

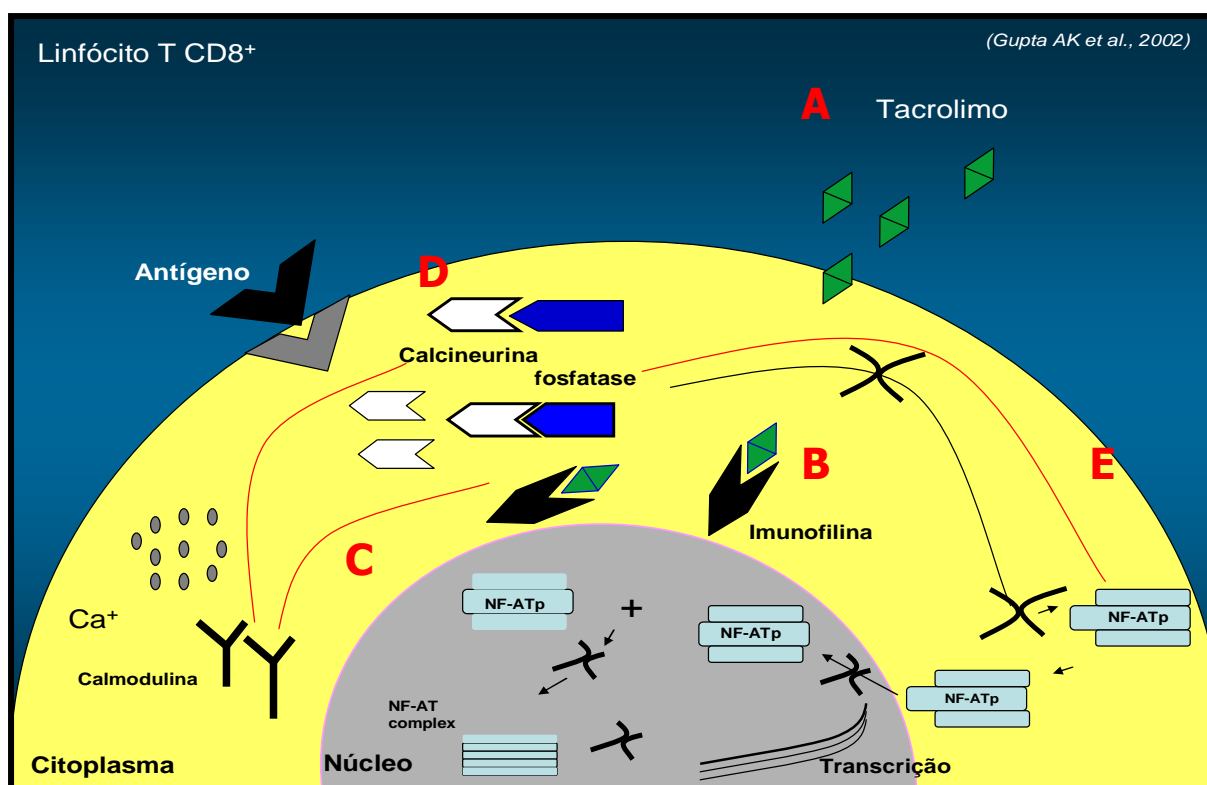


Figura 4 - Ação Imunomodulatória do Tacrolimo adaptada (Gupta, 2002). O Tacrolimo tem a capacidade de penetrar nas células T (A), se unindo à imunofilina (B), que por sua vez se liga à calmodulina (C) que perde a capacidade de ativar a calcineurina fosfatase (D), não fazendo a desfosforilação do NF-ATp.

O Tacrolimo atua também se unindo a receptores esteróides da superfície das células inibindo a adesão e a liberação de mediadores dos mastócitos e basófilos, diminui a molécula de adesão intercelular I (ICAM) e a expressão da selectina E lesional dos vasos sanguíneos e desregulação da expressão do receptor IL-8 e receptor I do fragmento cristalino da Ig-E (Fc ϵ RI) das células de Langherans (FLEISCHER, 1999; WOLLENBERG, 2001; GUPTA, 2002; RABANAL, 2007).

As células de Langherans são consideradas muito importantes na fisiopatologia de diversas doenças inflamatórias, inclusive do Líquen Plano e acredita-se que as características de sua ativação sejam bastante parecidas com a ativação das células T, em outras palavras, isso quer dizer que há uma dependência da calcineurina na ativação do Fc ϵ RI das células de Langherans. O tacrolimo atua causando uma desregulação da expressão do Fc ϵ RI com isso as células de Langherans e outras células dendríticas como as CD1a⁺ são seus importantes alvos (WOLLENBERG, 2001; GUPTA, 2002; RABANAL, 2007).

Nos estudos de Gupta (2002) foi demonstrado que a lesão de LPO apresenta aumento da expressão da proteína p53 comparada com o tecido normal (EBRAHIMI, 2007). O Tacrolimo causa um aumento do nível de p53, que é um gen envolvido no controle de células de crescimento estimulando a indução a apoptose e com isso inibindo a proliferação excessiva de células.

O Tacrolimo tópico tem mostrado atuar diminuindo o nível das citocinas mRNA do IL-1 α , IL-1 β , proteína inflamatória dos macrófagos 2 (MIP-2), que resultam na proliferação de células linfonodais. O Tacrolimo inibe a transcrição e a liberação de citocinas, como por exemplo, a IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α e adicionalmente, ele inibe a produção de citocinas T auxiliares 1 (Th1) e citocinas T auxiliares 2 (Th2) (FLEISCHER, 1999; GUPTA, 2002; SUGERMAN, 2002; RABANAL, 2007; SCULLY, 2008).

Aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) em dezembro de 2000 como tratamento seguro para dermatite atópica e efetivo para o LPO erosivo nas concentrações que podem variar de 0,03%, 0,1% e 0,3% na forma tópica por um curto período de tempo ou por um longo período de maneira intermitente, tanto para adultos quanto para crianças acima de dois anos de idade (LING, 2001; BECKER, 2006; LOZADA-NUR, 2006; DERMATONLINE, 2005; FDA, 2005; STANDER, 2005; BIGBY, 2006; RABANAL, 2007). Em fevereiro de 2005 o FDA informou em uma consulta de saúde pública, novas diretrizes para a prescrição do Tacrolimo (Protopic[®]), devido a estudos realizados em animais, alguns relatos de casos de seres humanos, do seu possível potencial carcinogênico, enfatizando, porém, que este risco não estava completamente estabelecido e que não era uma proibição, mas sim, uma recomendação quanto ao seu uso, advertindo que estudos por um longo período de tempo devem ser realizados (DERMATONLINE, 2005; FDA, 2005; STANDER, 2005; RABANAL, 2007).

A Sociedade Brasileira de Dermatologia informou em maio de 2005, que o principal motivo para que o FDA revisse o uso do Tacrolimo (Protopic[®]) era devido ao risco de câncer, principalmente linfoma, relatado em alguns trabalhos, mas que esta avaliação foi baseada em estudos clínicos com animais com altas doses da medicação administradas por via oral. Essas doses levaram a uma concentração plasmática trinta vezes maior do que as obtidas pelo seu uso tópico.

É de substancial importância relatar que a Agência Europeia para a Evolução dos Produtos Medicinais, não fez nenhuma mudança na qualificação e nem na aprovação para estes agentes tópicos e uma força tarefa da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia não sustenta o aviso de perigo quanto à associação do linfoma com altas doses na terapia sistêmica e que os casos relatados não são consistentes (DERMATONLINE, 2005; STANDER, 2005).

O tacrolimo é uma medicação bem tolerada pelo paciente, não irritante e age na redução da dor e clareando lesão após duas semanas de uso, sendo que os melhores resultados foram encontrados após o 1º mês de utilização (EDWARDS, 2002; MORRISON, 2002; ROZYCKI, 2002; LOZADA-NUR, 2006).

Apesar de alguns autores como Nars (2000), Bigby (2006) e Lozada-Nur (2006) relatarem uma possível ocorrência de câncer, especialmente linfoma, devido ao uso de tacrolimo sistêmico, até agora o que há é uma pequena ou nenhuma evidência de que estes efeitos colaterais possam se desenvolver. Vários estudos demonstraram que os riscos de ocorrerem efeitos colaterais mais graves, como o câncer, com o uso do tacrolimo é semelhante aos riscos para as outras modalidades convencionais de tratamento, como os corticosteróides, e que, também, não há evidências de ocorrer imunossupressão sistêmica com a sua utilização tópica (STANDER, 2005).

Outros autores relatam respostas favoráveis ao uso tópico de tacrolimo a 0,1% sendo administrado duas vezes ao dia por um período de quatro semanas, como sendo efetivo em todos os pacientes e tendo ainda ausência de recidivas por períodos de 3 a 12 meses (GUPTA, 2002; OLIVIER, 2002; LOZADA-NUR, 2006).

No trabalho de Gupta (2002) e Loeb (2005) não há relatos de interação medicamentosa entre tacrolimo e outras drogas, devido à mínima absorção sistêmica.

Os efeitos adversos no uso de Tacrolimo são suaves e transitórios, citados por alguns pacientes como: queimação, coceira ou ardência no local da aplicação (FLEISCHER, 1999; NARS, 2000; LING, 2001; DONOVAN, 2005), garganta seca pela manhã, sensação de formigamento na boca após a aplicação ou quando se alimentava sensação de alteração do paladar, náusea fraca e constipação, mas nada que não pudesse ser suportado pelos pacientes durante o

tratamento, sem que houvesse sua interrupção (NARS, 2000; FUCHS, 2002; KALIAKATSOU, 2002; ASSMAN, 2004; DONOVAN, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006; LOZADA-NUR, 2006; SHICHINOHE, 2006) e também há relatos também de pigmentação da mucosa no local da aplicação que desapareceu com a suspensão do uso da medicação (SHEN, 2004).

A utilização de tacrolimo em pacientes grávidas deve ser feita com muito cuidado, segundo estudos de Gupta (2002), já que não há estudos sobre o seu efeito nestas pacientes, sabe-se que ele atravessa a membrana placentária e é excretado pelo leite materno, por isso o seu uso só deve ser feito em grávidas se o potencial benefício para a mãe justificar o risco para o feto.

É descrito por Loeb (2005), que devido ao seu efeito imunossupressor deve ser evitado o seu uso em pacientes que apresentam infecções cutâneas ativas. Aumento do risco de ocorrer infecção por varicela-zoster e herpes simples foi observado em doentes tratados com Tacrolimo. A exposição aos raios ultravioletas (tipo A e B) das zonas tratadas deve ser evitada.

Vente et al. (1999) utilizou Tacrolimo 0,1% para o tratamento de seis pacientes com Líquen Plano erosivo de mucosa resistente aos tratamentos convencionais. Havia três pacientes com lesões na cavidade bucal somente, dois com LP exclusivamente na vulva e um paciente com LP tanto na vulva quanto na boca. Todos os casos de LPO erosivo foram provados histologicamente. Após quatro semanas de uso do tacrolimo tópico 0,1% aplicado duas vezes ao dia com um cotonete, a sua eficácia foi verificada em todos os pacientes, três tiveram resolução completa do LP erosivo de mucosa e os outros três tiveram uma melhora substancial e após a continuação do tratamento evoluíram para uma importante melhora ou desaparecimento completo da lesão. Nenhum efeito colateral foi descrito e três a oito semanas após o término do tratamento houve recidiva em cinco pacientes.

Morrison et al (2002) realizou estudos onde ele descreve seis pacientes que apresentavam Líquen Plano Oral (LPO) erosivo, com tempo de evolução da doença de 2 a 9 anos e que faziam tratamento convencional com potente corticosteróide tópico (predinisona), ciclosporina (enxaguatório bucal) e retinóicos tópicos, mas que não obtiveram uma boa resposta clínica ao tratamento.

Estes pacientes foram tratados com tacrolimo a 0,1% aplicados manualmente 2 a 3 vezes ao dia durante três meses e instruídos a não lavar a boca e nem se alimentar por uma hora após a aplicação e também deveriam evitar exposição excessiva ao sol. Foi utilizada uma tabela de classificação da severidade da doença, que antes do tratamento era de 3.8 e depois foi de 1.7, com todos os pacientes tendo tido uma melhora substancial.

Rozycki et al. (2002) fizeram um trabalho onde estudou 13 pacientes com LPO sintomático com o objetivo de determinar a efetividade do Tacrolimo tópico como terapia para o LPO sintomático. Os pacientes fizeram tratamento prévio com corticosteróides (tópico, sistêmico e intra lesional), hidroxicloroquina, isotretinoína e griseofulvina, mas não obtiveram resultados animadores. Ele utilizou tacrolimo tópico em várias concentrações e diferentes quantidades de aplicação ao dia (2 e 3 vezes/dia – 0,03%, 0,1% e 0,3%; 4 vezes/dia – 0,1%) encontrando o relato de diminuição da sintomatologia por onze pacientes e dois pacientes não responderam ao tratamento.

Alguns pacientes tiveram efeitos colaterais leves como queimação e garganta seca pela manhã e ocorreu recidivas após o término do tratamento, o que levou o autor à conclusão de que o Tacrolimo foi bastante eficaz no controle dos sintomas naqueles casos não responsivos aos tratamentos convencionais, mas que devido à amostra não pode se falar em cura definitiva (OLIVIER, 2002).

Outro trabalho que teve como objetivo provar a eficácia e a segurança do uso do Tacrolimo tópico foi o realizado por Kaliaktsou et al. em 2002, onde o fármaco foi manipulado em uma concentração de 0,1%. Uma pequena quantidade era fabricada a cada 3 a 4 semanas por não se saber a meia-vida da medicação. Os critérios de inclusão ao trabalho eram os pacientes com biópsia prévia de LPO erosivo refratário ou dependente à terapia com corticóides ou outros imunossupressores. Após a seleção de uma amostra com 19 pacientes, já na primeira semana de tratamento, houve uma melhora estatisticamente significativa dos sintomas da doença e após as 8 semanas de tratamento ocorreu uma diminuição em média de 73,3% da área da ulceração, citando ainda a ocorrência de efeitos colaterais em 35% dos indivíduos do estudo e que recidivas foram relatadas num período de 2 a 15 semanas após o término do tratamento em 13 pacientes.

Os estudos desenvolvidos por Kaliaktsou et al. (2002) e Chainani-WU et al. (2006) utilizaram uma Escala Análoga Visual (EAV) para descrever a severidade da dor, o Questionário de Dor de McGill para se avaliar a qualidade da dor e o Questionário do Perfil de Impacto de Saúde Bucal (OHIP 14) para medir o impacto negativo da doença sobre o bem estar geral da pessoa de uma maneira fiel segura e precisa.

Os resultados mostraram que o Tacrolimo a 0,1% é um tratamento seguro e eficaz para o tratamento do LPO erosivo resistente à terapia com corticóides ou outros imunossupressores, apesar da ocorrência de recidiva após o término do tratamento (KALIAKATSOU, 2002).

No intuito de se conseguir valorar de alguma maneira a evolução da doença, diversos estudos realizados para desenvolver um sistema para quantificar a severidade e a progressão da doença, para torná-la menos subjetiva foram desenvolvidos (PIBOONNIYOM, 2005; CHAINANI-WU, 2006; ESCUDIER, 2007).

Estudos a respeito da eficácia e da segurança na utilização tópica de Tacrolimus em lesões de LPO erosivo por um longo período de tempo foram realizados por Hodgson et al. em 2003. Os autores trataram 50 pacientes com LPO erosivo resistente ao tratamento com corticosteróides tópicos, utilizando Tacrolimo 0,1% aplicados duas vezes ao dia sobre as lesões sintomáticas da mucosa. A medicação foi aplicada por um período de tempo médio de 19,8 meses, que variou de dois a trinta e nove meses neste grupo de pacientes. Os resultados obtidos foram de 90% dos pacientes tiveram completa resolução das úlceras e erosões, 80% obtiveram resolução parcial e 6% não relatou nenhum benefício clínico. Os pacientes foram submetidos a exames sangue completo com avaliação da bioquímica renal, uréia, eletrólitos, controle da pressão arterial, glicemia e controle da pressão arterial antes, durante e depois do término do tratamento. Não foram encontradas aumento da frequência e da gravidade de infecção local ou sistêmica neste estudo.

Byrd et al. em 2004 realizaram um estudo onde foram acompanhados 37 pacientes com diagnóstico histopatológico de LPO ou evidência clínica de lesões erosivas ou eritematosas reticuladas, sintomas de dor, com irritação ou ambos. Foi prescrito e usado Tacrolimo tópico.

A medicação foi aplicada por um período em média de um ano e três meses. Tacrolimo foi eficaz e seguro em 89% dos pacientes com melhora dos sintomas e 84% relataram um clareamento das lesões. Efeitos colaterais foram notados em um terço dos pacientes como: irritação e queimação, mas apenas cinco suspenderam o seu uso, durante os doze meses de uso da medicação.

Shichinohe et al. (2006) relatam o caso de dois pacientes que apresentavam LPO erosivo que obtiveram uma resposta pobre ao tratamento com corticosteróides. Iniciou-se então o uso de Tacrolimo 0,1% duas vezes ao dia por um período de seis meses, tendo tido uma importante melhora do quadro clínico já entre as quarta e quinta semanas de uso. Não foram relatados efeitos colaterais e nem recidiva durante o tratamento.

Nos estudos realizados por Shichinohe (2006) e Bruce (2007), o tacrolimo não pode ainda ser considerado como um tratamento definitivo para o LPO erosivo porque há relatos de recidivas após a descontinuação do tratamento.

Lozada-Nur e Sroussi (2006) trataram dez pacientes onde sete tinham LPO e três lesões liquenóides oral (LLO) que foram diagnosticadas pelos achados clínicos e por biópsia de uma área clinicamente representativa. A presença de dor e/ou edema foram requisitos para participar do trabalho. Todos os pacientes foram instruídos para realizar uma boa higiene bucal e receberam previamente ao estudo, tratamento com fluconazol 100mg. Todas as medicações para o tratamento do LPO e LLO foram suspensas por um período de uma semana antes do início do trabalho. Foi administrado Tacrolimo a 0,1% três vezes ao dia e após duas semanas de tratamento todos os pacientes responderam bem quanto aos sinais clínicos da doença e de dor.

Efeitos colaterais foram pequenos e transitórios. Pacientes onde outras formas de tratamento falharam por apresentarem infecção por cândida durante o uso de corticosteróide, podem utilizar Tacrolimo 0,1% com resultados encorajadores, representando assim uma alternativa clara ao uso de corticosteróides no tratamento de LPO e LLO (LOZADA-NUR, 2006).

Nesse mesmo trabalho foi incluído um paciente com Hepatite-C positivo apresentando LPO erosivo no lábio inferior resistente ao tratamento com corticosteróides, foi tratado com Tacrolimo 0,1% e obteve uma rápida melhora dos

sintomas e continuou livre da doença por um período de acompanhamento de um ano após cessar o uso da medicação, o que nos evidencia a eficácia e a segurança na utilização de tacrolimo 0,1% (LOZADA-NUR, 2006).

Chaudhry et al. (2007) escreveram um editorial para o Journal of European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV) onde eles ao lerem o trabalho realizado Schichinohe em 2006, concordaram com o autor, sobre a eficácia do uso do Tacrolimo no tratamento do LPO, entretanto, enfatizam que os efeitos colaterais no tratamento por longos períodos de tempo continuam ainda desconhecidos. Vários estudos têm reportado o uso eficaz e seguro dos inibidores da calcineurina no tratamento do LPO, não se esquecendo de fazer um monitoramento de perto do paciente durante a sua aplicação.

Tavassol et al. (2008) realizou um trabalho onde examinou a expressão da Proteína Heat-shock 70 (HSP - 70) em biópsias de 11 LPO antes e depois do tratamento com Tacrolimus 0,1% tópico. Segundo alguns autores, o aumento desta proteína poderia estar relacionada com a patogênese da doença. Os resultados mostraram que houve um moderado aumento da expressão do HSP após o tratamento com Tacrolimo, o que não foi estatisticamente significativo, em contraste com trabalho de diversos outros autores. A conclusão de seu estudo foi de que o Tacrolimo não aumenta a expressão do HSP-70, que o envolvimento do HSP-70 na patogênese do LPO continua ainda pouco clara e que a expressão desta proteína no LPO poderia ser resultado da inflamação local, sem papel significativo na patogênese da doença.

Em um recente trabalho de pesquisa Radfar et al em 2008, chegaram à conclusão em um estudo de comparação entre o clobetasol 0,05% e o Tacrolimo 0,1% no tratamento de LPO por um período de seis semanas, que as duas medicações não apresentaram diferença nos resultados, e concluem dizendo que até a presente data, existem provas que indicam a eficiência do tacrolimo no tratamento do LPO. Por outro lado, no mesmo ano, CORROCHER et al. fizeram o mesmo estudo de comparação entre o Tacrolimo 0,1% e o clobetasol 0,05% e concluiu que o Tacrolimo era mais eficiente do que o clobetasol na diminuição dos sintomas da doença, porém ele ressalta a necessidade de realizar mais estudos, para confirmar a sua efetividade, antes de usá-lo na prática diária.

No presente trabalho, faremos uma avaliação do uso do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) no tratamento do LPO recalcitrante aos tratamentos com corticosteróides, sobre os aspectos clínicos, da sintomatologia dolorosa, bem como das características histopatológicas após o período de tratamento.

3 PROPOSIÇÃO

O estudo se propõe a:

a) Avaliar a eficácia do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) no tratamento do LPO em pacientes tratados anteriormente com corticosteróides que não responderam satisfatoriamente a essa medicação.

b) Avaliar a ação do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) sobre os aspectos clínicos da doença e a sintomatologia dolorosa.

c) Avaliar da ação do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) na regressão dos aspectos arquiteturais característicos do LPO.

MATERIAIS E MÉTODOS

O protocolo desta pesquisa foi submetido à avaliação e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Após aprovado pelo referido Comitê, todos os pacientes da amostra foram esclarecidos sobre os procedimentos a serem realizados, e, quando de acordo com os mesmos, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Só então, foi dado início à realização desta pesquisa.

Neste estudo foram biopsiados 26 pacientes provenientes do ambulatório do Serviço de Cirurgia Maxilofacial do Hospital Universitário e do ambulatório do Serviço Assistencial de Apoio ao Diagnóstico de Neoplasias (SAAD neo) da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), que apresentavam lesões leuco eritroplásica em cavidade bucal sugestivas de LPO com queixa de sintomatologia dolorosa. Pacientes que não apresentavam esse perfil foram excluídos do trabalho.

Foram selecionados 15 pacientes ($n = 15$), 11 do sexo feminino e 4 do sexo masculino (Tabela 1), com idade variando de 17 a 78 anos com média de 55 anos de idade (Tabela 2), que tiveram confirmação histopatológica de LPO.

Todos os pacientes foram tratados, previamente à confirmação histopatológica do LPO, com prednisolona 20mg por trinta dias e não tiveram melhora dos sinais e sintomas da doença.

Tabela 1 - Distribuição por gênero.

Gênero	Freqüência	%
F	11	73,3
M	4	26,7
Total	15	100,0

Tabela 2 - Distribuição por idade.

	N	Mínima	Máxima	Média	Desvio Padrão
Idade	15	17	78	55,00	15,852

As biópsias iniciais foram realizadas em ambiente hospitalar seguindo todas as normas universais de biossegurança, sob anestesia local com Cloridrato de Prilocaína com Felipressina a 0,03 UI/ml (Citocaína[®]), utilizando-se cabo de bisturi nº. 3 com uma lâmina nº. 15.

O local de coleta do espécime foi sempre na área periférica da lesão envolvendo as estrias de Wickham, com uma incisão em forma de elipse, medindo em torno de 10 mm no seu maior eixo, 5 mm no menor e 5 mm de profundidade. A ferida cirúrgica foi suturada com fio reabsorvível Vicryl[®] 3.0. O material colhido foi acondicionado em um frasco contendo formol 10% tamponado e encaminhado para análise histopatológica, a fim de confirmar o diagnóstico clínico preliminar de Líquen Plano (LP).

As amostras obtidas foram processadas em um laboratório de patologia, foram incluídas em parafina a 59 C^o, cortadas com a espessura de 3µ em um micrótomo e coradas com hematoxilina e eosina. A seguir as lâminas foram examinadas em toda sua extensão utilizando-se microscópio Karl Zeiss, em aumentos de 20X e 40X. A partir da análise histopatológica foram capturadas imagens de áreas significativas de cada amostra através de sistema de captura de imagem semi-automático AxioVision.

Para se chegar ao diagnóstico conclusivo de LP deveriam ser observadas em cada amostra biopsiada as seguintes características: ortoceratose e/ou paraceratose, cristas epiteliais em forma de “dentes de serra”, destruição da camada basal (degeneração hidrópica), presença de infiltrado inflamatório intenso disposto em faixa e ceratinócitos em degeneração no epitélio e áreas do tecido conjuntivo (Corpos de Colóides, Hialino ou de Civatte).

Os pacientes preencheram um formulário para a coleta de dados e anamnese constando de: nome, idade, sexo, raça, estado civil, profissão, endereço, identidade, telefone, queixa principal, história da doença atual, história médica pregressa, história oral atual, história familiar de saúde e histórico social (Anexo C).

Foi realizado exame físico intra-bucal para verificar a condição dentária, de higiene, o aspecto, tamanho e cor da lesão, sintomatologia relacionada à área afetada, além de um exame extra-bucal para verificar a presença da doença em outras regiões e palpação da cadeia linfática da cabeça e do pescoço.

Os pacientes fizeram uma auto-avaliação psicológica para se verificar o nível de estresse e preencheram uma Escala Visual de Dor utilizada no Centro Cirúrgico do Hospital Universitário da UFJF (Figura 5) antes do início do estudo.



Figura 5 - Escala Visual de Dor utilizada no centro cirúrgico do Hospital Universitário da UFJF.

Todos os pacientes já haviam realizado tratamento prévio com predinisona 20 mg duas vezes ao dia, por pelo menos trinta dias, não obtendo uma resposta clínica satisfatória ou apresentando recidiva da lesão após a descontinuação do uso do medicamento.

As medicações usadas para o tratamento do LPO foram suspensas 1 semana antes de iniciar o tratamento por nós instituído.

Cada paciente, então, iniciou o tratamento proposto por este estudo com o Tacrolimo a 0,1% (Protopic[®]) (Figura 6) por um período de dois meses, fazendo o uso tópico da pomada duas vezes ao dia. Foram instruídos a secarem o local da aplicação com uma gaze seca estéril, a aplicar uma fina camada sobre a lesão utilizando um cotonete e a não se alimentarem por um período de uma hora após a aplicação.



Figura 6 - Apresentação comercial do Tacrolimo 0,1%.

Durante o período de tratamento, os pacientes foram reavaliados semanalmente, observando-se o aspecto clínico da lesão, os sintomas subjetivos relativos à doença e a ocorrência de efeitos colaterais.

Após o término do prazo de tratamento todos os pacientes preencheram novamente a Escala Visual de Dor para avaliarmos qual o grau da severidade da dor ao final do tratamento. Foram, então, submetidos a uma segunda biópsia, seguindo as mesmas rotinas de coleta, processamento e diagnóstico da biópsia inicial, para avaliar a ação do medicamento em relação à regressão dos aspectos histopatológicos característicos do LPO e se a sintomatologia dolorosa e o aspecto clínico final eram condizentes com a avaliação do paciente.

O sítio de coleta desta biópsia foi ao lado do local onde foi feita a primeira coleta seguindo como referência a cicatriz da primeira cirurgia.

As amostras finais foram processadas novamente no mesmo Laboratório de Patologia e encaminhadas ao mesmo profissional para análise.

Com o intuito de se conseguir quantificar o potencial de ação do Tacrolimo em relação à regressão das características histopatológicas da doença, realizou-se uma análise semi-quantitativa para avaliar esse grau de regressão. Essa análise foi feita utilizando-se um escore de 0 a 3, classificando cada um dos segmentos escolhidos, como demonstrado no quadro abaixo (Quadro 3). Essa análise semi-quantitativa foi realizada por dois observadores diferentes.

Regressão dos Aspectos Arquiteturais (RAA)	Escore
Regressão ausente	Ø
Regressão leve	1
Regressão moderada	2
Regressão acentuada	3

Quadro 1 - Escore de Regressão dos Aspectos Arquiteturais (RAA).

As variáveis qualitativas foram representadas por frequências relativas (%) e as quantitativas por médias e desvio padrão.

A avaliação estatística para dados qualitativos foi o Teste de Mc Neman e para os dados quantitativos, o Teste T – pareado (ou Wilcoxon caso as variáveis não satisfaçam às condições de normalidade).

4 RESULTADOS

O sítio de localização mais freqüente foi na mucosa jugal com 13 pacientes, sendo que desses 3 apresentavam também na língua e 1 também no lábio. Apenas 2 pacientes apresentavam lesões de LPO somente na língua (Tabela 3).

Tabela 3 - Sítios de Localização.

	Freqüência	%
Língua	2	13,3
Mucosa Jugal	9	60,0
Mucosa Jugal e Lábio	1	6,7
Mucosa Jugal e Língua	3	20,0
Total	15	100,0

Todos os pacientes apresentavam os sintomas da doença com pelo menos 1 ano de evolução. A queixa principal mais freqüente era de ardência no local da lesão em 10 pacientes, sendo que 3 pacientes apresentavam concomitantemente queixa de ardência e de dor, 2 pacientes relatavam além de ardência também queimação e apenas 1 paciente sentia ardência, queimação e dor ao mesmo tempo. Já 3 pacientes queixavam-se somente de dor e 2 somente de queimação na área afetada (Tabela 4).

Tabela 4 – Queixa principal.

Queixa principal	Freqüência	%
Ardência	4	26,7
Ardência e Dor	3	20,0
Ardência e Queimação	2	13,3
Ardência, Queimação e Dor	1	6,7
Dor	3	20,0
Queimação	2	13,3
Total	15	100,0

A doença sistêmica predominante nos indivíduos do estudo foi a hipertensão arterial com 6 pacientes, 1 paciente relatou ter hipertensão arterial, reumatismo e diabetes, 1 paciente relatou ter reumatismo e 1 paciente relatou ter cefaléia crônica e já ter tido um carcinoma de lábio inferior. Os outros 6 pacientes não relataram apresentar alguma doença sistêmica (Gráfico 1).

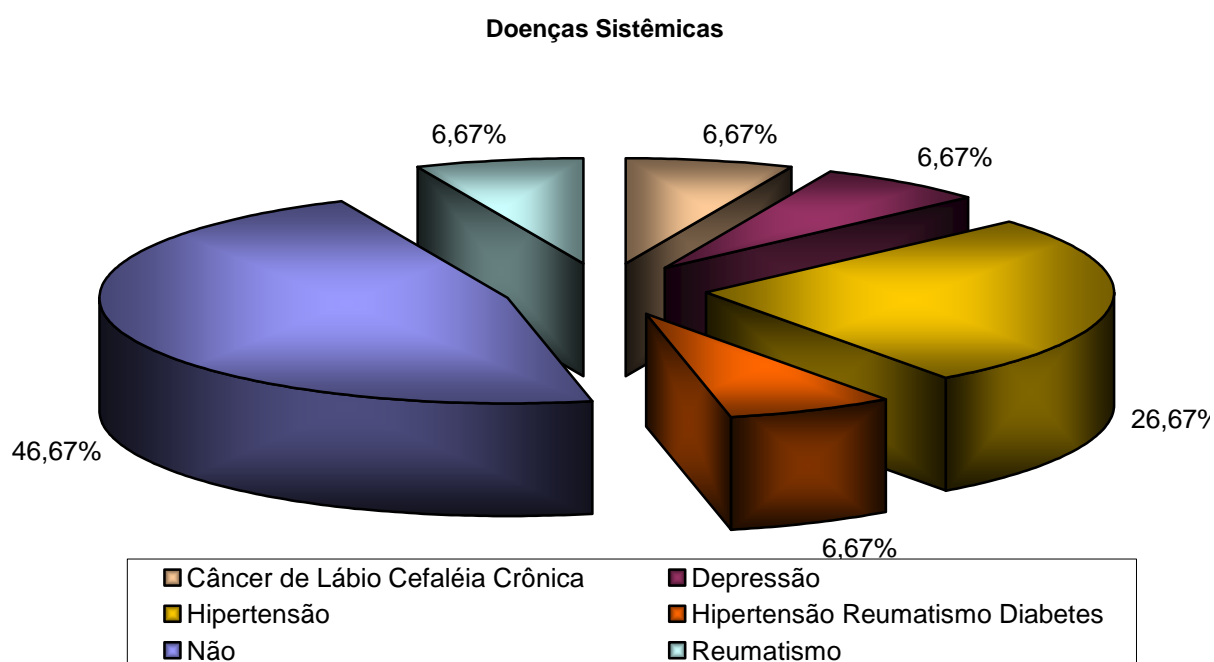


Gráfico 1 - Doenças Sistêmicas.

Análise Psicológica

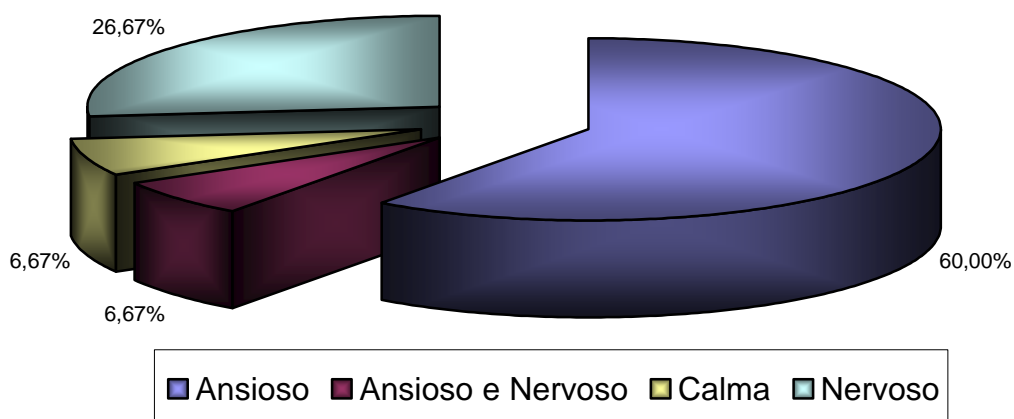


Gráfico 2 - Análise Psicológica.

Foi pedido para que todos os pacientes, como forma de medir o nível de estresse, se auto denominassem como uma pessoa calma, ansiosa ou nervosa. Somente 1 paciente (6,67%) se auto denominou como calma, 9 pacientes (60,0%) se auto definiram como ansiosos, 4 pacientes (26,67%) se definiram como nervosos e 1 paciente (6,67%) relatou ser tanto nervosa quanto ansiosa (Gráfico 2)

Todos os participantes deste estudo ou já haviam sido tratados com corticosteróide (Prednisona) antes da confirmação da doença ou fizeram este tratamento após a confirmação histopatológica da presença do LPO, mas não obtiveram nenhuma resposta clínica relevante, e isso foi feito antes de se iniciar o tratamento proposto com Tacrolimo 0,1% (Protopic®).

A presença de alguma sintomatologia dolorosa ou desconforto, com variáveis graus de severidade, era relatado por todos os pacientes, indicando uma piora significativa da qualidade de vida, com dificuldades para se alimentarem, dor durante a higienização bucal, perda do prazer em consumir alguns determinados alimentos.

Foi preenchida por cada paciente, uma Escala Visual de Dor (EVD) antes do início do tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), que teve como resultado uma variação mínima de 4 e máxima de 9 com média de 6,3 (Tabela 6).

Uma análise mais profunda dos resultados da EVD de cada paciente mostra que os graus de severidade dos sintomas da doença eram muito altos. Observou-se 7 pacientes (46,6%) com sintomatologia dolorosa severa e 8 pacientes com sintomatologia dolorosa moderada (Quadro 2).

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
EVD a	9	5	9	8	8	6	5	7	5	4	4	5	8	7	5

Quadro 2 Escala Visual de Dor antes do início do tratamento (EVD a), para cada paciente.

Os pacientes iniciaram o uso do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) 2 vezes ao dia seguindo a posologia e as recomendações indicadas na metodologia.

No retorno após a primeira semana do início do tratamento houve relatos de alguns efeitos colaterais. Foram descritos 2 pacientes (13,3%) com xerostomia, 1 paciente (6,7%) reclamou de xerostomia e modificação do paladar, 1 paciente (6,7%) relatou ardência no local da aplicação, 1 paciente (6,7%) apresentou a queixa de xerostomia e ardência e 1 paciente (6,7%) relatou apenas modificação do paladar (Tabela 5).

Nenhum dos indivíduos que sentiram algum efeito colateral necessitou interromper o tratamento, já que todos estes sintomas adversos foram leves e transitórios, desaparecendo completamente no retorno da segunda semana de tratamento. Os outros 9 pacientes, durante todo o período do estudo não relataram nenhum tipo de efeito colateral (Tabela 5).

Na primeira consulta de avaliação clínica, após uma semana do início do tratamento, 6 pacientes (40,0%) relataram que apesar de haver sintomatologia, ela havia diminuído, 5 pacientes (33,3%) notaram alguma diferença mas não souberam precisar direito qual e 4 pacientes (26,64%) não notaram nenhuma alteração. A análise clínica das lesões não mostrou nenhuma alteração.

Já, entre a 4^a e 5^a semanas de tratamento foi alcançado o pico máximo de melhora, onde 12 pacientes (79,92%) relataram não estar sentindo nenhum tipo de dor ou essa dor era quase imperceptível. O exame clínico desses pacientes mostrou também uma melhora bastante importante, onde as lesões ou haviam desaparecido por completo ou estavam quase imperceptíveis. Encontramos em 2 pacientes apesar de continuarem a relatar uma pequena melhora dos sintomas, apresentavam as lesões mais claras, e em 1 paciente os sintomas não se modificaram e não houve modificação do aspecto clínico.

Tabela 5 - Efeitos Colaterais

Efeitos Colaterais	Freqüência	%
Ardência	1	6,7
Ardência e Xerostomia	1	6,7
Xerostomia	2	13,3
Modificação do Paladar e Xerostomia	1	6,7
Modificação do Paladar	1	6,7
Não	9	60,0
Total	15	100,0

No final das oito semanas do estudo, uma nova EVD foi preenchida, apresentando uma variação mínima de 0 e máxima 4 com média de 1,1 (Tabela 6).

Tabela 6 - Escala Visual de Dor antes (EVD a) e Escala Visual de Dor depois (EVD d).

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão	P
EVD antes	15	4	9	6,30	1,730	,001
EVD depois	15	0	4	1,10	1,352	

Ao avaliar as EVD antes (EVD a) e a EVD depois (EVD d) do tratamento, pode se observar que ocorreu uma diferença significativa entre as duas escalas, de 6,3 para 1,1. Foram encontrado 12 pacientes (79,92%) apresentando sintomatologia dolorosa inexistente ou de grau leve, 1 paciente (6,67%) que antes apresentava dor moderada passou para dor leve e em 2 pacientes (13,34%) os sintomas ficaram inalterados (Quadro 3).

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
EVD a	9	5	9	8	8/7	6	5	7	5	4	4	5	8	7	5
EVD d	0	1	0	0	0/1	1	0/1	1	4	2	0	4	0/1	2	0

Quadro 3 - Distribuição da EVD a e EVD d, para cada paciente.

Esses resultados demonstram a eficácia e a segurança da utilização do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), no tratamento do LPO recalcitrante, apresentando uma ação rápida do controle dos sintomas subjetivos com uma baixa ocorrência de efeitos colaterais.

A análise estatística dos dados indica que o tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), é estatisticamente confiável com $P = 0,001$ (Tabela 6).

A comparação entre a biópsia realizada ao final do tratamento com a biópsia inicial, exibiu em relação à regressão dos aspectos arquiteturais (RAA) do LPO, através de uma análise semi-quantitativa, observou-se: a) 11 pacientes (73,37%) apresentaram escore de RAA de 3, b) um paciente com escore de RAA de 2, c) um paciente com escore de RAA de 1 e d) 2 pacientes com escore de RAA de \emptyset (Gráfico 3 e Quadro 4).

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Escore RAA	3	3	3	3	3	3	3	3	1	0	3	0	3	2	3

Quadro 4 – Escore da regressão dos aspectos arquiteturais (RAA) averiguado para cada paciente.

Escore RAA

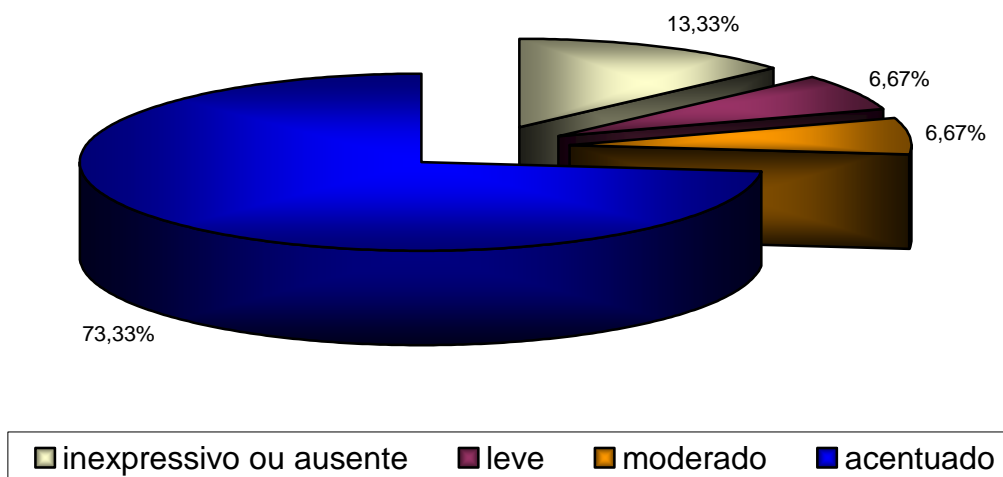


Gráfico 3 - Escore da regressão das características arquiteturais (RAA) do LPO.

Quanto à avaliação do aspecto clínico final das lesões (Gráfico 4), observou-se que: a) todos os 12 pacientes (80,04%) que obtiveram escore RAA de 2 ou 3 apresentaram uma diminuição quase total ou o desaparecimento completo da lesão e com sintomatologia inexistente ou leve (Figura 7, 8, 9,10, 11, 12, 13, 14); b) um paciente (6,67%) com escore de RAA de 1 apresentou a lesão mais clara e teve uma melhora substancial da sintomatologia dolorosa e c) dois pacientes (13,33%) que receberam o escore de RAA de 0, desses, um apresentava a lesão mais clara, mas com a mesma sintomatologia dolorosa e o outro não teve nenhuma alteração clínica e nem da dor (Figura 15, 16, 17,18).

Aspecto Clínico Final

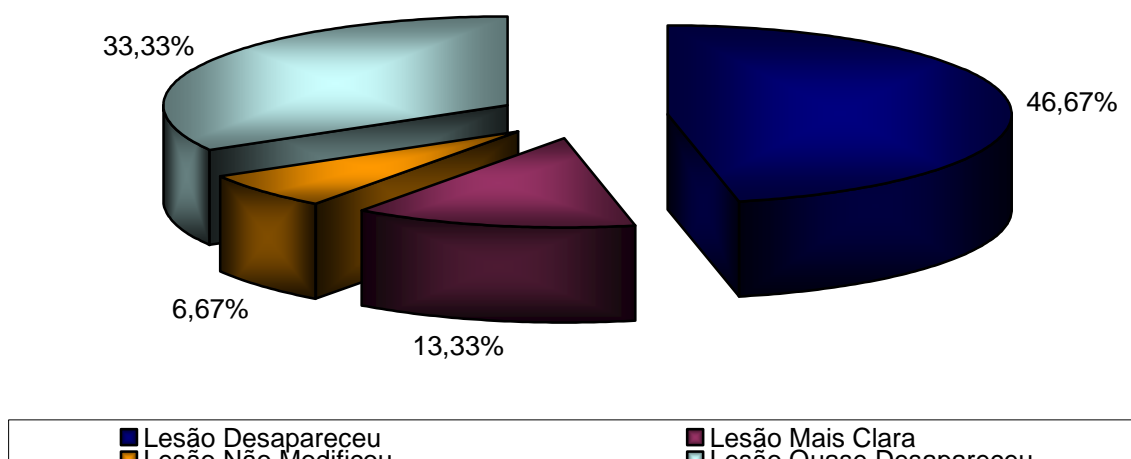


Gráfico 4 - Análise do aspecto clínico final das lesões.

Até a presente data, com 5 meses de evolução, dos 12 pacientes que apresentaram clinicamente as lesões parcialmente ou totalmente desaparecidas, dois deles apresentaram recidiva da doença, sendo que um exibiu uma nova lesão de tamanho reduzido, porém assintomática que foi tratada com a ressecção cirúrgica total da lesão. A peça cirúrgica foi encaminhada para análise histopatológica e teve o diagnóstico firmado de LPO.

O outro paciente que apresentou recidiva da doença com queixa de sintomatologia dolorosa, estava em tratamento odontológico e foi instruída a trocar todas as restaurações em amálgama e que retornasse ao final do tratamento para uma nova avaliação.



Figura 7 - Lesão de LPO erosivo em mucosa jugal. Observa-se lesão leuco-eritroplásica ulcerada com estrias de Wickham em sua periferia características do LP.

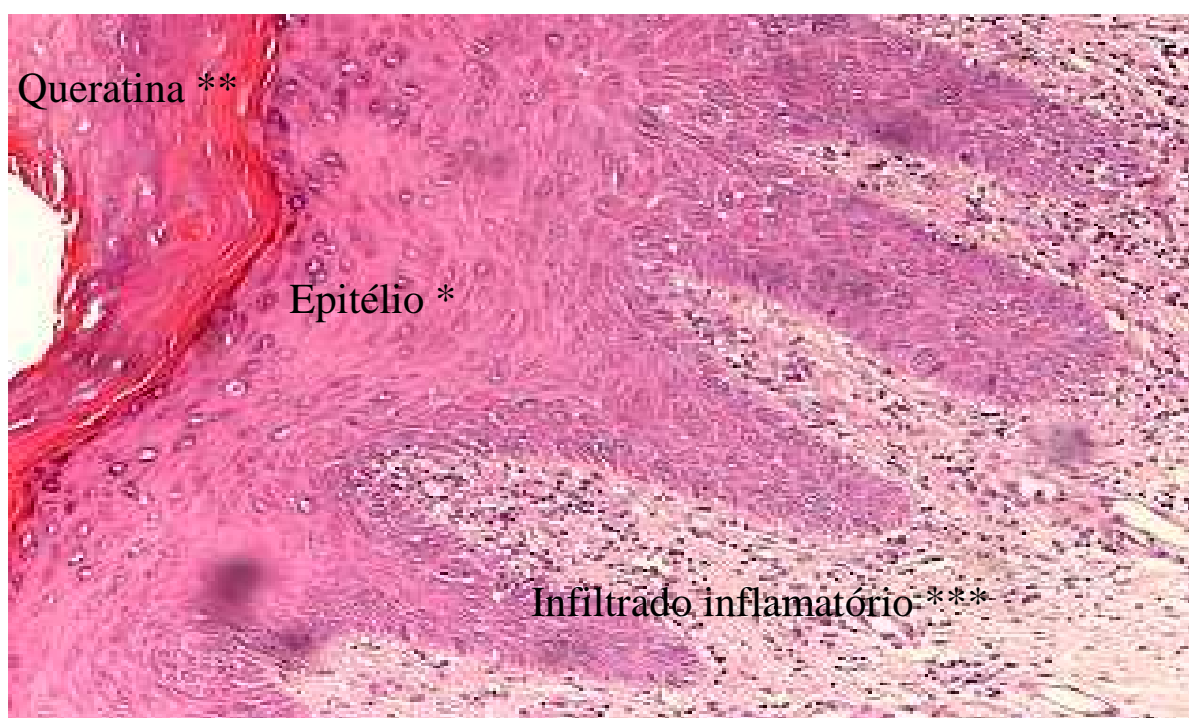


Figura 8 - Aspecto histopatológico característico de LPO, onde se observa o epitélio em dentes de serrate (*), hiperqueratose, degeneração hidrópica da camada basal (**), acantose e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico disposto em faixa no conjuntivo (***). Aumento de 40X.



Figura 9 – Paciente após o tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic®) apresentando mucosa jugal sadia.

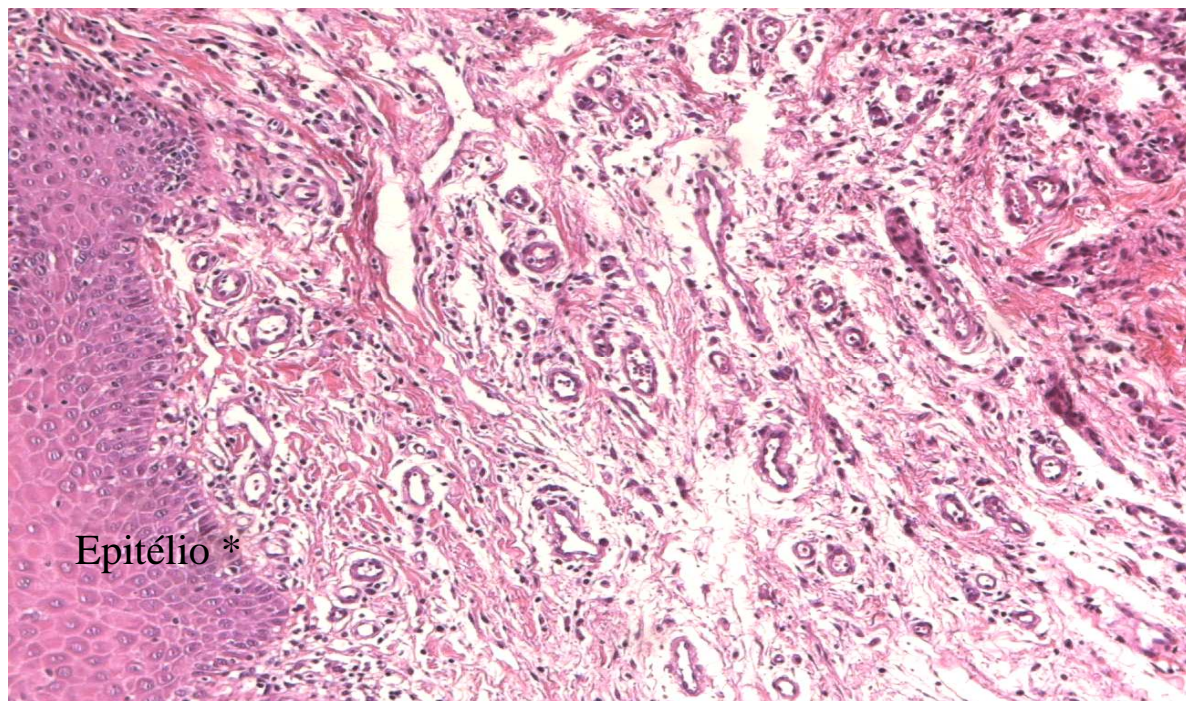


Figura 10 - Aspecto histopatológico após o tratamento mostrando regeneração das características arquiteturais do epitélio (*) e ausência quase total do infiltrado inflamatório. Aumento de 40X.



Figura 11 - Lesão de LPO erosivo localizada em mucosa jugal, apresentando uma úlcera central com áreas brancacentas localizadas em sua periferia, com tempo de evolução de 18 meses.

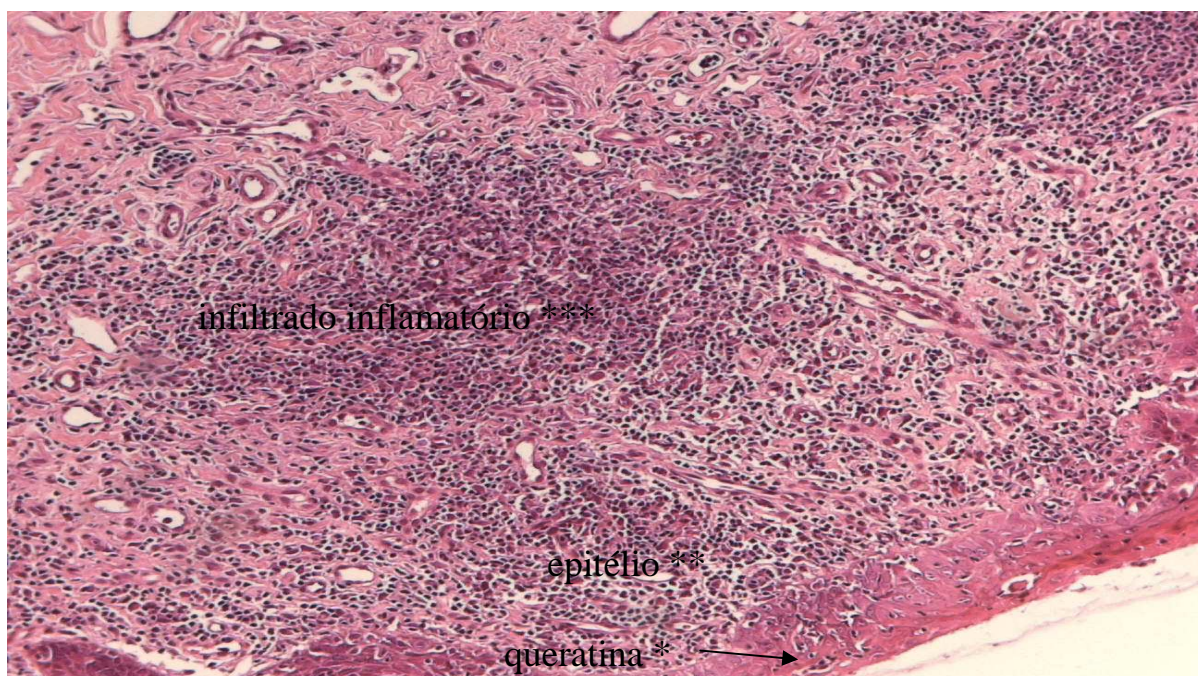


Figura 12 - Aspecto histológico do LPO mostrando hiperqueratose (*), degeneração hidrópica da camada basal (**) e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico (***). Aumento de 40X.



Figura 13 – Desaparecimento total da lesão após o tratamento com Tacrolimo 0,1% (Protopic) mostrando a mucosa com aspecto sadio.



Figura 14 - Aspecto histopatológico exibindo regeneração do epitélio (*). Não se observa acantose, queratina e camada basal em dentes de serrate, ausência quase total de infiltrado inflamatório (**). Aumento de 40X.



Figura 15 – Lesão de LPO erosivo de coloração leuco-eritroplásica, limites definidos, ulcerada, apresentando na periferia da úlcera estrias de Wickham, localizada na mucosa jugal.

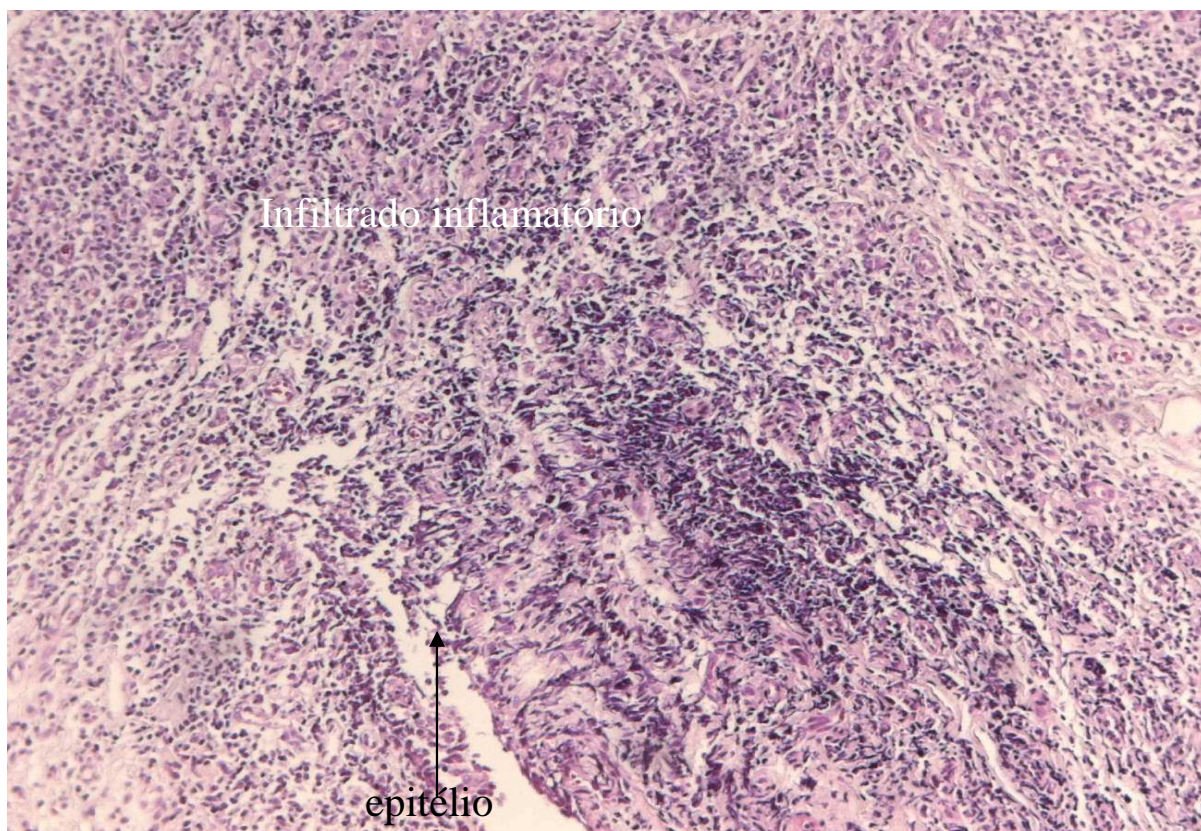


Figura 16 – Aspecto característico de LPO observa-se hiperqueratose, degeneração hidrópica da camada basal e infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico disposto em faixa. Aumento de 40X.



Figura 17 – Aspecto clínico da lesão de LPO erosivo após o tratamento, mostrando que não ocorreu nenhuma alteração clínica.

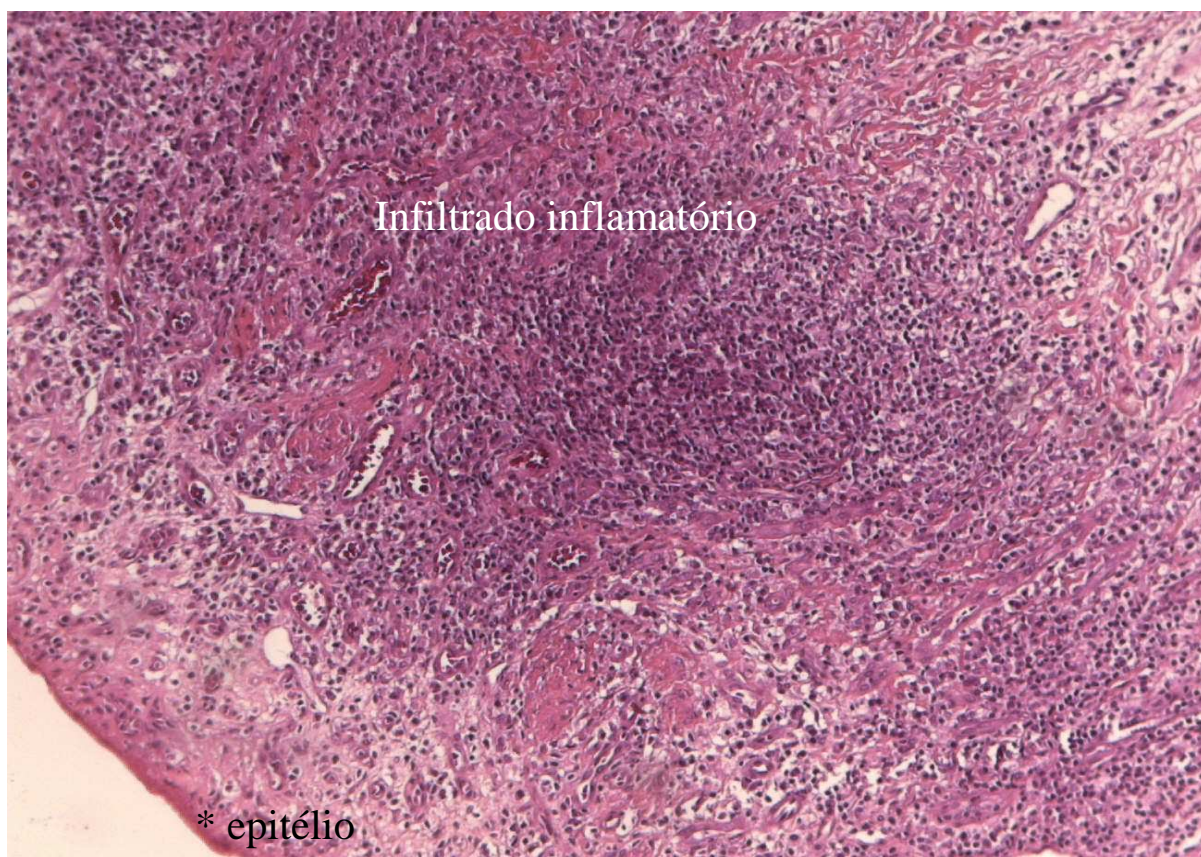


Figura 18 – Aspecto histopatológico da LPO após o término do tratamento observa-se que as características microscópicas da doença não se modificaram. Aumento de 40X.

5 DISCUSSÃO

O LPO é uma doença, que tem um curso crônico, de natureza inflamatória, que pode ocorrer tanto em mucosas quanto na pele (VENTE, 1999; EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; SOUZA, 2005; BECKER, 2006; LOZADA-NUR, 2006; TORTI, 2007). O seu estudo é assunto de interesse para muitos pesquisadores há anos e ainda hoje é motivo de muitas pesquisas (JOHNSON, 2008).

A sua relevância está na dificuldade de se estabelecer com exatidão o fator etiológico (SUGERMAN, 1999; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ARAYA, 2004; MEYER, 2005; BURKHART, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007), a provável associação da sua presença com diversas doenças sistêmicas como o diabetes, hipertensão arterial, doença renal crônica e hepatite C (SUGERMAN, 1996; EISEN, 2002; GANDOLFO, 2004; CUNHA, 2005; DONOVAN, 2005; MEYER, 2005; BURKHART, 2006; TORTI, 2007), o seu provável potencial de malignização (SILVERMAN, 2000; EDWARDS, 2002; BECKER, 2006) e, além disso, é uma doença de interesse multidisciplinar tanto para a odontologia quanto para a dermatologia, já que até 50% dos pacientes com LPO podem apresentar posteriormente a doença na pele (VENTE, 1999; LING, 2001; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; GUPTA, 2002; SILVA, 2004; ASHCROFT, 2005; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007).

Segundo a literatura, a prevalência do LPO é alta podendo variar de 0,5% a 2,5% da população mundial (BECKER, 2006; BRUCE, 2007; TORTI, 2007), porém existem outros estudos que demonstram maior prevalência da doença variando de 0,1% a 4% da população mundial (LODI, 2005; JOHNSON, 2008).

Ocorre preferencialmente em pacientes do gênero feminino na proporção de 2:1 (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA e ROSA, 2005; TORTI, 2007). Entretanto, o trabalho de Cerero-Lapiedra em 2008 citou que a preferência pelo gênero feminino é três vezes maior que no masculino, em concordância com a amostra selecionada em

neste estudo, que foi de 15 indivíduos, desses, 11 indivíduos eram do gênero feminino e quatro do gênero masculino.

Nos trabalhos de Castro (2005), Souza et al. (2005) e de Souza e Rosa (2005), esta maior predisposição para o gênero feminino poderia estar relacionada a maior suscetibilidade da mulher ao estresse emocional, mas que não há dados científicos concretos para se afirmar isto.

O LPO é citado como uma doença que acomete pessoas adultas, podendo ocorrer, raramente, em crianças (TORTI, 2007). A amostra selecionada em neste estudo é composta exclusivamente por adultos, concordando com a literatura.

A representatividade da amostra desta pesquisa foi concordante com diversos trabalhos científicos (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; CASTRO, 2005; SOUZA, 2005; SOUZA e ROSA, 2005), visto que a frequência de ocorrência do LPO é citada ser entre a 4ª e 5ª décadas de vida (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004), foi encontrado em neste estudo a idade dos pacientes variando de 17 anos e 78 anos, com média de 55 anos de idade.

A mucosa jugal foi o sítio de ocorrência mais freqüente, encontrado em nove pacientes (60%), seguido por três pacientes (20%) que apresentavam a lesão tanto na mucosa jugal quanto na língua, em dois pacientes (13,3%) acometeu apenas a língua e por fim em um paciente (6,7%) foi encontrado na mucosa jugal e no lábio. Esses dados estão em concordância com vários trabalhos científicos da literatura mundial, como os estudos de Rozycki et al. (2002), Seoane et al. (2004), Castro (2005) e Carrión et al. (2008). Porém nos estudos realizados por Morrison em 2002 e Al-Hashimi et al. em 2007, divergindo dos autores acima citados e dos achados nesta pesquisa, relatam que a área de maior ocorrência do LPO erosivo é a mucosa gengival.

A maioria das apresentações clínicas do LPO são as formas típicas, que normalmente por serem assintomáticas, não requerem nenhuma forma de tratamento (VENTE, 1999; EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; SILVA, 2004; SEOANE, 2004; CASTRO, 2005; JOHNSON, 2008).

Os objetos de pesquisa deste trabalho foram as lesões de LPO que apresentavam algum tipo de sintomatologia dolorosa ou algum tipo de desconforto para o paciente. Estas lesões, segundo Edwards (2002), Seoane et al. (2004), Silva et al. (2004) e Velásquez et al (2006), são denominadas de lesões atípicas, que normalmente estão associadas com áreas cruentas, presença de sintomatologia dolorosa como ardência, dor aguda ou queimação, o que conduz a uma queda na qualidade de vida dos pacientes (SOUZA e ROSA, 2005; VELÁSQUEZ, 2006). Frequentemente refratárias aos tratamentos convencionais em pelo menos 35% dos casos, essas lesões apresentam maior possibilidade de sofrer transformação maligna. Podem se apresentar nas formas: erosiva, atrófica e bolhosa (EDWARDS, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; TORTI, 2007; JOHNSON, 2008).

Existem diversas lesões brancas que ocorrem na cavidade bucal, por isso existe necessidade de se conhecer as características clínicas de cada uma para diferenciá-las do LPO. Alguns autores como Edwards em 2002 e Bascones-Illundain et al. em 2006 incluíram o carcinoma de células escamosas, lupos eritematoso discóide, candidíase crônica, penfigóide membranoso benigno de mucosa, pênfigo vulgar, lesões causadas por mordidas nas bochechas, reações liquenóides causadas por drogas ou por contato com o amálgama dental, doença hospedeiro vs enxerto (GVHD), eritema multiforme e leucoplasia como diagnóstico diferencial para o LPO.

O diagnóstico do LPO pode ser feito apenas com um exame clínico, quando são observadas suas características patognomônicas, que são as linhas brancacentas que se entrelaçam sobre a mucosa eritroplásica formando um aspecto de rede, chamadas de Estrias de Wickham, quase sempre dispostas bilateralmente (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006; SCULLY, 2008; AL-HASHIMI, 2007). Estas lesões podem estar associadas a úlceras muito dolorosas, que se posicionam normalmente na região central da lesão, circundada pelas Estrias de Wickham que se irradia para a sua periferia (VENTE, 1999; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ROZYCKI, 2002; CASTRO, 2005; SOUZA & ROSA, 2005; BECKER, 2006; BRUCE, 2007).

Na avaliação de Castro em 2005, Al-Hashimi et al. em 2007 e Carrión em 2008 o diagnóstico de LPO não deveria ser feito apenas com o exame clínico da lesão, mas, sim, seria importante realizar uma biópsia para avaliação

histopatológica, e assim, diferenciá-la de outras doenças como as neoplasias malignas, outras lesões crônicas brancas e as displasias liquenóides. Nesse contexto, tendo esses trabalhos como referência, foi determinado na metodologia desta pesquisa como critério de inclusão que todos os indivíduos, deveriam ser submetidos a uma biópsia inicial para uma análise histopatológica confirmando a presença do LPO.

As biópsias foram realizadas sempre se tomando como referência as áreas onde não havia ulcerações, mas que apresentassem as Estrias de Wickham, seguindo o trabalho de Bascones-Ilundain et al. em 2006.

Utilizou-se como critério para a confirmação do resultado histopatológico de LPO as seguintes visualizações como: orto e/ou paraceratose, cristas epiteliais em forma de “dentes de serra”, destruição da camada basal (degeneração hidrópica), presença de infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário e ceratinócitos em degeneração no epitélio e em áreas do tecido conjuntivo (Corpos de Colóides, Hialino ou de Civatte), seguindo em consonância com os diversos trabalhos existentes na literatura (WOLLENBERG, 2001; EDWARDS, 2002; MORRISON, 2002; OLIVIER, 2002; NAVAS-ALFARO, 2003; ARAYA, 2004; SILVA, 2004; CASTRO, 2005; DONOVAN, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; BECKER, 2006; RABANAL, 2007).

Todos os pacientes incluídos nesta pesquisa apresentavam algum tipo de sintomatologia dolorosa com diferentes graus de severidade. A principal queixa relatada foi de ardência em quatro pacientes (26,7%), de dor em três pacientes (20,0%), de ardência e dor foi relatada concomitantemente por três pacientes (20,0%), queixa somente de queimação foi relatada por dois pacientes (13,3%), de ardência e queimação juntas por dois pacientes (13,3%) e os três sintomas juntos, ardência, dor e queimação, por apenas um paciente (6,7%), esses dados estão em concordância com os trabalhos de Souza & Rosa (2005) e Velásquez et al. (2006). Já os trabalhos realizados por Vente et al. em 1999, Rozycki et al. em 2002 e Bruce em 2007, além desses sintomas, outros também foram citados, como: irritação da mucosa, dificuldades na fala e para se alimentar. Todos esses sintomas determinavam uma queda importante da qualidade de vida dos pacientes.

O fator etiológico mais importante no desencadeamento do LPO pode estar relacionado com alto nível de estresse (DONOVAN, 2005; LOEB, 2005;

LOZADA-NUR, 2006; SHICHINOHE, 2006), isso se deve porque a doença pode apresentar períodos de remissão e de exacerbação que coincide com situações de perturbação emocional, estafa, ansiedade ou qualquer outra forma de tensão mental (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ARAYA, 2004; CASTRO, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; ERKEK, 2007), a relação entre o estresse emocional e o LPO, apesar de parecer forte, não tem base científica segundo os estudos elaborados por Araya (2004) e Castro (2005).

Entretanto, acredita-se que o LPO tenha provavelmente uma natureza multifatorial (BECKER, 2006; CARRIÓN, 2008) e que pode ser induzida, além do fator emocional e da ansiedade, por drogas (anti-hipertensivos e antiinflamatórios não hormonais) ou reação de contato com o amálgama dental, candidíase oral, doenças sistêmicas como a hepatite C, diabetes, tabagismo, traumatismo durante tratamento odontológico, exposição crônica ao sol, má higiene bucal e radioterapia, mas frequentemente é de natureza idiopática (SUGERMAN, 1999; EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; ARAYA, 2004; MEYER, 2005; BURKHART, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007).

O LPO é considerado uma doença auto-imune, como resultado de uma resposta anormal mediada por células T linfocitárias as quais reconhecem as células da camada basal como células estranhas, devido à mudança na antigenicidade na superfície dessas células (LING, 2001; EDWARDS, 2002; LOEB, 2005; TORTI, 2007).

Então, como se acredita que o LPO é desencadeado a partir de uma reação de ativação das células T, Lodi et al. (2005) e Meyer et al. (2005) apresentam em suas análises, vários fatores exógenos com a capacidade de ativação dessas células, como o *Helicobacter pylori* e outros agentes infectantes como o herpes vírus, HIV, papiloma vírus humano (HPV), HCB e o HCV, este último, mostrando em estudos recentes que os indivíduos infectados por ele apresentam uma alta incidência de LPO (CARROZO, 2003; FRIEDRIC, 2003; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; SCULLY, 2008).

Na fase inicial de nosso estudo, todos os pacientes preencheram uma ficha de anamnese, contendo além dos seus dados pessoais, dados sobre os antecedentes familiares, antecedentes pessoais, história da doença atual, sintomatologia, presença de outras manifestações e também foi pedido para que os

mesmos se auto definissem quanto ao nível de estresse, seguindo de acordo com o trabalho realizado por Carrión et al. em 2008.

Quanto ao nível de estresse, 14 dos indivíduos (93,4%) se auto definiram como nervosos ou ansiosos e apenas 1 indivíduo (6,7%) se definiu como calmo, o que nos leva a acreditar que o fator psicológico pode realmente ser considerado como o fator predisponente mais importante para o aparecimento da doença nos indivíduos de nosso trabalho em conformidade com os trabalhos de Edwards (2002); Eisen (2002); Araya (2004); Castro (2005); Erkek (2007) e Carrión (2008).

Outros fatores como hipertensão, diabetes, reumatismo, cefaléia crônica e depressão, foram relatados por alguns dos pacientes que fizeram parte deste estudo e podem também ter influenciado na etiologia da doença, como já descrito em vários trabalhos (ARAYA, 2004; MEYER, 2005; BURKHART, 2006; ERKEK, 2007; TORTI, 2007; CARRIÓN, 2008).

Para se entender como ocorre o aparecimento do LPO há a necessidade de se aprofundar nos estudos da sua imunopatogênese (SUGERMAN, 2002).

Diversas pesquisas indicam para a ocorrência de uma imuni desregulação na patogênese do LPO, especificamente envolvendo o braço celular do sistema imunológico. (SUGERMAN, 2002).

Segundo alguns estudos, existem dois mecanismos que podem estar envolvidos na patogênese do LPO: o mecanismo antígeno específico e o mecanismo não-específico; mas o evento inicial na formação da lesão de LPO e os fatores que determinam a sua suscetibilidade para a doença ainda são desconhecidos (SUGERMAN, 2002; LODI 2005; RABANAL, 2007; SOUZA & ROSA, 2008).

O mecanismo antígeno específico, possivelmente o mais importante, desencadeia a destruição dos ceratinócitos da camada basal pelas células T citotóxicas CD8⁺, fenômeno esse denominado de apoptose. Já no mecanismo não específico ocorre a desgranulação dos mastócitos e a ativação da matriz de metaloproteinase (MMP) nas lesões de LPO (SUGERMAN, 2002; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; RABANAL, 2007, SOUZA & ROSA, 2008).

O evento inicial da imunopatogênese do LPO se dá quando alguns antígenos como: infecção viral, produtos bacterianos, trauma mecânico, drogas

sistêmicas, sensibilidade de contato, ou outro agente desconhecido vão ativar os ceratinócitos ou uma célula da camada basal. Ao serem ativadas estas células secretam altas doses de quimiocinas, que são citocinas que têm a função de atrair os linfócitos CD8⁺ e CD4⁺ para o local aonde vai se desenvolver o LPO (CHARAZINSKA-CAREWICZ, 2007; LODI, 2005).

As células CD4⁺ são ativadas pelas células apresentadas a um antígeno associadas a um anticorpo monoclonal MHC classe II, pelos ceratinócitos ou por altos níveis da coexpressão de CD 40, CD 80 e Interleucina (IL) 12 ativando as células CD4⁺ auxiliares Th1, que por sua vez vão secretar IL-2 e interferon gama (INF-gama) (EISEN, 2002; LODI, 2005).

Por outro lado, as células T CD8⁺ podem ser ativadas através da combinação da associação de um antígeno MHC classe I dos ceratinócitos da camada basal ou pelas IL-2 e INF-gama produzidas pelas células T CD4⁺ Th1 que se ligam a ele através de receptores específicos na parede do CD8⁺. As células T citotóxicas CD8⁺ antígeno específica ativadas pode expressar CD95 (FasL) ou secretar Granzime B ou TNF- α e desencadeiam a apoptose dos ceratinócitos da camada basal (EISEN, 2002; LODI, 2005; SCULLY, 2008).

Além da complexidade da sua etiologia, outra característica importante e controversa do LPO está relacionada com o seu provável potencial de malignização, onde um consenso ainda está longe de acontecer (MATTSSON, 2002; SOUZA, 2005; BASCONES-ILLUNDAIN, 2006; GONZÁLES-MOLES, 2006).

Os diversos autores que citam o LPO como uma entidade patológica capaz de se transformar em um carcinoma de células escamosas (EISEN, 2002; SUGERMAN, 2002; SEOANE, 2004; BASCONES-ILLUNDAIN, 2006; GONZÁLES-MOLES, 2006; VELÁSQUEZ, 2006; EBRAHIMI, 2007; JOHNSON, 2008), afirmam que essa transformação ocorreria devido a uma alteração no mecanismo de controle do ciclo celular afetando várias áreas da mucosa oral, diminuindo a quantidade de apoptose e aumentando a proliferação celular, o que poderia causar o aparecimento de fenótipos malignos (BASCONES-ILLUNDAIN, 2006; EBRAHIMI, 2007; SOUZA & ROSA, 2008).

Discordando dos autores acima, outros afirmam que o LPO não é uma doença com o potencial para se transformar em carcinoma de células escamosas,

pois acreditam que o que ocorre, seja um erro no diagnóstico das lesões, entre displasias liquenóides e LP, estas sim, com comprovada possibilidade de se malignizar (EISENBERG, 2000; MATTSSON, 2002; SOUZA, 2005; CERERO-LAPIEDRA, 2008).

O LPO não apresenta tratamento que leve a sua cura definitiva. Dentre as modalidades terapêuticas conhecidas, todas são consideradas como tratamentos paliativos, onde o foco de ação é a redução dos sintomas da doença (PEDRAZZA, 2004; DONOVAN, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; SOUZA & ROSA, 2005).

A primeira escolha no tratamento do LPO, em consenso da literatura mundial, são os corticosteróides, que podem ser de uso tópico, intralesional e sistêmico (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; GUPTA, 2002; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; ASSMAN, 2004; SILVA, 2004; CASTRO, 2005; LOEB, 2005; DONOVAN, 2005; SAVAGE, 2005; LOZADA-NUR, 2006; BRUCE, 2007; ERKEK, 2007; ESCUDIER, 2007; TORTI, 2007; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008).

Os corticosteróides tópicos em suas diversas variações de potência são os mais indicados nos casos com sintomatologia leve, mas devido a sua pouca aderência na mucosa bucal, e por isso, a sua pequena absorção, estes medicamentos apresentam muitas restrições quanto a sua utilização (EISEN, 2002; SCULLY, 2008; GARCIA-POLA VALLEJO, 2008).

Entretanto, a indicação dos corticosteróides sistêmicos por via oral como dexametasona ou prednisolona, poderiam ser utilizados nos casos em que o uso tópico falhou ou quando há a presença de sintomatologia dolorosa moderada ou intensa, já que a ação dos corticosteróides sistêmicos é muitas vezes mais potente do que os de uso tópico (BASCONES-ILUNDAIN, 2006; AL-HASHIMI, 2007; SCULLY, 2008).

Neste trabalho, todos os pacientes, por apresentarem sintomatologia dolorosa de severidade moderada ou aguda, o que pode ser confirmado na EVD preenchida antes do início do tratamento, fizeram uso diário de prednisolona 20 mg, por um período de pelo menos 4 semanas antes da biópsia inicial, não obtendo uma redução satisfatória dos sinais e sintomas da doença, esta posologia está em conformidade com o estudo desenvolvido por Eisen em 2002, Assmann et al. em 2004 e Garcia-Pola Vallejo em 2008, sendo relatado que a administração de 20 mg

de prednisolona por via oral, seria bastante eficaz para o tratamento de LPO, sem a necessidade de altas doses para se obter uma resposta mais satisfatória.

Por outro lado, Silva et al. (2004) realizaram um estudo no qual trataram uma paciente de maneira eficaz administrando prednisolona sistêmica, sem nenhuma outra medicação coadjuvante e Scully em 2008 preconizou o uso apenas de corticosteróides tópicos e obteve respostas satisfatórias na redução dos sintomas da doença.

Entretanto Radfar em 2008 e Corrocher et al. em 2008 realizaram experimentos em que compararam um corticosteróide (clobetasol 0,05%) com o tacrolimo 0,1%, concluindo que o Tacrolimo foi a medicação mais eficiente no controle do LPO.

A principal restrição para o uso de corticosteróides, deve-se ao aparecimento de vários efeitos colaterais, principalmente quando usados por um longo período de tempo como: supressão adrenal, candidíase secundária, náusea, osteoporose, atrofia da pele e da mucosa, retenção de líquidos, interferem na síntese do colágeno, dentre outras (EISEN, 2002; LOEB, 2005; DONOVAN, 2005; SAVAGE, 2005; LOZADA-NUR, 2006; BRUCE, 2007; SCULLY, 2008; TORTI, 2007).

Várias outras medicações têm sido indicadas para o tratamento do LPO, mas todas elas apresentam uma série de restrições como a ciclosporina, utilizada topicamente ou como enxaguatório bucal, que é relacionada com uma grande quantidade de efeitos colaterais, custo elevado, baixa absorção e de eficácia ainda não comprovada (ASSMANN, 2004; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; BRUCE, 2007; SCULLY, 2008; GARCIA-POLA VALLEJO EM 2008), retinóicos tópicos ou sistêmicos como a tretinoína e a isotretinoína, que também causam vários efeitos colaterais e são menos eficazes que os corticosteróides (EDWARDS, 2002; OLIVIER, 2002; CASTRO, 2005; DONOVAN, 2005; LOEB, 2005; AL-HASHIMI, 2007; ESCUDIER, 2007; SCULLY, 2008; TORTI, 2007; GARCIA-POLA VALLEJO EM 2008), metotrexate que é um quimioterápico que é eficaz e apresenta poucos efeitos colaterais (SOUZA & ROSA, 2008), azatioprina que faz parte da família de imunossupressores e apresenta muitos efeitos colaterais (GARCIA-POLA VALLEJO EM 2008), griseofulvina (antibiótico antifúngico), dapsons e a talidomida que apresenta uma série de restrições para o seu uso (BASCONES-ILUNDAIN, 2006; PETROPOULOU, 2006; RABANAL, 2006), PUVA oral que é utilizado para tratar

pacientes com psoríase, mas apresentam risco de desenvolver câncer de pele (AL-HASHIMI, 2007).

As técnicas cirúrgicas (Laser Nd-Yag e CO2, Crioterapia e Excisão) podem ser realizadas somente quando o tamanho da lesão permite a sua ressecção (GARCIA-POLA VALLEJO, 2008; VAN DER HEM, 2008) e também têm sido relatados bons resultados com higiene bucal, diminuição de fatores irritantes (tabaco, álcool, restos radiculares e ganchos d próteses), enxaguatório bucal antibacterianos e agentes antifúngicos (EDWARDS, 2002; EISEN, 2002; OLIVIER, 2002; ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; SILVA, 2004; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; TORTI, 2007).

Em contraste aos estudos onde é indicado um grande leque de medicamentos e até de técnicas cirúrgicas invasivas, que em alguns casos são ineficientes, vários autores citam a psicoterapia como uma boa alternativa terapêutica, visto que a influência do fator psicológico na etiologia da doença é considerável (SILVA, 2004; CASTRO, 2005; BASCONES-ILUNDAIN, 2006; AL-HASHIMI, 2007).

Castro em 2005 relata um caso clínico onde uma paciente com LPO não responsivo ao tratamento com corticosteróides, foi encaminhada à psicoterapia hipnótica, que após duas sessões houve uma completa remissão dos sintomas da doença.

Existe um número considerável de pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais, por isso há a necessidade de procurar novas modalidades terapêuticas para o controle do LPO e que tenha menos efeitos colaterais (VENTE, 1999; ASSMAN, 2004; SHICHINOHE, 2006; BRUCE, 2007).

É por essa razão, pela alta taxa de pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais, é pertinente o desenvolvimento desse trabalho, utilizando o Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) para tratar essas lesões recalcitrantes.

Toda medicação usada para o tratamento do LPO foi suspensa por pelo menos 7 dias antes do início do estudo proposto, por ser um prazo razoável para que estas medicações não influenciassem nos resultados, de acordo com os experimentos realizados por Morrison em 2002 e Lozada-Nur em 2006.

Por outro lado, Kaliaktsou et al. em 2002 e Olivier et al. no mesmo ano instituíram a suspensão das medicações para o tratamento do LPO por um período de 14 e 30 dias respectivamente, antes do início da aplicação do Tacrolimo.

Neste estudo, foi instituída a aplicação tópica de Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) por ele ter como principais vantagens em relação ao uso dos corticosteróides e outros medicamentos, a baixa ocorrência de efeitos colaterais e sua rápida ação no controle dos sintomas da doença (VENTE, 1999; BYRD, 2004; BRUCE, 2007). A escolha dessa medicação, tida como segunda linha de tratamento, seguiu a mesma linha de pesquisa encontrada nos trabalhos de Fleischer (1999), Nars (2000), Ling (2001), Fuchs et al. (2002), Kaliaktsou et al. (2002), Gupta (2002), Olivier et al. (2002), Hodgson et al. (2003), Assmann et al. (2004), Byrd et al. (2004), Donovan (2005), Lozada-Nur (2006), Chaudhry et al. (2007), Rabanal (2007) e Johnson et al (2008).

O Tacrolimo pode ser encontrado em três concentrações: 0,03%, 0,1% e 0,3% (GUPTA, 2002; LOEB, 2005; SHICHINOHE, 2006). A concentração usada nesse trabalho foi a de 0,1%, em concordância com o trabalho de Rozycki et al. realizado em 2002 e de Bigby em 2006, onde eles demonstram que a concentração de 0,1%, em comparação com as outras duas, era a mais eficaz no controle dos sintomas e causavam menos efeitos colaterais.

A posologia utilizada foi de aplicação tópica do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) duas vezes ao dia seguindo as recomendações do fabricante e em sintonia com os trabalhos de Vente et al. (1999), Gupta (2002), Olivier et al. (2002), Lozada-Nur (2006) que demonstraram em seus experimentos que esta posologia era a mais eficiente e segura no controle dos sinais e sintomas da doença. Em contrapartida, outros autores como, Morrison em 2002 sugere a aplicação da medicação três vezes ao dia e Rozycki et al. em 2002 sugerem a aplicação quatro vezes ao dia do Tacrolimo 0,1%.

Todos os pacientes foram instruídos a aplicar a medicação utilizando um cotonete, seguindo as recomendações encontradas nos trabalhos de Vente et al. em 1999 e de Assmann et al. em 2004. Por outro lado, em 2002 Morrison e em 2003 Hodgson et al., indicavam a aplicação da medicação manualmente, ressaltando que o modo de aplicação não interfere no resultado final.

A aplicação da medicação, na pesquisa, deveria seguir alguns cuidados, como: permanecer por um período de uma hora, após a sua aplicação, sem se alimentar e nem lavar a boca (MORRISON, 2002). Apesar de que, esses cuidados poderiam ser por apenas trinta minutos (HODGSON, 2003).

Diversos estudos não fazem qualquer menção aos cuidados que os pacientes deveriam ter para o uso do Tacrolimo (ROZYCKI, 2002; BYRD, 2004; LOZADA-NUR, 2006; TORTI, 2007).

O tempo de duração do tratamento do LPO com Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) estipulado foi de oito semanas. Esse prazo foi assim determinado, porque, em diversos trabalhos, o momento em que se encontraram os melhores resultados foi entre a quarta e quinta semanas de tratamento (VENTE, 1999; KALIAKATSOU, 2002; MORRISON, 2002; ASSMANN, 2004; MEYER, 2005; PETROPOULOU, 2006; SHICHINOHE, 2006; ERKEK, 2007).

Por outro lado, encontramos na literatura uma grande variedade de tempo de tratamento, onde os resultados foram bastante satisfatórios, que variou no menor tempo de duas semanas (DONOVAN, 2005; CHAUDHRY, 2006; LOZADA-NUR, 2007), passando por um tempo intermediário de tratamento de quatro a doze semanas (VENTE, 1999; KALIAKATSOU, 2002; MORRISON, 2002; ASSMANN, 2004; MEYER, 2005; PETROPOULOU, 2006; SHICHINOHE, 2006; ERKEK, 2007), chegando até ao maior tempo de tratamento que foi de trinta e nove meses (HODGSON, 2003),

Os pacientes preencheram uma EVD antes e depois do tratamento com o Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), para mensurar a sintomatologia dolorosa. Esse instrumento de medida foi utilizado por ser bastante fácil o seu entendimento e o seu preenchimento pelos pacientes, em concordância com os trabalhos de Kaliaktsou et al. em 2002, Olivier et al. em 2002, Chainani-Wu et al. em 2006 e Lozada-Nur em 2007.

Entretanto, outras maneiras podem ser usadas para mensurar os sintomas subjetivos do LPO, como no trabalho de Kaliaktsou et al. em 2002 onde ele, além da EVD, usou o Questionário de Dor de Mc Gill e o Questionário do Perfil de Impacto da Saúde Bucal (OIPH). Já o estudo de Chainani-Wu et al. em 2006, diferentemente dos outros autores, usou com sucesso, além da EVD, uma Escala de

Variação Numérica (NRS), Escala de Mudanças dos Sintomas (CSS) e um Índice Modificado de Mucosite Oral (MOMI), mas, em nosso entendimento, todas elas apresentavam certo grau de complexidade, o que poderia causar uma dificuldade no preenchimento dos dados pelos pacientes, podendo levar a um erro na leitura dos resultados.

A ocorrência de efeitos colaterais durante a aplicação do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) é sempre descrita na literatura como leves e transitórios, desaparecendo em alguns dias com a continuação do uso da medicação ou desaparecendo alguns dias após a sua suspensão (FLEISCHER, 1999; NARS, 2000; LING, 2001; DONOVAN, 2005).

O sintoma de xerostomia foi o efeito colateral citado com maior frequência nesta pesquisa, seguido por ardência no local da aplicação e, por fim, pela modificação do paladar, entretanto todos eles foram leves e transitórios, não havendo a necessidade, em nenhum caso, de se interromper o tratamento, mas, a ausência de efeitos colaterais foi o mais relatado (60%) em nosso estudo, em concordância com a literatura (ROZYCKI, 2002; ASSMANN, 2004). Alguns trabalhos científicos relatam a ocorrência de outros efeitos colaterais como formigamento na boca, dor de cabeça, náusea, constipação e escurecimento da mucosa no local da aplicação (KALIAKATSOU, 2002; HODGSON, 2003; BYRD, 2004; LOZADA-NUR, 2007).

A revisão semanal, a que os pacientes foram submetidos até o término do estudo, deu a oportunidade de se fazer um acompanhamento minucioso da evolução clínica da doença, da sintomatologia dolorosa e da ocorrência de efeitos colaterais durante o tempo de tratamento, para que, caso houvesse necessidade, se pudesse intervir rapidamente na resolução de quaisquer problema que por ventura ocorresse.

O acompanhamento clínico mostrou que o momento onde encontramos o maior número de pacientes apresentando o ápice da melhora tanto dos sintomas subjetivos, quanto do aspecto clínico da doença foi entre a 4^a e 5^a semanas de tratamento, o que condiz com os trabalhos realizados por Byrd et al. em 2004, Shichinohe et al. em 2006 e Petropoulou et al. em 2006, que encontraram o mesmo resultado.

Tivemos outros estudos que obtiveram os melhores resultados com apenas duas semanas de tratamento (DONOVAN, 2005; CHAUDHRY, 2006; PETROPOULOU, 2006) e outros onde esses resultados foram observados após três meses (MORRISON, 2002), seis meses (OLIVIER, 2002) e até um ano (ROZYCKI, 2002).

Após as oito semanas de tratamento, a constatação de que a maioria dos pacientes (80%) havia se beneficiado com a resolução total ou quase total dos sintomas da doença, como ficou bem claro nos dados observados na EVD realizada após o término do tratamento (KALIAKATSOU, 2002), nos deu a exata dimensão do sofrimento que a doença causava e da melhora alcançada na qualidade de vida.

No exame clínico final, as lesões haviam praticamente desaparecido na maioria dos casos e mesmo naquele onde a lesão ficou apenas mais clara, houve uma melhora significativa dos sintomas subjetivos de dor.

A análise desses resultados em conjunto com o índice de ocorrência de efeitos colaterais, mostra que o tratamento realizado neste estudo com Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), foi eficaz e seguro, e está de acordo com a literatura (VENTE, 1999; KALIAKATSOU, 2002; MORRISON, 2002; OLIVIER, 2002; HODGSON, 2003; ASSMANN, 2004; BYRD, 2004; DONOVAN, 2005; PETROPOULOU, 2006; LOZADA-NUR, 2007).

Apesar desses resultados encorajadores, o uso do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]), não pode ser considerado como a cura para o LPO recalcitrante, já que tivemos dois pacientes com uma resposta clínica abaixo do esperado, como no trabalho de Johnson et al. em 2008 onde o uso dessa medicação foi ineficaz no controle da doença.

Como previsto em nossa metodologia, os pacientes foram submetidos ao final do tratamento a uma nova biópsia, para se observar qual resultado da medicação sobre o epitélio danificado pelo LPO, analisando o grau de redução das características histológicas da doença.

Para tornar a leitura dos resultados da regressão das características histopatológicas menos subjetiva, foi feita uma análise semi-quantitativa das biópsias, atribuindo graus de 0 a 3 (regressão ausente, leve, moderada e acentuada)

por dois observadores diferentes. Essa análise segue em concordância com os trabalhos de Maeda et al. em 2008 e Meneghelo et al. em 2008.

A avaliação dessa nova biópsia mostrou uma estreita relação entre a regressão das características histológicas do LPO com a melhora do aspecto clínico e a redução dos sintomas ao final do tratamento, ou seja, quanto maior a regressão das características histológicas do LPO, melhor o aspecto clínico final da lesão e menor os sintomas subjetivos. O que nos faz concluir que para se conseguir uma resposta satisfatória no tratamento do LPO o medicamento deveria causar uma reestruturação tecidual das áreas afetadas.

Esses dados levam a refletir sobre a importância de submeter ou não os pacientes a uma nova biópsia, mas, apesar de até o momento, não ter sido encontrado nenhum trabalho na literatura, que realizou este procedimento, até para que se ratifique a sua importância, esta biópsia deu, a este trabalho, a possibilidade de entender o porquê de alguns questionamentos que poderiam ter ficado sem resposta se ela não tivesse sido feita.

Ao se avaliar que este estudo foi iniciado a partir de um diagnóstico clínico e histopatológico do LPO. Não seria satisfatório, ter apenas os resultados finais com um simples exame clínico, várias dúvidas talvez não pudessem ser respondidas, como: o que aconteceu para que alguns pacientes não tivessem uma resposta positiva ao tratamento? Essa resposta pode ser encontrada com o resultado dessa nova biópsia, que mostrou que não houve ação do medicamento na regeneração do epitélio e nem redução do infiltrado inflamatório.

O que aconteceu com os pacientes que obtiveram uma resposta clínica positiva? Novamente a resposta a essa dúvida, pode ser feita comparando o resultado histopatológico da biópsia inicial com a final, onde observamos que houve uma regressão importante de todas ou quase todas as características histológicas do LPO na maioria dos pacientes.

Será que o desaparecimento quase total ou total das lesões pode ser ratificado pela avaliação histopatológica final? Pudemos observar na biópsia final, que nos pacientes onde ocorreu o desaparecimento total ou quase total da lesão e da sintomatologia dolorosa, a análise histológica mostrou que houve uma regressão

acentuada ou moderada das características do LPO, ou seja, a melhora clínica seguiu os padrões histológicos de ausência da doença.

Será que os resultados da segunda biópsia estão de acordo com os resultados clínicos encontrados no estudo? Pode-se sem nenhuma dúvida, dizer que a realização dessa biópsia final ratificou os resultados clínicos obtidos.

Todos os dados do trabalho sofreram análise estatística através do Teste de Mc Neman para as variáveis qualitativas e Teste T – Pareado (ou de Wilcoxon caso as variáveis não satisfizessem as condições de normalidade) para as variáveis quantitativas e mostraram que a eficiência e a segurança na aplicação do Tacrolimo 0,1% (Protopic[®]) para o tratamento do LPO é estatisticamente confiável com $P=0,001$.

6 CONCLUSÃO

Com base nas observações feitas nessa pesquisa, podemos sugerir que:

a) Nossos resultados sugerem que o Tacrolimo foi capaz de modular a resposta imunológica na mucosa bucal em lesões de Líquen Plano Oral devido à diminuição dos sinais e sintomas clínicos.

b) A melhora dos sinais e sintomas clínicos após o uso do Tacrolimo, está associada à diminuição da expressão das características microscópicas utilizadas como critério no diagnóstico do Líquen Plano.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-HASHIMI et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 103(suppl1):S25.e1-S25.e12, 2007.

ARAYA, MS; ALCAYAGA, GR; ESGUEP, A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de líquen plano oral, Síndrome boca urente y stomatitis aftosa recidivante. *Med Oral*, 9:1-7, 2004.

ASHCROFT, DM et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, 330:516-31, 2005.

ASSMANN, T et al. Topical tacrolimus for oral cicatricial pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*, 29:674-6, 2004.

BASCONES-ILUNDAIN, C et al. Líquen plano oral (I). Aspectos clínicos, etiopatogénicos y epidemiológicos. *Av Odontoestomatol*, 22(1):11-9, 2006.

_____, et al. Mecanismos apoptóticos y possible malignización. *Av Odontoestomatol*, 22(1):20-34, 2006.

BECKER, JC et al. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*, 6:1-6, 2006.

BIGBY, M; ISRAEL, B. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic dermatitis. Where do they fit in? *Arch Dermatol*, 142:1203-5, 2006.

BRUCE, A; ROGERS III, RS. New and old therapeutics for oral ulcerations. *Arch Dermatol*, 143:519-23, 2007.

BURKHART, N; BAYLOR, RT. The international oral lichen planus support group survey data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(3):335, 2006.

BYRD, JA et al. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol*, 140(12):1508-12, 2004.

CARRIÓN, AB et al. Diagnóstico del líquen plano oral. *Av Odontoestomatol*, 24(1), 2008. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=SO@!#-12852008000100002&Lng=en&nrm=iso. Acesso em 25 junho 2008. Pré-publicação.

CARROZZO, M; GANDOLFO, S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med*, 14(2):115-27, 2003.

CASTRO, AL; CRIVELINI, MM; FERNANDES, AA. Líquen plano erosivo: relato de caso. *Rev ABO Nac*, 13(5):271-5, 2005.

CERERO-LAPIEDRA, R.. Malignización del líquen plano oral. Av Odontoestomatol, 24(1), 2008. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852008000100010&script=sci_arttext. Acessado em 22/10/2008. Pré-publicação.

CHAINANI-WU, N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 328, 2006.

_____, et al. Validation of visual analogue scale, numeric rating scale, change in symptoms scale, and modified oral mucositis index for measurement of symptoms and signs of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 328, 2006.

CHARAZINSKA-CAREWICZ, K et al. Assessment of peripheral immunocompetent cells in patients with reticular and atrophic-erosive lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 20(10):1-4, 2007.

CHAUDHRY, Si et al. The use of topical calcineurin inhibitors in the management of oral lichen planus. J Eur Acad Dermatol Venereol, 21:536-78, 2007.

CORROCHER G et al. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. J Clin Periodontol, 35(3):244-9, 2008.

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, 100:330-3, 2005.

DERMATONLINE - PORTAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Texto elaborado pelo Departamento de Dermatologia Pediátrica e Diretoria da SBD. Pimecrolimo e tacrolimo tópicos e risco de neoplásicas. 12/04/2005. Disponível em: http://www.sbd.org.br/medicos/atualidade/Noticia.asp?Cod_Noticia=117&Ano=2005&n Pg_Id=3, acessado em 25/11/2007.

DONOVAN, JCH et al. Refractory erosive oral lichen planus associated with hepatitis C: Response to topical tacrolimus ointment. J Cutan Med Surg, 38:1-6, 2005.

EBERT, A.K.; RÖSCH, H.W.; VOGT, T.. Safety and tolerability of adjuvant topical tacrolimus treatment in boys with lichen sclerosus: A prospective phase 2 study. Eur Urol, 54(4):932-7, 2008.

EBRAHIMI, M et al. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. Oral Oncol, 01:014, 2007. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17418619&log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17418619&log$=activity). Acessado em 18 de agosto de 2007.

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

EISEN, D. Evaluating and treating patients with oral lichen planus. Dermatol Ther, 15:206-17, 2002.

EISENBERG, E. Oral lichen planus: A benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg*, 58:1278-85, 2000.

ERKEK, E et al. A case of cheilitis glandularis superimposed on oral lichen planus: successful palliative treatment with topical tacrolimus and pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(7):999-1000, 2007.

ESCUDIER, M et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol*, 157:765-70, 2007.

FDA public health advisory. Elidel (pimecrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. U.S. Food and Drug Administration, 10/03/05. Disponível em: http://www.fda.gov/CDER/DRUG/advisory/elidel_protopic.htm, acessado em 25 de novembro de 2007.

FLEISCHER, AB. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 104(3):S126-9, 1999.

FRIEDRIC, RE et al. Oral lichen planus in patients with chronic liver diseases. *Infection*, 31(6):383-5, 2003.

FUCHS, M et al. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy in vivo model. *Contact Dermatitis*, 46:290-4, 2002.

GANDOLFO, S et al. Risk of oral cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol*, 40:77-83, 2004.

GARCIA-POLA VALLEJO, MJ; GARCIA MARTIN, JM. Tratamiento del liquen plano oral: una revisión. *Av Odontoestomatol*, 24(1), 2008. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852008000100004&script=sci_arttext, acessado em 02/11/2008.

GONZÁLES-MOLES, MA et al. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: Molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. *Arch Oral Biol*, 51:1093-103, 2006.

GUPTA, AK; ADAMIAK, A; CHOW, M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 16:100-14, 2002.

HIETANEN, J et al. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol*, 35:278-82, 1999.

HODGSON, TA et al. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol*, 13:466-70, 2003.

JOHNSON, H, et al. Oral Lichen Planus. *Dermatology Online Journal*, 14(5)20, 2008. Disponível em: http://dermatology.cdlib.org/145/nyu/cases/032007_7.html. Acesso em 23/12/2008.

KALIAKATSOU, F et al. Management of recalcitrant ulcerative lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*, 46:35-41, 2002.

LARSSON, A; WARFVINGE, G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol*, 39:630-1, 2003.

LING, MR. Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Future directions. *Semin Cutan Med Surg*, 20(4):268-74, 2001.

LODI, G et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100:40-51, 2005.

LOEB, I; DAELEMANS, A; ANDRÉ, J. Lichen plan buccal érosive et onguent de tacrolimus. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 106(4):1-5, 2005.

LOZADA-NUR, FI; SROUSSI, HY. Tacrolimus powder in orabase 0,1% for the treatment of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: An open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102(6):744-9, 2006.

MAEDA, M.F.Y. et al. Vascularização na cirrose hepática: estudo imunoistoquímico baseado em necropsias. *Arq Gastroenterol*, 45(1):38-45, 2008.

MATTSSON, UIF; JONTELL, M; HOLMSTRUP, P. In reply to the short communication "Malignant transformation of oral lichen planus". *Oral Oncol*, 40:649-50, 2004.

MATTSSON, UIF; JONTELL, M; HOLMSTRUP, P. Oral lichen planus and malignant transformation: Is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med*, 13(5):390-6, 2002.

MENEGHELO,RS et al. Avaliação da prescrição de exercícios pela cintilografia miocárdica na reabilitação de coronariopatias. *Arq Bras Cardiol*, 91(4):245-51, 2008.

MEYER, S et al. Management of erosive lichen planus with topical tacrolimus and recurrence secondary to metoprolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 19:236-9, 2005.

MORRISON, L; KRATOCHVILL III, FJ; GORMAN, A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 47:617-20, 2002.

NASR, IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol*, 25:250-4, 2000.

NAVAS-ALFARO, SE; FONSECA, EC; GÚZMAN-SILVA, MA et al. Análise histopatológica comparativa entre o líquen plano oral e cutâneo. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 39(4):351-60, 2003.

OLIVIER, V et al. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: An open prospective study. *Arch Dermatol*, 138(10):1335-8, 2002.

PEDRAZZA, LE et al. Treatment of oral lichen planus with topical pimecrolimus 1% cream. *Br J Dermatol*, 150:770-95, 2004.

PETROPOULOU, H et al. Effective treatment of erosive lichen planus with thalidomide and topical tacrolimus. *Int J Dermatol*, 45(10):1244-45, 2006.

PIBOONNIYOM, S et al. Scoring system for monitoring oral lichenoid lesions: A preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99:696-703, 2005.

RABANAL, A; BRAL, M; GOLDSTEIN, G. Management of a patient with severe erosive lichen planus in need of an immediate complete denture: A clinical report. *J Prosthet Dent*, 98:256-9, 2007.

RADFAR, L; WILD, RC; SURESH, L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105 (2):187-193, 2008.

REITAMO, S. Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 107:445-8, 2001.

ROZYCKI, TW et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol*, 46:27-34, 2002.

SAVAGE, NW; MCCULLOUGH, MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J*, 50 (suppl 2):S40-4, 2005.

SCULLY, C; CARROZZO, M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 46(1):15-21, 2008.

SEOANE, J et al. Oral lichen planus: A clinical and morphometric study of oral lesions in relation to clinical presentation. *Braz Dent J*, 15(1):9-12, 2004.

SHEN, JT; PEDVIS-LEFTICK, A. Mucosal staining after using topical tacrolimus to treat erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 326, 2004.

SHICHINOHE, R et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(1):66-8, 2006.

SILVA, CEXSR et al. Líquen plano bolhoso oral: relato de caso clínico. *UFES Rev Odontol*, 6(3):61-6, 2004.

SILVERMAN JR, S. Oral lichen planus: A potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg*, 58:1286-8, 2000.

SOUZA, FACG et al. Estudo comparativo entre o líquen plano e o carcinoma epidermóide em mucosa bucal. *Cienc Odontol Bras*, 8(1):55-60, 2005.

SOUZA, FACG; ROSA, LEB. Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 74(2):284-92, 2008.

_____, ROSA, LEB. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da Faculdade de Odontologia da São José dos Campos – UNESP. *Cienc Odontol Bras*, 8(4):96-100, 2005.

STÄNDER, S et al. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: How much cause for concern? *Br J Dermatol*, 153:701-5, 2005.

SUGERMAN, PB et al. A quantitative cytological study of lesional and non-lesional mucosa in oral lichen planus. *Arch Oral Biol*, 41(1):117-20, 1996.

_____, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*, 13(4):350-65, 2002.

TAVASSOL, F et al. Heat-shock protein expression and treatment with topical tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 37:66-9, 2008.

TORTI, DC; JORIZZO, JL; MCCARTY, MA. Oral lichen planus: A case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol*, 143:511-5, 2007.

TURAN, H et al. Methotrexate for the treatment of generalized lichen planus. *J Am Acad Dermatol*, 60(1):164-6, 2008.

VAN DER HEM, PS et al. CO₂ laser evaporation of oral lichen planus. *International Journal of Maxillofacial Surgery*, 37(7):630-633, 2008.

VELÁSQUEZ, JM et al. Malignant degeneration in oral lichen planus: our experience and current treatment. *J Cranio-Maxillofacial Surgery*, 34(1):61, 2006.

VENTE, C et al. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol*, 140:338-42, 1999.

VENTURINI, D et al. Fatores psicogênicos associados ao líquen plano bucal: Revisão da literatura. *Rev Odonto Ciência – Fac Odonto/PUCRS*, 21(52):191-8, 2006.

WOLLENBERG, A et al. Topical Tacrolimus (FK506) leads profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 107:519-25, 2001.

ANEXOS

ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRO-REITORIA DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP UFJF
36036900- JUIZ DE FORA - MG - BRASIL

Parecer nº 395/2007

Protocolo CEP-UFJF: 1269.315.2007 **FR:**163176 **CAAE:** 0244.0.180.000-07

Projeto de Pesquisa: Tratamento do Líquen Plano Oral Erosivo com Tacrolimo 0,1%.

Pesquisador responsável: João Paulo Marinho de Rezende

Professora Participante: Maria das Graças Afonso Miranda Chaves

Instituição: HU/CAS – SAAD-neo da Faculdade Odontologia UFJF

Sumário/comentários

O CEP analisou o Protocolo 1269.315.2007, e considerou que:

- Justificativa: objeto bem delimitado, tema relevante para a área de Ciências de Saúde/Odontologia, por ser o líquen plano oral erosivo a doença dermatológica que mais acomete a cavidade oral e além de sua possível correlação com o desenvolvimento do carcinoma epidermóide no local da lesão.
- Objetivo geral: encontrar uma modalidade terapêutica para o tratamento do Líquen Plano Oral Erosivo que apresenta sintomatologia dolorosa e que não obteve uma resposta clínica satisfatória com os tratamentos convencionais. O objetivo específico é o de se conseguir um tratamento eficaz para as lesões, utilizando o Tacrolimo (Protopic) a 0,1%, de uso tópico.
- Metodologia: estudo clínico, prospectivo, transversal.
- Revisão e referências bibliográficas: pertinente ao estudo.
- Características da população a estudar: 15 sujeitos que freqüentam o ambulatório do Serviço de Cirurgia Maxilofacial do HU/CAS-UFJF e o projeto de extensão SAAD-neo da Faculdade de Odontologia da UFJF, que apresentam, ao exame, lesões intrabucais sugestivas de Líquen Plano. Os pacientes farão o tratamento com Tacrolimo 0,1% tópico, três vezes ao dia, durante dois meses. Haverá uma reavaliação semanal dos pacientes e após o término do prazo do tratamento, será realizada uma biópsia final, para verificação da ação do medicamento sobre o infiltrado inflamatório da mucosa.
- Critérios de inclusão: pacientes atendidos nos ambulatórios citados anteriormente e que tenham diagnóstico confirmado, por biópsia, de líquen plano oral erosivo, no período compreendido entre abril e agosto de 2008. Critério de exclusão: pacientes com os dados acima, que não aceitarem participar da pesquisa.
- Orçamento: de responsabilidade do pesquisador.
- Instrumento de coleta de dados: será feita uma entrevista (anamnese), exame intra e extra-bucal, uso da Escala Análoga Visual, Questionário de Dor de McGill e o Questionário do Perfil de Impacto de Saúde Bucal.
- Cronograma: a coleta de dados será realizada no período compreendido entre abril e agosto de 2008.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, está em linguagem adequada, clara para compreensão do sujeito, descrição suficiente dos procedimentos, há explicitação de riscos mínimos e desconfortos esperados, ressarcimento de despesas, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, informa o sujeito da pesquisa sobre reações adversas, forma do sujeito fazer contatos com o pesquisador informando que está de acordo com a Res. 196/96 CNS.
- Qualificação do pesquisador: especialista, com experiência compatível com o projeto de pesquisa.
- Salientamos que o pesquisador deverá encaminhar a este comitê o relatório final da pesquisa. Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela **aprovação** do protocolo de pesquisa proposto.

Situação: **Projeto Aprovado**

Juiz de Fora, 27 de março de 2008


Prof. Ms. Cyntia Pace Schmitz Correa
Coordenadora – CEP/UFJF

RECEBI

DATA: ____/____/2008

ASS: _____

ANEXO B

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR: HOSPITAL UNIVERSITÁRIO - UFJF

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: JOÃO PAULO MARINHO DE RESENDE

ENDEREÇO: AVENIDA BARÃO DO RIO BRANCO Nº. 2595 SL 1404

CEP: 36011-901 – JUIZ DE FORA – MG

FONE: (32)3215-3494

E-MAIL: JOAO.PAULO@UFJF.EDU.BR, JOAOPAULOMR@BOL.COM.BR

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) _____ está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Tratamento do Líquen Plano Oral Erosivo com Tacrolimo a 0,1%”. Neste estudo pretendemos tratar as lesões brancas chamadas de Líquen Plano Oral Erosivo que não responderam de forma eficaz ao tratamento convencional, utilizando a medicação de uso tópico Tacrolimo a 0,1% (Protopic[®]).

O motivo que nos leva a estudar esta doença é devido as suas características clínicas relevantes por ser considerada por alguns autores como lesões pré-malignas e por serem bastante resistentes aos tratamentos convencionais levando os pacientes a um quadro de dor que pode variar de intensidade e a uma piora na sua qualidade de vida.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: Todos os pacientes que tiverem com Líquen Plano Oral Erosivo confirmado, através de uma biópsia inicial, farão a ficha clínica de rotina e depois responderão a um questionário para descrever a severidade e a qualidade da dor e a outro questionário para medir o impacto da doença sobre o bem estar geral do paciente, antes e depois do tratamento.

Os pacientes farão aplicação tópica do Tacrolimo a 0,1% cujo nome comercial é Protopic[®], três vezes ao dia por um período de dois meses e serão reavaliados semanalmente, observando-se os aspectos clínicos e as queixas relativas à doença.

Após o término do prazo do tratamento os pacientes serão submetidos a uma biópsia para verificação da ação do medicamento sobre a mucosa, analisando em especial o infiltrado inflamatório.

Ressaltamos que segundo a literatura e o fabricante, este medicamento se diferencia dos convencionais por apresentar poucos efeitos colaterais, como por exemplo, coceira, xerostomia e ardência no local da aplicação, e que, quando ocorrem, desaparecem rapidamente com a suspensão do seu uso. Seu uso tem sido amplamente indicado para o tratamento de diversas doenças dermatológicas e está regulamentado e liberado para o seu uso pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) sob a matrícula (MS-1.0100.0634).

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira e caso ocorra qualquer problema com você, dano ou gastos extras comprovadamente decorrentes desta pesquisa ele será imediatamente resolvido e de responsabilidade do seu autor.

Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma com que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr. (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital Universitário local do estudo e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento de Identidade nº _____, residente à _____, na cidade de _____ e telefone nº () _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo "Tratamento do Líquen Plano Oral Erosivo com Tacrolimo a 0,1%", de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2008.

Nome

Assinatura participante

Data

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UFJF

CAMPUS UNIVERSITÁRIO DA UFJF

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

CEP 36036.900

FONE: 32 3229 3788

ANEXO C

Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Odontologia
Mestrado em Clínica Odontológica

Ficha de Coleta de Dados

I - IDENTIFICAÇÃO:

Nome:

_____ .

Idade: _____ Sexo: _____ . Raça: _____

.

Estado Civil: _____ Profissão: _____

.

Identidade: _____ .

Endereço:

_____ .

Telefone: _____ .

II – ANAMNESE:

Queixa Principal:

História da Doença Atual:

História Médica Pgressa e Atual:

História Bucal Atual:

História familiar de Saúde:

Histórico Social: (renda financeira mensal)

() - de 0 a 3 salários mínimos.

() - de 4 a 6 salários mínimos.

() - 6 ou mais salários mínimos.

III – EXAME FÍSICO:

Intra-bucal: (condição dentária, higiene bucal, sintomatologia, aspecto, tamanho e cor da lesão).

Extra-bucal: (presença de lesões de face, linfonodo)

IV – EXAME PSICOLÓGICO:

Auto definição: () Calmo () Ansioso () Nervoso

Juiz de Fora _____ de _____ de _____ .

Assinatura:

V – EVOLUÇÃO CLÍNICA:

Paciente: _____

1ª Semana:

2ª Semana:

3ª Semana:

4ª Semana:

5ª Semana:

6ª Semana:

7ª Semana:

8ª Semana:

ANEXO D

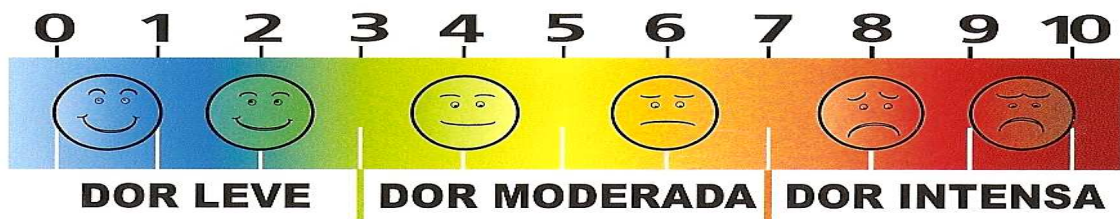
Universidade Federal de Juiz de Fora
Faculdade de Odontologia
Mestrado em Clínica Odontológica

ESCALA VISUAL DE DOR

Paciente: _____.

Data: _____.

Antes



Depois

