

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL MESTRADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO PATOLOGIA BUCAL

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR A
EFETIVIDADE DA FOTOTERAPIA LASER COM CLOBETASOL
TÓPICO NO TRATAMENTO DE LESÕES ATRÓFICAS E EROSIVAS
DE LÍQUEN PLANO BUCAL**

CAROLINE SIVIERO DILLENBURG

Porto Alegre
2013

CAROLINE SIVIERO DILLENBURG

**ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR A
EFETIVIDADE DA FOTOTERAPIA LASER COM CLOBETASOL
TÓPICO NO TRATAMENTO DE LESÕES ATRÓFICAS E EROSIVAS
DE LÍQUEN PLANO BUCAL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Mestrado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como pré-requisito final para a obtenção do título de Mestre em Odontologia – Área de concentração em Patologia Bucal.

Orientadora: Profa. Dra. Manoela Domingues Martins

Porto Alegre
2013

CIP - Catalogação na Publicação

Siviero Dillenburg, Caroline

Ensaio clínico randomizado para comparar a efetividade da fototerapia laser com clobetasol tópico no tratamento de lesões atróficas e erosivas de líquen plano bucal / Caroline Siviero Dillenburg. -- 2013.

101 f.

Orientadora: Manoela Domingues Martins.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Líquen plano bucal. 2. Propionato de Clobetasol 0,05%. 3. Fototerapia laser. 4. Ensaio clínico randomizado. 5. Corticosteróide tópico. I. Domingues Martins, Manoela, orient. II. Título.

*“Remember to look up at the stars and not down at your feet.
Try to make sense of what you see and wonder about what makes
the universe exist. Be curious. And however difficult life may seem,
there is always something you can do and succeed at.
It matters that you don’t just give up.”*

Stephen Hawking

Dedico esta dissertação aos meus pais, **Rosangela e Marco Antonio**, por terem me dado a base do que sou hoje. Sem os ensinamentos de vocês eu não teria chegado até aqui. Obrigada por sempre acreditarem em mim. E à minha irmã, **Marianne**, pelo incentivo e carinho. Espero continuar a orgulhá-los ainda mais.

E em especial, para o meu melhor amigo e companheiro de todas as peripécias, **Ricardo**: muito obrigada por acreditar em mim e incentivar minha jornada. Com você ao meu lado, qualquer caminho se torna uma aventura. Te amo.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Dr^a **Manoela Domingues Martins**, por ser o exemplo de profissional que és. Agradeço pela paciência nos momentos mais difíceis, pelo incentivo, pelo carinho e por sempre acreditar que podemos crescer e fazer melhor. Mas principalmente, por saber reconhecer as individualidades de cada um e fazer disso um potencial. A maneira como você trabalha e orienta me faz ter um orgulho imenso de ter tido a oportunidade de ser sua orientada, porque mesmo as “puxadas de orelha” eram feitas com carinho e respeito. Você realmente dá significado à palavra mestre!

À querida Professora Dr^a **Maria Cristina Munerato**, por sempre ter acreditado em mim, mesmo quando eu estava desacreditada. Pela paciência, ensinamentos e maleabilidade. Mais do que professora, nos tornamos amigas e serei eternamente grata por todo o carinho e dedicação comigo.

Ao Professor Dr **Marco Antonio Trevizani Martins** pela dedicação neste trabalho durante inúmeras segundas e sextas-feira. A sua paciência e carinho com os pacientes são ensinamentos que levarei para toda a vida. E a sua paciência comigo de manhã cedo também.

Aos professores da Patologia Bucal e Biologia dos Tecidos **Manoel Sant’ana Filho, Pantelis Varvaki Rados, Vinícius Coelho Carrard, Fernanda Visioli, Laura Campos Hildebrand, Márcia Gaiger de Oliveira, Anna Christina Medeiros Fossati e Marcelo Lazzaron Lamers**, muito obrigada pelos ensinamentos.

Aos Professores **Rogério Castilho e Cristiane Squarize** pela acolhida e por todos os ensinamentos. Vocês me proporcionaram uma experiência que eu jamais esquecerei.
Muito obrigada.

Aos meus colegas da Patologia: **Tháise, Viviane, Alessandra, Bruna, Grasieli, Artur, Ana Carolina, Lisiane, Vivian, Marina, Fernanda, Gabriela, Isadora, Liana.**
Obrigada pela parceria, pelo convívio quase que diário nestes últimos dois anos, pelas conversas, momentos de descontração e apoio. Mais do que colegas, nos tornamos amigos.

Às técnicas do laboratório **Alessandra Magnusson e Chris Krebs**, muito obrigada pelo carinho e ensinamentos.

Aos meus queridos amigos: **Carol, Rodrigo, Zé, Pedro, Nanda, Eder, Mônica.**
Obrigada pela compreensão nas minhas ausências e “ausências”, pelo incentivo, e pelas palavras de carinho. Pedrinho, obrigada por todo o auxílio técnico!

Aos pacientes que participaram desta pesquisa.

À **Helena**, pelo auxílio com as fotografias dos pacientes. Muito obrigada pela tua disponibilidade e paciência.

Aos funcionários da Zona 18 do HCPA, **Maribel, Cláudia, Sadi**, obrigada pelo carinho e paciência com os pacientes e pelo auxílio com o material da pesquisa.

À CAPES e FIPE/HCPA pelo apoio financeiro ao longo do mestrado.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE QUADROS E TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 LÍQUEN PLANO	13
2.2 FOTOTERAPIA LASER	39
3. OBJETIVOS	50
3.1 OBJETIVO GERAL	50
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
ARTIGO CIENTÍFICO	51
Abstract	52
Introduction	53
Methods	54
Results	60
Discussion	68
References	73
CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
ANEXO	

RESUMO

O líquen plano bucal (LPB) é uma doença mucocutânea inflamatória crônica relacionada com alterações na imunidade mediada por células T. Diversos medicamentos têm sido utilizados no tratamento desta doença, especialmente nas formas atróficas e erosivas, com resultados variados. O objetivo deste estudo foi comparar a efetividade da fototerapia laser (FTL) com o propionato de clobetasol 0,05% em lesões atróficas e/ou erosivas de LPB. Foram selecionados 42 pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB, nos quais 21 foram incluídos no grupo clobetasol (propionato de clobetasol 0,05% gel, 3 aplicações diárias) e 21 no grupo FTL (laser de diodo InGaAlP - 660nm, 40mW, 6J/cm², 6s e 0,24J por ponto, cabeçote 0.04cm², 3 aplicações semanais). Foram realizadas avaliações semanais durante os 30 dias do período de tratamento (D0,D7,D14,D21 e D30) e mensais no período de 60 dias de acompanhamento (D60 e D90). Foram registrados os aspectos clínicos, dor (EVA), escores funcionais e inventário de ansiedade de Beck (BAI). Os dados foram analisados usando Equações de Estimação Generalizada ajustado pelo teste de Bonferroni com nível de significância de 5%. Ao término do tratamento (D30) foi verificada redução significativa nos parâmetros analisado em ambos os grupos porém, a FTL mostrou maior percentual de reparo completo das lesões. No D60 e D90 o grupo laser manteve o comportamento clínico do D30 mostrando não haver recorrência das lesões enquanto o clobetasol demonstrou piora em todos parâmetros analisados. Conclui-se que a FTL pode ser considerada um recurso terapêutico promissor no manejo do LPB sem causar efeitos adversos.

Palavras-chave: Líquen plano bucal, propionato de clobetasol 0.05%, Fototerapia laser, recorrência, tratamento, ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory mucocutaneous disease related to changes in the T cell mediated immunity. Several drugs have been used in the treatment of this disease, especially in the atrophic and erosive forms, with varying results. The purpose of this study was to compare the effectiveness of laser phototherapy (LPT) with clobetasol propionate 0.05% in the treatment of the signs and symptoms of atrophic and erosive lesions of OLP. 42 patients with clinical and histopathological diagnosis of OLP were enrolled: 21 in the clobetasol group (clobetasol propionate 0.05% gel, 3 times a day) and 21 in LPT group (continuous wave, 660nm diode laser (InGaAlP) 3 times a week, (energy density of 6 J/cm², for 6 seconds and 0,24J per point; spot size, 0.04cm²; power output of 40 mW). Evaluations were performed during the 4 weeks of treatment. Follow up during 30 and 60 days post treatment and registration were taken of symptoms, clinical signs, functional scores, Beck Anxiety Inventory (BAI) and photography. At the end of treatment (D30) a significant reduction in all parameters evaluated was observed in both groups however, LPT group showed higher percentage of complete resolution of lesions. At D60 and D90 the laser group maintained the clinical behavior of D30 showing no recurrence of lesions while clobetasol exhibited worsening in all parameters analyzed. The results of this study suggest that LPT can be considered a promising therapeutic option in the management of OLP with no side effects or contraindications.

Keywords: Oral lichen planus, Clobetasol propionate 0.05%, laser phototherapy, recurrence, treatment, randomized controlled trial

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Lista de quadros e tabelas da revisão de literatura

Tabela 1	Variantes clínicas do líquen plano bucal (LPB).	24
Figura 1	Aspectos clínicos do LPB. (A) Líquen plano reticular envolvendo a mucosa jugal com área atrófica associada. (B) Líquen plano atrófico com início de erosão em mucosas jugal e labial. (C) Líquen plano com ulceração da mucosa jugal e estrias associadas.	25
Quadro 1	Critérios de diagnóstico clínico de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde em 1978.	25
Quadro 2	Critérios diagnósticos de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde modificados por van der Meji, van der Waal, 2003.	26
Quadro 3	Critérios de diagnóstico histopatológico de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde em 1978.	27
Quadro 4	Critérios diagnósticos histopatológicos de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde modificados por van der Meji, van der Waal, 2003.	28
Tabela 2	Estudos clínicos com diferentes tratamentos para lesões atróficas e/ou erosivas de LPB.	32
Tabela 3	Características de ensaios clínicos utilizando propionato de clobetasol tópico em diferentes concentrações e formulações.	35
Tabela 4	Estudos clínicos com FTL utilizados para o tratamento de LPB.	51

Lista de figuras e tabelas do artigo

Figure 1	Flow showing subject enrollment and follow up.	61
Figure 2	Diagram of experimental protocol adopted along the study.	61
Table 1	General characteristics of patients including demographics and symptoms data, sites of involvement and clinical aspects at baseline.	63
Figure 3	Clinical score mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. At D30, D60 and D90 clobetasol group presented a significant (*) worse clinical aspect than LPT with more atrophic and erosive lesions (A and B).	64
Figure 4	Variations in clinical aspects along experimental period in clobetasol and LPT groups. Mean number of atrophic (A), erosive (B) and reticular (C) lesions per patient during the experimental time. LPT group showed at D60 and D90 more hyperkeratotic lesions (*) (C) and few atrophic/erosive lesions than clobetasol group (A).	64
Figure 5	Symptoms score (VAS) mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. All groups revealed a reduction in pain during the treatment period. At D60 and D90 clobetasol group presented a significant (*) increase in pain level.	65
Figure 6	Functional score mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. Both groups showed significant improvement in the chewing (A), fluid intake (B), swallowing (C) and dysgeusia (D) over the evaluation time. Fluid intake (B) analysis showed at D7 a significant (*) difference between groups. Dysgeusia analysis (D) revealed a significant (*) worsening during the follow up period (D60 and D90) in clobetasol group.	66
Table 2	Patients distribution according to clinical score mean at baseline (D0) and percentage intragroup (parenthesis). Distribution of patients according to clinical resolution at D30. CR - Complete Resolution; PR - Partial Resolution.	67
Table 3	Recurrence rate of clobetasol and LPT groups at follow up (D60 and D90). A significant worsening at the clinical score was observed in clobetasol group at D60.	68
Figure 7	Analysis of BAI mean value (standard error of mean) index in clobetasol and LPT groups during the evaluation days.	69
Figure 8	Oral lichen planus. Effect of LPT on the lateral border of the tongue in a 82 year old man. (A) Erosive/ulcerative OLP lesion at D0 (B) Erosive OLP lesion at D7 (C) Effect of LPT at D30. (D) Clinical aspect of tongue at D90.	70

1 INTRODUÇÃO

O Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica mucocutânea imunologicamente mediada e com ampla variação de manifestações clínicas (PARASHAR, 2011). Afeta cerca de 0,3% a 2,3% da população adulta, principalmente mulheres acima dos 40 anos (XUE et al., 2005), ainda que adultos jovens e crianças também possam ser acometidos pela doença (WALTON et al., 2010). Pode afetar tanto pele, como anexos cutâneos e mucosas, sendo a mucosa bucal a mais afetada (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; PARASHAR, 2011).

A etiologia do LP ainda permanece desconhecida, porém a sua patogenia tem sido descrita como uma reação complexa que envolve a interação entre aspectos genéticos, ambientais e estilo de vida (ROOPASHREE et al., 2010; SCULLY, EISEN, CARROZZO, 2000). Esta doença se desenvolve como uma resposta imunológica mediada por células T (CD8 e CD4) frente a antígenos intraepiteliais com predomínio da resposta do tipo Th1, havendo expressão de elevados níveis de citocinas inflamatórias tais como o interferon-gama (IFN- γ) (PAYERAS et al., 2013; ROOPASHREE et al., 2010; ANURADHA et al., 2008; ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007;).

O líquen plano bucal (LPB) clinicamente tem sido classificado em vários subtipos. Entretanto, a maior parte dos autores separa em 3 formas principais: reticular, atrófico e erosivo (AU, PATEL, CAMPBELL, 2013; ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007; EISEN, 2003; SCULLY, EISEN, CARROZZO, 2000), sendo que, essas formas clínicas podem ocorrer simultaneamente. A forma reticular é a mais freqüentemente observada e se caracteriza pela presença de estrias brancas que se entrelaçam e pela ausência de sintomatologia. A forma atrófica consiste na associação entre

eritema e áreas reticulares. Enquanto que, a forma erosiva mostra áreas atróficas e eritematosas apresentando ulceração central de vários tamanhos. As formas atrófica e erosiva são comumente sintomáticas causando significativo desconforto aos pacientes (CARROZZO e THORPE, 2009; ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007; XUE et al., 2005). O LPB é observado com maior frequência na mucosa jugal, língua e gengiva, porém pode ocorrer em qualquer região (SCIUBBA, 2011). As lesões tendem a ser simétricas, bilaterais ou múltiplas (VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003).

O diagnóstico de LPB deve ser realizado através da associação dos aspectos clínicos e histopatológicos (CRINCOLI et al., 2011; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2011; EISEN et al., 2005; VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003). A realização de biópsia faz-se necessária para confirmar o diagnóstico clínico de líquen plano, bem como para diferenciá-lo de neoplasias malignas e outras lesões bucais crônicas brancas ou ulcerativas. Histologicamente, observa-se um infiltrado inflamatório em banda subepitelial, composto prioritariamente por linfócitos, além de degeneração da camada basal (EISEN et al., 2005; van DER MEIJ e van DER WAAL, 2003). Eventualmente avaliação por imunofluorescência se faz necessária e demonstra deposição subepitelial de fibrinogênio (STOOPLER, SOLLECITO, DEROSSI, 2003).

O tratamento dos pacientes com LPB não é curativo e ainda não há uma conduta totalmente satisfatória, definitiva e considerada como padrão para estas lesões. As terapias existentes são usualmente empregadas nas lesões sintomáticas (atróficas e/ou erosivas) tendo como resultado o alívio temporário da sintomatologia e do desconforto causados pelas lesões (LODI et al., 2012; THONGPRASOM e DHANUTHAI, 2008; LODI et al., 2005). Nestes casos, o uso de corticosteróide tópicos e/ou sistêmicos, retinóides tópicos e/ou sistêmicos e agentes imunossupressores, além da psicoterapia têm sido testados como opção terapêutica

(THONGPRASOM, PRAPINJUMRUNE, CARROZZO, 2013; LODI et al., 2012; PARASHAR, 2011; ISMAIL,KUMAR,ZAIN, 2007). Dentre estes, a maior parte dos estudos tem demonstrado que os corticosteróides tópicos potentes devem ser a primeira escolha terapêutica seguidos de corticosteróides de uso sistêmico principalmente nos casos de pacientes com doença disseminada e que não responde ao tratamento tópico (LÓPEZ-JORNET et al., 2010; THONGPRASOM e DHANUTHAI 2008). As desvantagens do tratamento tópico são a pouca aderência à lesão, o desenvolvimento de candidíase, o risco de que o uso prolongado gere diminuição na sua efetividade e ocasione redução na função da adrenal (THONGPRASOM e DHANUTHAI, 2008). Assim sendo, a investigação de novas opções terapêuticas para o LPB tem sido realizada principalmente com moduladores da inflamação (tacrolimus e picrolimus) (CORROCHER et al., 2008; VOLZ et al., 2008; GOROUCHI et al., 2007; PASSERON et al., 2007; CONROTTO et al., 2006; LAINJEDECKER et al., 2006; SWIFT et al., 2005) e com a fototerapia laser (FTL) (AGHA-HOSSEINI et al., 2012; JAJARM, FALAKI, MAHDAVI, 2011; CAFARO et al., 2010; PASSERON et al., 2004; TREHAN e TAYLOR, 2004; KÖLLNER et al., 2003;). O principal objetivo da FTL é modular a inflamação, controlar a dor e estimular o reparo tecidual e desta forma, este recurso tem sido amplamente utilizado em outros processos patológicos de ordem inflamatória, tais como em cicatrização de ferida (DAMANTE et al., 2004; HOPKINS et al., 2004), mucosite (MIGLIORATI et al., 2013; SCHUBERT et al., 2007), disfunção temporomandibular (DTM) (EMSHOFF et al., 2008; MAZZETTO et al., 2007; VENANCIO, CAMPARIS, LIZARELLI, 2005), manifestações do herpes simples (DE CARVALHO et al., 2010; SCHINDL e NEUMANN, 1999). Entretanto, estudos clínicos comparando os efeitos da FTL em lesões de LPB com outras terapias mais estabelecidas são escassos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LIQUEN PLANO

Histórico

Erasmus Wilson foi o primeiro pesquisador a descrever e nomear o líquen plano (LP), em 1869, como uma doença crônica que afeta a pele, couro cabeludo, unhas e mucosas (RADFAR, WILD, SURESH, 2008). L. F. Wickham, em 1895, observou as estriações na superfície das lesões de LP, conhecidas atualmente como estrias de Wikcham. (STEFFEN e DUPREE, 2004). As características histopatológicas do LPB foram primeiramente descritas por W. Dubreuilh (DUBREUILH, 1906).

Epidemiologia

O LP possui uma prevalência variando entre 0,3% a 2,3% da população adulta mundial (PARASHAR, 2011; ROOPASHREE et al., 2010; VAN DER WAAL, 2009; SILVERMAN, GORSKY, LOZADA-NUR, 1985). É uma lesão que afeta mais comumente indivíduos de meia idade, em especial mulheres, leucodermas sendo a relação feminino/masculino em torno de 2:1 (INGAFOU et al., 2006; XUE et al., 2005; EISEN, 2002; SCULLY et al., 1998). Apesar de incomum, adultos jovens e

crianças também podem ser acometidos pela doença (WALTON et al., 2010; LAEIJENDECKER et al., 2005).

Em estudo conduzido no norte da Itália, com 808 pacientes, foi encontrada uma prevalência entre 1 a 2% da população adulta (CARBONE et al., 2009a). Na Suécia a prevalência foi de 1,9% (AXELL e RUNDQUIST, 1987). Na Índia, um estudo retrospectivo com 18.306 pacientes observou que 0,4% dos avaliados eram portadores de LPB (OMAL et al., 2012), enquanto outro estudo apontou uma prevalência de 2,6% (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007).

Etiopatogenia

A etiopatogenia do LPB permanece desconhecida, mas diversos estudos sustentam a hipótese de que o LPB é uma doença autoimune crônica inflamatória mediada pelas células T (FARHI e DUPIN, 2010; EISEN et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002; EVERSOLE, 1997). Especula-se que, inicialmente, os ceratinócitos presentes na camada basal do epitélio sejam modificados e passem a expressar um ou mais antígenos (FARHI e DUPIN, 2010) tornando-os susceptíveis a resposta imune celular. A resposta imune envolve o recrutamento e ativação de linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+ e a produção de citocinas, tais como interleucina-2 (IL-2), interferon gama (IFN-g) e fator de necrose tumoral (TNF), contra os ceratinócitos resultando em degeneração vacuolar e lise das células basais do epitélio bucal (PAYERAS et al., 2013; LODI et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002; SCULLY et al., 1998).

O caráter autoimune atribuído ao LP sustenta-se considerando os seguintes aspectos: cronicidade da doença, início na idade adulta, predileção pelo sexo feminino, associação com outras doenças autoimunes, atividade supressora imunológica deprimida em pacientes com LPB, além da presença de clones auto citotóxicos de células T nas lesões de LP (LODI et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002; SUGERMAN et al., 1993; 1992).

O agente etiológico (iniciador) ainda não está elucidado, mas acredita-se que fatores endógenos e exógenos podem estar envolvidos (PAYERAS et al., 2013; EISEN et al., 2005). Diversos estudos referem uma possível associação entre LPB e infecções de origem viral (LODI et al., 2005; GONZÁLEZ-MOLES et al., 1998; BOYD et al., 1996; BAGAN et al., 1992;). Na família do Herpes Vírus Humano, 4 subtipos - herpes simples 1 (YILDRIM, SENGÜVEN, DEMIR, 2011), Epstein-Barr (YILDRIM, SENGÜVEN, DEMIR, 2011; SAND et al., 2002), citomegalovírus (GHODRATNAMA, WRAY, BAGG, 1999) e o herpes vírus 6 (YADAV et al., 1997; OSTWALD et al., 2003) - foram ligados ao LPB. Entretanto, ainda não está claro se estes agentes estão relacionados diretamente com a patogênese do LPB ou se a infecção viral se sobrepõe às lesões de LPB (LODI et al., 2005).

O vírus da hepatite C (HCV) também vem sendo implicado na patogênese do LPB (GIULIANI et al., 2007; LODI et al., 2004; ERKEK, BOZDOGAN, OLUT, 2001; BAGÁN et al., 1998; CARROZZO et al., 1996). Esta associação pode ser explicada pela capacidade que o vírus HCV possui de infectar outras células além dos hepatócitos, como as células da epiderme; além da taxa de mutação aumentada do vírus, o que resulta em repetidas ativações das células do sistema imunológico, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças auto-imunes (CHAINANI-WU, LOZADA-NUR, TERRAULT, 2004).

Estudos envolvendo a prevalência de LPB e HCV mostram uma heterogeneidade geográfica sendo essa associação mais observada em indivíduos oriundos de países do mediterrâneo, Estados Unidos, Arábia Saudita e Taiwan (PETTI et al., 2011; HARMAN et al., 2004). Em contrapartida, estudos realizados em países que reconhecidamente possuem altos índices de infecção pelo HCV reportaram associações negativas ou não significantes, sugerindo então, que a associação LP-HCV não pode ser explicada somente pela alta prevalência na população (CARROZZO e GANDOLFO, 2003; DARAMOLA, GEORGE, OGUNBIYI, 2002). No Brasil, país que exibe uma elevada prevalência de HCV, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na prevalência de LPB nos pacientes HCV positivos (1,5%) em relação ao grupo controle (1%) (CUNHA et al. 2005).

Dentre os fatores endógenos tem sido relatado o papel de desordens psicológicas (CHAUDHARY, 2004; VALLEJO et al., 2001; ROJO-MORENO et al., 1998), predisposição genética (CRINCOLI et al. 2011; SCULLY et al. 1998) e expressão aumentada de *heat shock protein* (HSP) (LODI et al., 2005; CHAIYARIT et al., 1999; Sugerman et al., 1995) no desenvolvimento de LPB.

As alterações psicológicas mais relatadas são a depressão, ansiedade e estresse (PARASHAR, 2011; SOTO ARAYA et al., 2004; ROJO-MORENO et al., 1998; ALLEN et al., 1986), tendo sido associados tanto ao início quanto à exacerbação das lesões de LPB (PAYERAS et al., 2013; EISEN et al., 2005; GARCIA-POLA et al., 2000).

Estudos tem demonstrado uma susceptibilidade genética em casos de LP envolvendo o HLA-DR1 e HLA-DR6, assim como polimorfismo genético das citocinas

Th1/Th2 (Il-8, Il-4, Il-6, TNF- α , INF- γ) e mutação no cromossomo 3p14-3q13 (PAYERAS et al., 2013; CRINCOLI et al., 2011; CARROZZO et al., 2004).

A patogênese do LPB lembra uma reação de hipersensibilidade tardia, como a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc), se caracterizando por uma resposta imune celular mediada por células T que ocasiona apoptose dos ceratinócitos da camada basal do epitélio (CRINCOLI et al., 2011, WALSH et al., 1990). Diversos tipos celulares (ceratinócitos, linfócitos T CD8⁺ e linfócitos T CD4⁺, células dendríticas, mastócitos e macrófagos), além de citocinas (interleucina-2, interferon gama e fator de necrose tumoral) e metaloproteinases da matriz (MMPs) participam do desenvolvimento do LPB (PAYERAS et al., 2013; LODI et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002). A proporção entre os tipos celulares, citocinas e MMPs varia de acordo com o estágio em que a doença se encontra (LODI et al., 2005). Nos casos iniciais de LP, é comum encontrarmos níveis mais elevados de linfócitos T CD4⁺, além de macrófagos e células dendríticas. Provavelmente, isso se deve ao fato de que neste estágio, há predomínio das células apresentadoras de antígeno, bem como das células responsáveis pela indução da resposta inflamatória (DE PANFILIS, MANARA, ALLEGRA, 1981). Nos estágios mais avançados, linfócitos T CD8⁺ estarão em níveis mais elevados, culminando com apoptose dos ceratinócitos (SCULLY e EL-KOM, 1985; DE PANFILIS, MANARA, ALLEGRA, 1981).

Os mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese do LPB têm sido separados em dois subgrupos, denominados de mecanismos específicos e não específicos. Os mecanismos denominados de específicos envolvem a apresentação de antígenos pelos ceratinócitos, ativação imunológica que resulta na apoptose dos ceratinócitos enquanto que, os não específicos estão relacionados com a

degranulação de mastócitos e ativação de MMPs (PAYERAS et al., 2013; LODI et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002).

Como descrito anteriormente, num primeiro momento os ceratinócitos expressam um antígeno, ainda desconhecido e juntamente com as células dendríticas, principalmente as células de Langerhans (CL), passam a expressar antígenos associados com o complexo de histocompatibilidade maior (MHC) classe II desencadeando uma resposta inflamatória via ativação de linfócitos T CD4⁺ (SUGERMAN e SAVAGE, 2002). Estes por sua vez, são responsáveis pela organização das células durante a resposta imune, sendo capazes de ativar os linfócitos B, linfócitos T CD8⁺ e macrófagos. Também conhecidos como linfócitos T helper (auxiliares), são divididos em três subgrupos de acordo com a citocina que produzem: Th1, Th2 e Th17. O subgrupo do Th1 é responsável pela produção de citocinas capazes de ativar macrófagos e linfócitos T citotóxicos, como IFN- γ , IL-2 e TNF- α . O subgrupo Th2 secreta as citocinas que são fundamentais para a produção de anticorpos, como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. O subgrupo Th17, que compreende a IL-17, IL-22 e IL-27, recentemente foi associado na indução da resposta inflamatória e em diferentes condições auto imunes, como a esclerose múltipla, psoríase e lúpus (MESQUITA et al., 2010). Em recente estudo altos níveis celulares de Th1 e Th17 foram observados em pacientes portadores de LPB quando comparado a indivíduos sem doença, sugerindo assim a participação das citocinas relacionadas com a patogênese da doença (XIE et al., 2012).

Os linfócitos T CD4⁺ ativam os linfócitos T CD8⁺ (citotóxicos), através do receptor RCA (request to cytotoxic activity) ou através da secreção de citocinas derivadas do Th1 (SUGERMAN e SAVAGE, 2002). Os linfócitos T CD8⁺ fazem o reconhecimento dos antígenos apresentados pelas moléculas MHC classe I (LODI et

al., 2005) e acumulam-se no tecido conjuntivo justaeptileial em momentos mais avançados do desenvolvimento do LPB e são os principais responsáveis pelo desencadeamento da apoptose dos ceratinócitos da camada basal do epitélio (ZHOU et al., 2002; SCULLY e EL-KOM, 1985; DE PANFILIS, MANARA, ALLEGRA, 1981).

Os mecanismos utilizados pelas células T CD8⁺ citotóxicas para gerar apoptose nos ceratinócitos via cascata de caspases ainda não estão completamente elucidados, porém alguns possíveis mecanismos têm sido relatados (LODI et al., 2005): (i) as células T secretam TNF- α que se liga aos receptores de TNF- α na superfície dos ceratinócitos; (ii) O CD95L (Fas ligante - proteína transmembrana tipo II que pertence a família TNF) presente na superfície do linfócito T se liga ao CD95 (fas) da superfície dos ceratinócitos; ou ainda (iii) a célula T secreta granzima B que penetra no ceratinócitos via poros gerados pelas perforinas (SUGERMAN e SAVAGE, 2002). A granzima B cliva e ativa a Caspase-3, que leva as células epiteliais à morte por apoptose (BRANT et al., 2012; TOBÓN-ARROYAVE et al., 2004).

Dentre os mecanismos não específicos, a degranulação de mastócitos, tem sido estudada (LODI et al., 2005). Esta degranulação acaba por liberar uma série de mediadores químicos (TNF- α , quimase e triptase) relacionados com a modulação da resposta inflamatória (LODI et al., 2005). Cerca de 60% dos mastócitos encontram-se degranulados no LPB quando comparados com a mucosa normal, na qual cerca de apenas 20% dos mastócitos. O TNF- α regula a expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais (CD26E, CD54, C106) facilitando a adesão dos linfócitos ao lúmen dos vasos sanguíneos, além de estimular a secreção de

RANTES pelas células T (SUGERMAN e SAVAGE, 2002; ZHAO et al., 2001; ZHOU et al., 2001).

O rompimento da membrana basal no LPB tem sido relacionado aos mecanismos não específicos em especial pelas proteases liberadas por mastócitos que direta ou indiretamente ativam a secreção de MMP-9 pelas células T (Lodi et al., 2005; Zhou et al., 2001).

Diagnóstico

O diagnóstico do LPB é um assunto bastante discutido na literatura. O diagnóstico dessa doença pode ser obtido através do aspecto clínico da lesão confirmado com o exame histopatológico (CRINCOLI et al., 2011; FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2011; EISEN et al., 2005). Durante muitos anos a necessidade de biópsia, especialmente nos quadros de LPB reticular foi questionada, porém tem sido mais aceito entre os pesquisadores que a biópsia incisional é uma prática clínica prudente para confirmar o diagnóstico clínico e principalmente para excluir a presença de displasias epiteliais e fazer o correto diagnóstico diferencial com outras lesões dentre elas, leucoplasia, lúpus eritematoso e eventualmente o carcinoma espinocelular (FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2011; PARASHAR, 2011; EISEN et al., 2005; VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003; SUGERMAN e SAVAGE, 2002; EISENBERG, 2000).

Aspectos Clínicos

Os pacientes com LPB podem apresentar lesões isoladas ou concomitantes em pele, região genital e anexos cutâneos como unhas e couro cabeludo. Cerca de 15 a 35% dos pacientes com LPB podem apresentar lesões extra bucais concomitantes (SUGERMAN e SAVAGE, 2002; EISEN, 1999). Em torno de 16% dos pacientes com LPB exibem simultaneamente lesões cutâneas, 19% mostram lesões em mucosa genital e raramente manifestações em unhas, esôfago e conjuntiva (BREWERJD et al., 2011; PIRACCINI et al., 2010; QUISPEL et al., 2009; EISEN, 1999). Porém, cerca de 50% dos pacientes com LP cutâneo (LPC) desenvolvem lesões em boca posteriormente (FARHI e DUPIN, 2010; EISEN, 2003; SUGERMAN e SAVAGE, 2002).

As lesões em pele caracterizam-se como pápulas e placas arroxeadas, pruriginosas e achatadas. A localização é normalmente, em regiões flexoras como punhos, joelhos, cotovelos e tornozelos, e na região inferior das costas (SUGERMAN e SAVAGE, 2002). Quando há envolvimento da região genital, as características são semelhantes às lesões cutâneas (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012). Já em couro cabeludo (lichen planopilaris), se apresentam como pápulas violáceas pruriginosas de localização folicular, acarretando má formação do folículo piloso e atrofia do escalpo podendo resultar em perda permanente de porções do cabelo. O envolvimento das unhas causa corrosão, hiperkeratose subungual, separação entre a unha e pele, resultando em má-formações permanentes à raiz da unha (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; EISEN, 1999). Os sintomas das lesões

extra bucais compreendem prurido, queimação e dor (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012).

As lesões de LPB, na maioria dos casos, são múltiplas e apresentam uma distribuição simétrica. Entretanto, o caráter bilateral não deve ser fator exclusivo no momento do diagnóstico (SCIUBBA, 2011; SUGERMAN e SAVAGE, 2002; ALLAN e BUXTON, 1996). O LPB é observado com maior frequência na mucosa jugal, língua, gengiva, mucosa labial e vermelhão do lábio inferior, respectivamente, porém pode ocorrer em qualquer região (AU, PATEL, CAMPBELL, 2013; EISEN et al., 2005). Por outro lado, quando o LPB se manifesta na gengiva, outros locais normalmente não estão envolvidos (SCHLOSSER, 2010). A manifestação em gengiva é conhecida como gengivite descamativa e acomete cerca de 10% dos pacientes portadores de LPB (MIGNOGNA et al., 2005; SCULLY e PORTER, 1997).

O LPB pode ser classificado em diferentes subtipos clínicos. Alguns autores agrupam em 6 subtipos: reticular, papular, placa, erosivo, atrófico e o bolhoso (LOZADA-NUR e MIRANDA, 1997; THORN et al., 1988). Outros, no entanto classificam o LPB em 3 subtipos principais: reticular, atrófico e erosivo (EISEN, 2003; 2002; SCULLY, EISEN, CARROZZO, 2000). Todavia, em um mesmo paciente, os diferentes tipos podem ocorrer simultaneamente ou pode haver conversão das lesões, corroborando com o caráter dinâmico da doença (THORN et al., 1988).

(Tabela 1)

A forma reticular é a mais frequentemente observada sendo normalmente assintomática. Desenvolve-se com maior frequência na mucosa jugal bilateralmente, apresentando-se como finas linhas esbranquiçadas que lembram estrias (estrias de Wickham) que se entrecruzam dando um aspecto rendilhado a lesão (PARASHAR,

2011). A forma atrófica é formada por áreas eritematosas enquanto que, na forma erosiva, observa-se áreas eritematosas associadas ou não com ulceração central de vários tamanhos. A periferia das regiões atróficas e erosivas é frequentemente, circundada por estrias brancas e finas que se irradiam (EISEN, 2003).

As variantes atrófica e erosiva quase sempre apresentam sintomas persistentes que podem variar desde desconforto, como queimação e ardência, até dor intensa os quais podem ser agravados durante a realização de funções diárias básicas como mastigação, deglutição e fala (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007; XUE et al. 2005; EISEN, 2003; SCULLY et al., 1998; LOZADA-NUR e MIRANDA, 1997). Em poucas ocasiões, pacientes que possuem apenas lesões reticulares podem apresentar queixas de disgeusia (alteração no paladar) quando localizadas em dorso de língua (EISEN, 2003). Apesar da presença de sintomatologia dolorosa em lesões reticulares ser menos prevalente, alguns estudos relatam que cercam de 15 a 35% dos pacientes referem desconforto nestas lesões (XUE et al., 2005; MACHADO et al., 2004).

Tabela 1. Variantes clínicas do líquen plano bucal (LPB).

6 SUBTIPOS	COR	SINTOMAS	3 SUBTIPOS
Reticular	Branco	Nenhum	
Papular	Branco	Nenhum	Reticular (Hiperceratótico)
Placa	Branco	Nenhum	
Erosivo	Vermelho/Amarelo	Dor e/ou ardência	
Bolhoso	Vermelho	Dor e/ou ardência	Erosivo
Atrófico	Vermelho	Dor e/ou ardência	Atrófico

Fonte: LOZADA-NUR e MIRANDA, 1997; EISEN, 2003; SCULLY, EISEN, CARROZZO, 2000; THORN et al., 1988.

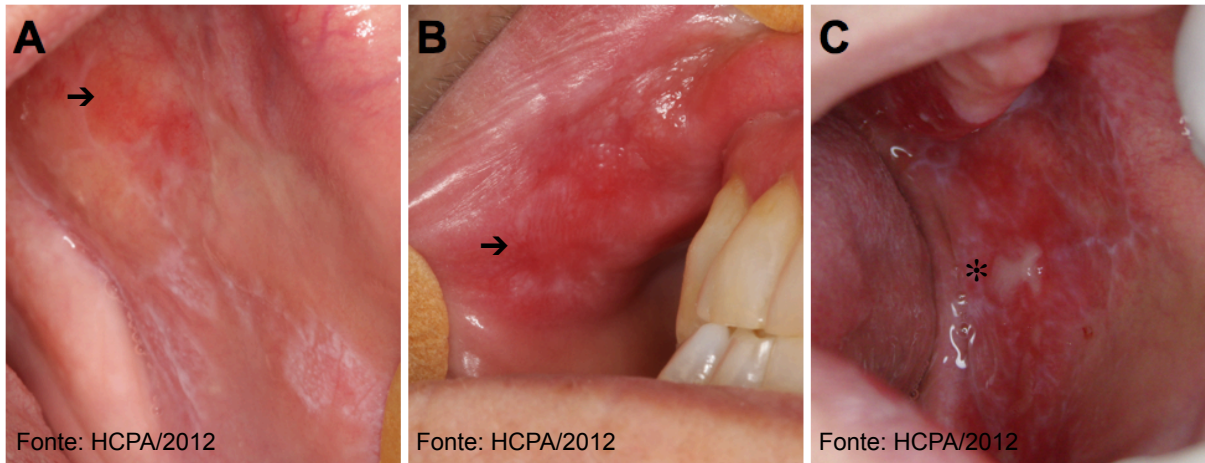


Figura 1. Aspectos clínicos do LPB. (A) Líquen plano reticular envolvendo a mucosa jugal com área atrófica (→) associada. (B) Líquen plano atrófico (→) com início de erosão em mucosas jugal e labial. (C) Líquen plano com ulceração (*) da mucosa jugal e estrias associadas.

Os quadros 1 e 2 apresentam os critérios de diagnóstico clínico sugeridos pela OMS em 1978 e posteriormente as modificações sugeridas por Van der Meij e Van der waal em 2003 respectivamente.

Quadro 1: Critérios de diagnóstico clínico de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde em 1978.

Critérios de diagnóstico clínico de LPB - OMS (1978)
<ul style="list-style-type: none"> - Presença de lesões em pápula branca, reticulares, circular ou tipo placa, linhas branco-acinzentadas irradiando das pápulas; - Presença de rendilhado branco acinzentado (padrão reticular); - Presença de lesões atróficas com ou sem erosão podem apresentar bolhas.

Fonte: Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:518–39.

Quadro 2: Critérios diagnósticos de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde modificados por van der Meji, van der Waal, 2003.

Critérios de diagnóstico clínico de LPB da OMS modificados
<ul style="list-style-type: none"> - Presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas; - Presença de rendilhado branco acinzentado (padrão reticular); - Lesões erosivas, atróficas, bolhosas e em placa são aceitas como subtipos na presença de lesões reticulares em qualquer lugar da cavidade bucal; <p>OBS: Quando as lesões se assemelharem a LPB, mas não completarem os critérios, o termo “cl clinicamente compatível com” deve ser utilizado.</p>

Fonte: van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med 2003;32(9):510.

Aspecto Microscópico

Dubreuill foi o primeiro pesquisador a descrever os aspectos histopatológicos do LPB em 1906, revisados posteriormente por Shklar em 1972 (SHKLAR, 1972). Em 1978, a OMS desenvolveu uma série de critérios histopatológicos para diagnóstico do LPB (KRAMER et al., 1978) (Quadro 3), os quais foram recentemente revisados em 2003 (VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003) (Quadro 4).

Os principais critérios histopatológicos incluem a presença de infiltrado inflamatório bem definido e em banda, predominantemente composto por linfócitos e localizado subjacente à camada basal; sinais de liquefação/degeneração da camada basal; e ausência de displasia epitelial. Quando algum destes critérios não estiver muito bem estabelecido, sugere-se o uso de “histologicamente compatível com líquen plano” (VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003).

Várias outras características também são descritas para diagnosticar LPB, mas vale ressaltar que nem sempre elas serão encontradas, não sendo, desta

maneira, fundamental para o diagnóstico. Os seguintes achados podem ser encontrados: presença de graus variados de ortoceratose, paraceratose e hiperkeratose; acantose; atrofia epitelial, cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, mais comumente, em forma de “dentes de serra” (FARHI et al., 2010; SUGERMAN e SAVAGE, 2002); presença de corpúsculos colóides eosinofílicos localizados na camada basal em degeneração do epitélio, conhecidos como corpos de Civatte (SUGERMAN e SAVAGE, 2002).

Quadro 3: Critérios de diagnóstico histopatológico de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde em 1978.

Critérios de diagnóstico histopatológico de LPB - OMS (1978)
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da camada de orto ou paraqueratina em sítios normalmente queratinizados, e nos locais normalmente não queratinizados, presença de uma fina camada; - Presença de Corpos de Civatte na camada basal, epitélio e na parte mais superficial do tecido conjuntivo; - Presença de uma zona bem definida, em banda, de infiltração celular confinada à parte superficial do tecido conjuntivo, que consiste principalmente de linfócitos; - Sinais de degeneração liquefeita da camada basal.

Fonte: Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:518–39.

Quadro 4: Critérios diagnósticos histopatológicos de LPB descritos pela Organização Mundial de Saúde modificados por van der Meij, van der Waal, 2003.

Critérios de diagnóstico histopatológico de LPB da OMS modificados
<ul style="list-style-type: none"> - Presença de uma zona bem definida, em banda, de infiltração celular confinada à parte superficial do tecido conjuntivo, que consiste principalmente de linfócitos; - Sinais de degeneração (liquefação) da camada basal; - Ausência de displasia epitelial. <p>OBS: Quando os critérios histopatológicos não estiverem evidentes, o termo “histologicamente compatível com” deve ser utilizado.</p>

Fonte: van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med 2003;32(9):510.

A degeneração dos ceratinócitos da camada basal juntamente com o rompimento da membrana basal epitelial, resulta no enfraquecimento da interface epitélio tecido conjuntivo que se reflete na formação de fendas histológicas (SUGERMAN e SAVAGE, 2002; HAAPALAINEN et al., 1995). A avaliação minuciosa do infiltrado inflamatório, sendo este linfocitário, tem sido descrita como ponto fundamental para o diagnóstico de LPB (SCULLY et al., 1998). Quando há presença de um infiltrado misto ou difuso, que inclui células B e plasmáticas, muitas vezes trata-se de uma reação liquenóide (VAN DER WAAL, 2009).

A análise microscópica nem sempre permite o diagnóstico conclusivo de LPB uma vez que, depende da atividade da doença e da área biopsiada. Baseado na morfologia o diagnóstico histopatológico pode ser de LP, compatível com LP e não LP (VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003).

O diagnóstico final de LPB deve ser feito seguindo os critérios clínicos em combinação com o histopatológico para que as lesões com eventuais características

clínicas e/ou histológicas semelhantes sejam corretamente excluídas (VAN DER MEIJ e VAN DER WAAL, 2003).

Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial de LPB depende de vários fatores, dentre eles, as variantes clínicas, a localização, a persistência e severidade das lesões, a idade e o sexo do paciente, a possibilidade de doenças concomitantes e a exposição a fatores de risco, como o tabagismo (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; LODI et al., 2005; VAN DER MEIJ et al., 1999).

As lesões atróficas e erosivas são as que representam o maior desafio para distinguir de outras lesões que podem apresentar características semelhantes (SCULLY e CARROZZO, 2008). Muitas vezes, somente o exame histopatológico não é suficiente para o correto diagnóstico. Nestes casos, tem sido utilizada a imunofluorescência como auxiliar no diagnóstico (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; EISEN, 2002). Dentre as principais lesões que podem apresentar caráter de confundimento histopatológico com o LPB, destaca-se: lúpus eritematoso (sistêmico, cutâneo e discóide), estomatite de contato de origem alérgica, penfigóide benigno de mucosa (penfigóide cicatricial), eritroleucoplasia e pênfigo vulgar (SCULLY e CARROZZO, 2008; SCULLY et al., 1998; LOZADA-NUR e MIRANDA, 1997; VAN JOOST et al., 1985).

O exame de imunofluorescência direta (ID) é muito útil para diferenciar de outras lesões, especialmente as de caráter vesículo-bolhoso, como o pênfigo vulgar e penfigóide benigno de mucosa (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007). O padrão

encontrado na ID para as lesões de LPB mostra um padrão linear com intensa positividade na fluorescência, caracterizada pela deposição de IgA, IgG, IgM ou C3 na membrana basal, além de fibrinogênio ao longo da membrana basal em padrão desordenado (SANO et al., 2008).

Em estudo realizado por Firth e Reade (1990), o diagnóstico foi definido pela presença de fibrinogênio em padrão fibrilar na zona da membrana basal e ausência de C1q, IgA, IgM e IgG, exceto nos corpos de civatte, com marcação ocasional de C3. Kulthanan et al. (2007) observaram depósitos imunorreagentes na junção dermoepitelial e nos corpos de civatte, além de positividade para a presença de fibrinogênio na junção dermoepitelial. Positividade também para a expressão de C3, IgG, IgM e IgA.

Tratamento

Os tratamentos disponíveis têm como principais objetivos a melhora do aspecto clínico das lesões acompanhada da diminuição da sensibilidade dolorosa e do desconforto (LODI et al., 2012; THONGPRASOM e DHANUTHAI 2008; LODI et al., 2005). As lesões reticulares são tipicamente assintomáticas, necessitando apenas consultas de acompanhamento periódico enquanto que, as lesões atróficas e erosivas usualmente requerem tratamentos prolongados (SCULLY et al., 1998).

Diversas modalidades de tratamento já foram reportadas e são recomendadas para o LPB, entretanto, revisões sistemáticas recentes apontam que faltam estudos do tipo ensaio clínico, bem delineados, sem vieses e principalmente com amostras significativas, avaliando a eficácia de protocolos terapêuticos em LPB

(LODI et al., 2012; EISEN et al., 2005). Medicamentos a base de corticosteróides ainda são os mais utilizados e também os mais pesquisados, tanto na forma tópica, sistêmica ou intralesional (CARBONE et al., 2009; CONROTTO et al., 2006; CAMPISI et al., 2004; CARBONE, GROSS e CARROZZO, 2003). Além deles, Inibidores de calcineurina (CORROCHER et al., 2008; VOLZ et al., 2008; GOROUCHI et al., 2007; PASSERON et al., 2007; CONROTTO et al., 2006; LAINJEDECKER et al., 2006; YOKE et al., 2006; SWIFT et al., 2005), retinóides tópicos (PETRUZZI et al., 2002) e sistêmicos (BUAJEEB, KRAIVAPHAN, POBRURKSA, 1997; OTT, BOLLAG, GEIGER, 1996; LAURBERG et al., 1991; WOO, 1985), azatioprina (LEAR e ENGLISH, 1996), micofenolato mofetil (NOUSARI, GOYAL, ANHALT, 1999) e, recentemente, imunossuppressores biológicos (XIONG et al., 2009; PARMENTIER et al., 2008; REBORA, PARODI, MURIALDO, 2002; HEFFERNAN et al., 2007; CHENG e MANN 2006; FIVENSON e MATHES, 2006) têm sido pesquisados. Além dos tratamentos acima citados outros estudos reportaram o uso de abordagens não farmacológicas, tais como fitoterápicos (SALAZAR-SÁNCHEZ et al., 2010; CHOONHAKARN et al., 2008) e a fototerapia (AGHA-HOSSEINI et al., 2012; JAJARM, FALAKI, MAHDAVI, 2011; CAFARO et al., 2010; PASSERON et al., 2004; TREHAN e TAYLOR, 2004; KÖLLNER et al., 2003).

Tabela 2. Estudos clínicos com diferentes tratamentos para lesões atróficas e/ou erosivas de LPB.

Medicamento/ categoria	Autores	Considerações
Inibidores de calcineurina		
Ciclosporina	Conrotto 2006; Gaeta 1994; Yoke 2006	- Tempo de uso limitado - Efeitos adversos severos - Uso limitado casos recalcitrantes
Tacrolimus	Corrocher 2008; Lainjedecker 2006	- Necessidade de terapia de manutenção - Aumento risco tumores malignos
Pimecrolimus	Swift 2005; Volz 2008; Gorouchi 2007; Passeron 2007	- Atividade antiinflamatória - Capacidade imunomodulatória - Baixo potencial imunossupressor
Retinóides		
Tretinoína Isotretinoína	Petruzzi 2002; Woo 1985; Laurberg 1991; Ott 1996; Buajeeb 1997	- Pouco efetivo para o LPB - Resultados divergentes - Efeitos adversos severos
Imunossupressores		
Micofenolato Mofetil	Nousari 1999	- Casos isolados - Uso concomitante com prednisona ou ciclosporina
Imunossupressores biológicos		
Alefacept	Fivenson 2006; Chang 2008	- Relatos de caso
Efalizumab Etanercept	Lowes 2005; Cheng 2006; Böhm 2007; Heffernan 2007; Yarom 2007	- Sucesso no tratamento de psoríase - Injeção semanal
Basiliximab	Rebora 2002	- Relato de um caso - Efeitos adversos severos - Preço muito elevado
Agentes antimicrobianos		
Dapsona	Matthews 1989	- Reação de hipersensibilidade - Relatos de casos isolados - Sem melhora no LP em gengiva
Griseofulvin	Aufdemorte 1983; Eisen 1994	- Seguro - Sem melhora - Efeitos adversos significativos

Os corticosteróides têm sido considerados a primeira linha terapêutica do LPB, pois atuam diminuindo a resposta imune celular. Redução de citocinas inflamatórias tem sido observada após corticoterapia dentre elas: o TNF- α (RHODUS et al., 2006; THONGPRASOM et al., 2006), IL-1 α , IL-6, IL-8 (RHODUS et al., 2006) que estão envolvidas no processo de patogênese do LPB.

Os corticosteróides podem ser utilizados na forma tópica ou sistêmica. Os tópicos são prescritos como parte do protocolo inicial e por vezes, como manutenção. Dentre os corticóides tópicos mais utilizados encontra-se o propionato de clobetasol, triamcilonolona, betametasona e dexametasona. Os meios de administração são os mais variados, desde creme, pomada e gel até solução para bochechos e inalatórios (THONGPRASOM e DHANUTHAI 2008; VINCENT et al., 1990).

Medicamentos a base de propionato de clobetasol, seja ele na forma de pomada, loção ou gel, têm demonstrado, em diversos estudos, ser o mais efetivo para o controle dos sinais e sintomas do LPB (LODI et al., 2012; CARBONE et al., 2009; CONROTTO et al., 2006; CAMPISI et al., 2004).

González-Moles, Morales e Rodriguez-Archilla (2002) trataram pacientes com lesões erosivas de LP utilizando propionato de clobetasol a 0,05% na forma de colutório bucal para bochechos e concluíram ser este um tratamento eficaz e relativamente rápido. Em ambos os trabalhos citados, apesar do clobetasol ser uma boa opção de tratamento, esta droga não foi abrangente em 100% dos pacientes, havendo uma taxa de falha em torno de 10 a 15%. Em outro trabalho publicado pelo mesmo grupo em 2003, no qual foi utilizado o propionato de clobetasol a 0,05% em orabase com associação de nistina 100.000UI, 100% dos pacientes apresentaram

resposta completa após 48 semanas de tratamento, mostrando ser esta uma opção eficaz para o LPB erosivo localizado em gengiva (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2003).

Campisi et al. (2004) utilizaram a mesma concentração de propionato de clobetasol (0,025%) em formulações diferentes: microesferas e pomada. O primeiro grupo reportou escores de dor menores em relação ao segundo. Ambos apresentaram efeitos adversos (candidíase pseudomembranosa) em frequências similares.

Conrotto et al. (2006) compararam a ação do propionato de clobetasol 0,025% gel em orabase com a ciclosporina 1,5% gel em orabase. Não foi encontrada nenhuma evidência significativa de diferença entre os dois grupos no que diz respeito à dor e aos sinais clínicos. O grupo clobetasol apresentou uma maior incidência de efeitos adversos.

Carbone et al. (2009) compararam o propionato de clobetasol em gel adesivo com duas concentrações diferentes (0,025% e 0,05%). Não houve diferença estatística entre os dois grupos embora ambos tenham apresentado melhora da dor e das lesões em mais de 85% dos pacientes.

No trabalho publicado por Corrocher et al. (2008), no qual foi utilizado o propionato de clobetasol 0,05% em pomada comparando-o com tacrolimus 0,1% em pomada, foram encontrados resultados similares ao trabalho citado anteriormente com relação a falta de diferença significativa entre os dois grupos na melhora da dor e dos sinais clínicos, entretanto, os efeitos adversos foram maiores no grupo tratado com tacrolimus.

Tabela 3. Características de ensaios clínicos utilizando propionato de clobetasol tópico em diferentes concentrações e formulações.

Autores/ano	Medicamentos (dose e forma aplicação)	Pacientes/protocolo utilizado	Resposta	Efeitos adversos
Sonthalia et al. 2012	1. Clobetasol 0.05% - pomada 2. Tacrolimus 0.1% - pomada	1. n = 15 2. n = 16 - 8 semanas terapia (2x/dia) - 4 semanas de acompanhamento	- Grupo 1: 74% pacientes com resposta boa ou muito boa ao tratamento - Grupo 2: 100% pacientes com resposta boa ou muito boa ao tratamento	- Grupo 1: 20% desenvolveram candidíase - Ambos os grupos houve relato de queimação logo ao aplicar a pomada
Carbone et al. 2009	1. Clobetasol 0.025% - gel bioadesivo 2. Clobetasol 0.05% - gel bioadesivo	1. n = 18 2. n = 17 - 2x/dia - durante 2 meses - profilaxia para candidíase	- Melhora da dor (VAS) e escore clínico - Sem diferença estatística entre as duas formulações	- Sem efeitos adversos
Corrocher et al. 2006	1. Clobetasol 0.05% - pomada 2. Tacrolimus 0.1% - pomada	1. n = 16 2. n = 16 - 4 semanas de tratamento - 2 semanas de acompanhamento - profilaxia para candidíase	- Sintomas foram significativamente menores no grupo tacrolimus após o tratamento.	- Tacrolimus: 56.3% pacientes apresentaram ardência nos primeiros 2 dias de aplicação.
Conrotto et al. 2006	1. Clobetasol 0.025% - gel 2. Ciclosporina 1.5% - gel	1. n = 19 2. n = 20 - 2 meses de tratamento - 2 meses de acompanhamento - Profilaxia para candidíase	- Melhora da dor (VAS) e escore clínico - Sem diferença estatística entre os dois tratamentos - Custo elevado da ciclosporina	1. dispepsia e 3 pacientes e exantema em 2 2. dispepsia em 1 paciente
Campisi et al. 2004	1. Clobetasol 0.025% - microesferas lipídicas 2. Clobetasol 0.025% - pomada	1. n = 17 2. n = 28 - 1º mês: 2x/dia - 2º mês: 1x/dia	- Escore de dor significativamente menor no grupo 1. - Ambos apresentaram melhora da dor e escore clínico	- 3 casos (6.6%) apresentaram candidíase bucal.
Lo Muzio et al. 2001	1. Clobetasol 0.05% - pomada 2. Clobetasol 0.05% - pasta para dentadura 3. Clobetasol 0.05% - base analgésica	1. n = 8 - 3x/dia 2. n = 8 - 2x/dia 3. n = 8 - 2x/dia	- Grupos 1 e 2 correlacionados com remissão mais rápida da dor	- Candidíase pseudomembranosa

Rodstrom et al. 1994	1. Clobetasol 0.05% - orabase	1. n = 17 2. n = 20 - 3x/dia - 3 semanas	- Grupo 1 mais efetivo na melhora clínica (p<0.05%).	- Candidíase em 3 pacientes
	2. Triamcinolona 0.1% - pomada	- 1x/dia - 3 semanas - dias alternados - 3 semanas	- Grupo 1 apresentou resposta clínica mais imediate.	

Devido ao fato do clobetasol ser o corticosteróide tópico mais potente, um acompanhamento cuidadoso do paciente deve ser realizado para controlar o risco de supressão adrenal e desenvolvimento de candidíase secundária. Sugere-se que os níveis de cortisol sejam medidos no início do tratamento e periodicamente (THONGPRASOM e DHANUTHAI 2008).

O uso de terapia sistêmica a base de corticóide muitas vezes faz-se necessária. Em especial, nos casos de lesões erosivas e/ou atróficas recalcitrantes, nas quais o tratamento tópico não foi satisfatório ou em casos de LPB concomitante em outras localizações (EISEN et al., 2005; CARBONE, GOSS, CARROZZO, 2003). A prednisona geralmente é a medicação de escolha, tanto pela facilidade (distribuição na rede pública), quanto pela praticidade de administração (uma vez ao dia). Quando em altas doses, é importante que o tempo de administração seja o menor possível a fim de evitar os efeitos colaterais, comuns e intensos para esta classe de fármaco (CARBONE, GOSS, CARROZZO, 2003).

Al-Hashimi et al. (2007) e McCreary e McCartan (1999) reforçam a importância de reservar o tratamento com corticosteróides sistêmicos somente nos casos de exacerbação aguda ou nos casos de lesões múltiplas e disseminadas. A dosagem deve ser limitada entre 0,5 e 1,0mg/kg do peso total do paciente ao dia e, principalmente, assim que a resposta terapêutica for alcançada, a dosagem do corticosteróide deve ser rapidamente retirada ou diminuída a fim de evitar ou minimizar os efeitos adversos.

Eisen et al. (2005) sugerem o uso da prednisona de duas maneiras: (1) período de 5 a 7 dias na dosagem máxima (entre 40-80mg/dia), com interrupção abrupta da medicação; (2) período de 2 a 4 semanas, com dosagem máxima na primeira semana (entre 40-80mg) e diminuição gradual nas semanas seguintes (entre 5-10mg/dia).

Carbone, Goss e Carrozzo (2003) compararam os efeitos tópicos do propionato de clobetasol 0,05% gel em orabase com a prednisona sistêmica na dosagem de 50mg/dia em 23 pacientes. A remissão completa dos sinais e sintomas foi similar para os dois grupos, não havendo diferenças estatísticas. Não houve diferenças significativas com relação ao período de acompanhamento nos dois grupos tratados porém, dos pacientes avaliados, 65% dos tratados com clobetasol tópico apresentaram períodos livres de doença após 6 meses de acompanhamento.

De maneira geral, todos os corticosteróides, sejam eles tópicos ou sistêmicos, podem causar efeitos colaterais, em maior ou menor grau de intensidade (CHAINANI-WU et al., 2001; SILVERMAN, GORSKY, LOZADA-NUR, 1985). No que diz respeito ao tratamento sistêmico são descritos como principais efeitos adversos o desconforto gastrointestinal, alterações de humor, poliúria, insônia, alterações na pressão arterial e nos níveis de glicose, mesmo em tratamentos de curta duração (CARBONE et al., 1999; SILVERMAN et al., 1991; PLEMONS, REES, ZACHARIAH, 1990) Nos casos em que o uso de corticosteróides torna-se prolongado, é comum efeitos adversos como hirsutismo, face Cushingoide e supressão adrenal (THONGPRASOM e DHANUTHAI, 2008; SILVERMAN, GORSKY, LOZADA-NUR, 1985). Os principais efeitos adversos dos corticosteróides tópicos foram candidíase, ardência/queimação, exantema e dispepsia (SONTHALIA et al., 2012; CORROCHER et al., 2006; CONROTTO et al., 2006). Alguns trabalhos sugerem e

incluem o uso de anti-fúngico antes de iniciar o tratamento ou concomitantemente ao início deste, a fim de evitar a infecção sobreposta por *C. albicans* (LODI et al., 2007; EISEN et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE, 2002).

Hirsutismo e face Cushingoide tem sido pouco relatados após tratamento tópico com clobetasol (GONZÁLEZ-MOLES, MORALES, RODRIGUEZ-ARCHILLA, 2002; LOZADA-NUR e MIRANDA, 1997). No estudo de González-Moles, Morales e Rodríguez-Archilla (2002), 30 pacientes com LPB foram tratados com enxaguatório de clobetasol 0.05% aplicados 3 vezes ao dia e acompanhados por 48 semanas. Destes pacientes, 3 (10%) desenvolveram face Cushingoide sendo que, 1 destes pacientes também recebeu corticoterapia sistêmica e 2 (6.6%) desenvolveram hirsutismo. Estas reações foram observadas entre a 4ª e a 6ª semanas de tratamento .

Teixeira et al. (2010) relatam o desenvolvimento da Síndrome de Cushing em uma paciente tratada para LPB com a associação de corticosteróide tópico e sistêmico. Em um primeiro momento, retirou-se a medicação sistêmica, mas observou-se manutenção do quadro de cushing, além da piora do quadro clínico de LPB. Somente após a remoção completa da medicação (tópica e sistêmica) notou-se melhora da condição sistêmica da paciente.

Risco de malignização

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o LPB como uma lesão potencialmente maligna ou cancerizável desde 1978 (LODI et al., 2005; OMS, 2005). Entretanto, permanece incerto se o LPB realmente é um fator de risco independente

para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular, bem como se os pacientes com LPB devem ser monitorados para esta neoplasia (LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; AL-HASHIMI et al., 2007; LODI et al., 2005).

A literatura permanece extremamente controversa com relação às taxas de transformação maligna das lesões, uma vez que, há um questionamento em relação aos critérios diagnósticos de LPB utilizados em muitos dos estudos publicados sobre o assunto (EISEN et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE 2002; EISEMBERG, 2000). De maneira geral, os estudos referem taxas em torno de 0,2% a 5% de risco de malignização (SUGERMAN e SAVAGE 2002; VAR DER MEIJ et al., 1999).

Não há indicadores reconhecidos e que sejam confiáveis para avaliar o risco individual de transformação maligna (VAN DER WAAL, 2009). As taxas mais elevadas de transformação maligna foram reportadas entre as lesões atróficas e erosivas (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007; XUE et al., 2005; SUGERMAN e SAVAGE 2002).

Acompanhamento

Não existe um consenso a respeito da frequência entre as consultas de acompanhamento para os pacientes portadores de LPB (PAYERAS et al., 2013; LE CLEACH e CHOSIDOW, 2012; VAN DER MEIJ et al., 2007). Entretanto, diversos estudos reforçam a importância de manter o acompanhamento em longo prazo destes pacientes (PAYERAS et al., 2013; PARASHAR, 2011; FARHI e DUPIN, 2010; SCULLY E CARROZZO, 2008; MIGNONA et al., 2004; EISEN et al., 2005). Recomenda-se categoricamente, sempre que houver alterações nas características

clínicas das lesões de LPB, a realização de biópsias objetivando o diagnóstico precoce de possível transformação maligna (PARASHAR, 2011; EPSTEIN et al., 2003; SUGERMAN e SAVAGE, 2002)

Mignona et al. (2002, 2001) sugerem que o acompanhamento regular de pacientes com LPB deve ser realizado três vezes ao ano. Além disso, reforçam para o cuidado com os sinais que podem ser indicativos de transformação, como a extensão dos sintomas e a perda de homogeneidade. Sempre que houver alteração no padrão clínico, as consultas de rotina devem ser menos espaçadas e a biópsia seguida de exame anatomopatológico deve ser providenciada.

Trabalhos publicados por Van Der Meij, Mast e Van Der Waal (2007) e Sugerman e Savage (2002) recomendam consultas de acompanhamento duas vezes ao ano para o diagnóstico precoce de qualquer transformação. Parashar (2011) sugere que a frequência das consultas deve ser baseado nas características clínicas da lesão e sintomatologia, podendo variar de 2 meses a 1 ano.

2.2 FOTOTERAPIA LASER

Histórico

A palavra LASER foi utilizada pela primeira vez, em 1957, por Gordon Gould como acrônimo de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” (amplificação da luz por emissão estimulada de radiação) (GENOVESE, 2007). Porém desde 1903 os efeitos benéficos da fototerapia na área médica vêm sendo apontados quando Finsen publicou seu teorema no qual justificava que a luz em certos comprimentos de onda poderiam ser utilizados como terapia para determinadas patologias. Este autor publicou dois trabalhos sobre os benefícios da fototerapia intitulados “On the effects of light on the skin” e “The use of concentrated chemical light rays in medicine” que o levaram a ganhar o prêmio nobel em 1903 (MØLLER et al., 2005; ROELANDTS, 2002).

Em 1917, Albert Einstein formulou a “Teoria da Emissão Estimulada de Radiação”, revelando princípios teóricos básicos sobre a amplificação da luz pela emissão de radiação (KLEPPNER, 2004). Baseado nos princípios de Einstein, em 1953, Charles Townes construiu o primeiro aparelho oscilador que operava na faixa das microondas, o MASER (*Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) (SILVA, HADAIR, MUSSKOPF, 1998) e em 1958, os mesmos princípios do MASER foram estendidos para a região visível do espectro eletromagnético (GENOVESE, 2007). Em 1961, Javan, Benett e Herriott anunciaram o funcionamento bem sucedido de um laser gasoso contínuo de He-Ne, com comprimento de onda de 1.152,3nm (SNYDER-MACKLER et al., 1989). Neste mesmo ano, Theodoro Maiman desenvolveu o primeiro aparelho emissor de laser

com cristal de rubi a ser utilizado para fins médicos que se tornou a primeira fonte de luz coerente disponível comercialmente, recebendo o nome de *cold* laser ou *soft* laser (TUNÉR e HODE, 1999). Com isso, surgiu o interesse em produzir um equipamento na faixa do infravermelho e, na década de 70, foram desenvolvidos equipamentos de arsenieto de gálio (AsGa) e arsenieto de gálio e alumínio (AsGaAl) que são lasers com semicondutores de diodo (TUNÉR e HODE, 1999).

Na área da Odontologia, o primeiro registro data de 1965, quando Leon Goldman utilizou o mesmo aparelho descrito por Maiman em um dente desvitalizado (BASFOR, 1995). Desde então, uma grande variedade de aparelhos de laser, com diferentes materiais e comprimentos de onda, têm sido desenvolvidos para aplicação em diversos procedimentos terapêuticos e cirúrgicos.

Os primeiros trabalhos envolvendo a aplicação clínica do laser para bioestimulação foram realizados pelo húngaro Endre Mester em 1966, que utilizou o laser em cicatrização de úlceras. Desde então, a terapia utilizando laser em baixa intensidade tem sido muito estudada com intuito de entender sua ação em diferentes doenças, seu mecanismo de ação e para aperfeiçoamento dos equipamentos (SIMUNOVIC e IVANKOVICH, 2000).

Princípios e tipos de laser

O laser é um dispositivo que emite luz através de um processo de amplificação óptica baseado na emissão estimulada de radiação eletromagnética. A luz laser possui propriedades únicas como a monocromaticidade (um único comprimento de onda), a colimação (uma única direção, sem convergências) e a

coerência (propagação na mesma direção de fótons com a mesma frequência) (MATIC et al., 2003). Estas propriedades permitem que a luz laser penetre na superfície da pele de maneira não invasiva e precisa (MATIC et al., 2003; SCHINDL e NEUMANN, 1999).

Os lasers são classificados de acordo com seu efeito biológico nos tecidos em laser de baixa potência e de alta potência. Os lasers de alta potência emitem radiações que produzem efeito térmico no tecido alvo e são utilizados para incisões, vaporização (AZEVEDO et al., 2007; GONTIJO et al., 2005), ablação (FREITAS et al., 2007), coagulação e esterilização (GENOVESE, 2007; GOUW-SOARES et al., 2001) dos tecidos biológicos alvo. Os lasers de baixa potência têm sido utilizados na terapêutica de várias condições patológicas principalmente de ordem inflamatória como mucosite (MIGLIORATI et al., 2013; SCHUBERT et al., 2007), reparo de feridas (HOPKINS et al., 2004), ulcerações (DE SOUZA et al., 2010;), DTM (EMSHOFF et al., 2008; MAZZETO et al., 2007), herpes (DE CARVALHO et al., 2010; SCHINDL e NEUMANN, 1999) etc. Vários outros nomes têm sido dado a esses lasers, incluindo laser mole, laser de baixa reatividade (do inglês *Low reactive-level laser*), laser de baixa energia, laser frio, e laser em baixa intensidade (do inglês *Low level laser therapy*) (SNYDER-MACKLER et al., 1989). A terapia feita com esses lasers é atualmente denominada de fototerapia laser (FTL).

A FTL envolve o uso de laser com comprimentos de onda que variam do espectro visível da luz ($\lambda = 400 \text{ nm}$) ao infravermelho ($\lambda = 1,064 \text{ nm}$) (DAMANTE et al. 2008) e com potências abaixo de 500 mW, onde a irradiação propriamente dita vai gerar um efeito biológico. Nesta faixa de comprimento os lasers são atérmicos, ou seja, não ocorre transferência de calor, pois a energia absorvida pelos fótons é transferida diretamente para as células-alvo, onde será transformada em efeitos

fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos/fotobioestimulação (BAPTISTA et al., 2010; LINS et al., 2010; MATIC et al., 2003).

Mecanismos de ação e efeitos biológicos

Os mecanismos de ação que geram a fotoestimulação nos tecidos são bastante complexos e ainda não estão totalmente esclarecidos. Vários modelos têm sido descritos na tentativa de explicar os mecanismos o efeito da FTL nas células:

- (1) A absorção do laser por enzimas mitocondriais resultaria em aquecimento local devido o aumento de vibração molecular (OLSON, SCHIMMERLING, TOBIAS, 1980);
- (2) A absorção do laser por flavinas e citocromos da cadeia respiratória mitocondrial, resulta em alterações na transferência de elétrons na mitocôndria (LABBE et al, 1990; KARU, 1988);
- (3) Porfirinas endógenas teriam a capacidade de foto-induzir oxigênios singletos (POLO et al., 1999; FRIEDMAN e LUBARD 1996) e
- (4) A radiação infravermelha poderia ativar diretamente os canais de Ca^{2+} da membrana celular através de modificações fotofísicas, induzindo a entrada de Ca^{2+} e a proliferação celular (SMITH, 1991). Entretanto, a explicação mais fundamentada é a denominada de teoria fotoquímica que procura explicar a sensibilidade das células à luz laser. Essa teoria considera que a conversão da FTL em energia fotoquímica ocorre com a estimulação das moléculas fotorreceptoras ou cromóforos por energia eletromagnética (ORTIZ et al., 2001).

Todas as explicações da ação tecidual da FTL esta baseado no entendimento de que a luz laser para produzir efeitos biológicos tem que ser absorvida pelo tecido e conseguir interagir com as estruturas moleculares e celulares. Porém, cada

indivíduo possui quantidades e organização diferentes de moléculas o que pode interferir no resultado final do efeito terapêutico (VEÇOSO, 1993).

Uma vez absorvida a FTL pode gerar diferentes efeitos que podem ser classificados em (1) primários, (2) secundários e (3) terciários (DYSON, 2006). Os efeitos denominados de primários dizem respeito a absorção de energia pelos tecidos nas camadas superficiais e posterior depósito desta energia nos tecidos para ser transformada imediatamente em efeitos biológicos. Nos efeitos primários (1) ocorre a absorção de fótons pelos cromóforos. Esses citocromos, presentes na mitocôndria, são os responsáveis por converter o ADP em ATP, fornecendo energia para a célula (MATIC et al., 2003), e, por serem fotossensíveis, a irradiação do laser é absorvida e convertida em energia (LABBE et al., 1990). Este processo acaba por acarretar em alterações na permeabilidade da membrana, melhora na sinalização entre mitocôndria, núcleo e citosol, além de formação de ácido cítrico e aumento do metabolismo oxidativo para produzir mais ATP (MORIMOTO et al., 1994; KARU, 1989). Portanto, estes efeitos primários são aqueles que ocorrem na presença da luz laser que após sua absorção irão gerar uma cascata de reações bioquímicas resultando nos efeitos secundários.

Os efeitos secundários ocorrem sem a presença da luz laser e podem ocorrer horas ou dias após a irradiação (GENOVESE, 2007). Esses efeitos resultam das mudanças fisiológicas a nível celular (DYSON, 2006). Com a irradiação há um aumento no fluxo de cátions (Ca^{+}) intracelular, o que acaba por estimular o metabolismo celular e algumas vias de sinalização envolvidas no processo de reparo de feridas e proliferação celular (SMITH, 1991; KARU, 1989). Nos efeitos terciários (3), a resposta é influenciada pelo ambiente interno e externo e também pela interação intracelular através do aumento dos níveis de citocinas ou de fatores de

crescimento (SMITH, 1991). Esse mecanismo pode explicar porque o tratamento de uma lesão pode estimular a resolução desta lesão e de alguma outra localizada em outro sítio próximo a ela (DYSON, 2006).

A FTL tem mostrado melhores efeitos sobre os tecidos que mostrem alterações funcionais ou lesão tecidual (TUNÉR e HODE, 1999). De acordo com Karu, Pyatibrat e Kalendo (1995), o laser é mais efetivo em baixas concentrações de oxigênio e queda de pH pois estes estados levam a alteração do estado redox celular, influenciando na resposta biológica.

Parâmetros e efeitos da FTL

Alguns parâmetros são fundamentais para que ocorra uma adequada resposta biológica à FTL. Estas particularidades precisam ser consideradas quando os efeitos produzidos por esta terapia forem avaliados, uma vez que os efeitos são dose-dependentes (HAWKINS e ABRAHAMSE, 2007). Dentre esses parâmetros os mais citados são: comprimento de onda (TUNÉR e HODE 1999), regime de operação do laser (contínuo ou pulsado) (OHSHIRO, 1991), densidade de energia, dose ou fluência, tempo de irradiação, intervalos de tratamento e o método de irradiação (OHSHIRO, 1991). A combinação dos diferentes fatores da irradiação laser combinados com as propriedades físicas, químicas e biológicas do tecido alvo para que se obtenha o resultado desejado (HAWKINS e ABRAHAMSE, 2007). Além disso, a resposta celular também será dependente do estado fisiológico em que a célula irradiada se encontra (SMITH, 1991).

Dentre os parâmetros supracitados, a densidade de energia, ou dose, pode ser considerado o mais importante, pois são as modificações deste parâmetro que podem estimular, inibir ou não manifestar os efeitos terapêuticos esperados (RIBEIRO e ZECELL, 2004). Doses muito baixas resultam em efeitos fracos ou não perceptíveis. Quando a dose está acima daquela preconizada, pode resultar em efeitos mínimos ou até mesmo negativos (VAN BREUGEL e BÄR, 1992). Além disso, em dosagens muito acima, efeito supressor ou inibitório pode ser observado (COOMBE et al., 2001). Essa variação no efeito pode ser explicada pela teoria de Arndt-Schultz que propõem que os tecidos reagem a quantidade de energia absorvida por unidade de tempo, de tal forma que a atividade fisiológica é excitada quando estímulos são fracos e é inibida quando os estímulos são fortes. Em razão disso, é importante saber que a dose administrada é influenciada diretamente pela potência, tempo de aplicação, densidade de potência e intervalo entre tratamentos (HAWKINS e ABRAHAMSE 2007).

Muitas variações nos parâmetros da FTL podem ser observadas nos diferentes estudos sobre este assunto na literatura, o que torna a comparação e discussão sobre os efeitos desta terapia muito complexo. Alguns estudos apesar de buscarem o manejo da mesma doença usam metodologias muito distintas de aplicação da FTL e na forma de análise dos eventos após a irradiação. Estudos tanto em animais como em humanos ora mostram resultados positivos (MESTER, MESTER, MESTER, 1985), ora não mostram efeito algum (WALKER et al., 2000; BRAVERMAN et al., 1989). Assim, muitos autores apontam para a necessidade de se estabelecer protocolos-padrão e de mais estudos controlados para que o uso clínico dos *lasers* seja difundido (BRONDON, STADLER, LANZAFAME, 2005; WALSH, 1997).

Estudos em humanos relatam resultados positivos na cicatrização de úlceras tanto em indivíduos sem doença sistêmica como em pacientes diabéticos (ANDERS et al., 2002; FORNEY e MAURO, 1999), redução de dor após extração de terceiros molares (MARKOVIÇ e TODOROVIÇ, 2006; CARRILLO et al., 1990), cicatrização de feridas como incisões (NEIBURGER, 1999), gengivoplastias (AMORIM et al., 2006), melhora de quadros de disfunção temporo-mandibular (JOVANOVIĆ; BURIC; KESIC, 2004; , herpes, mucosite (MIGLIORATI et al., 2013), controle da dor em diferentes doenças (GÜR et al., 2002; BROSSEAU et al., 2000).

Vários têm sido os efeitos atribuídos à FTL passíveis de ocorrer a nível tecidual e celular, dentre eles podemos citar: aumento da proliferação de diversos tipos celulares (PEPLOW, CHUNG, BAXTER, 2010; RIBEIRO et al., 2009; PEREIRA et al., 2002;), promoção da síntese de pré-colágeno e colágeno (DE SOUZA et al, 2011; PEREIRA et al., 2002), aumento da neo-vascularização (PEREIRA et al., 2010; CORAZZA et al., 2007), redução da expressão de espécies reativas de oxigênio (LIM et al., 2007); liberação de fatores de crescimento (DAMANTE et al., 2009), modulação de citocinas pró-inflamatórias (FERNANDES et al., 2012) e modulação de mediadores químicos álgicos (Moreira et al., 2009; SAKURAI et al., 2000).

FTL em Liquen plano bucal

Estudos anteriores examinaram o efeito do excimer laser (308 nm) que é um tipo de FTL no líquen plano em boca. Este tipo de laser é, dentro das ondas eletromagnéticas, uma luz na área do ultravioleta, com baixo poder de penetração

nos tecidos e que tem efeitos carcinogênicos (KÖLLNER et al., 2003). Os resultados usando o excimer foram muito ruins e os pacientes não demonstraram resolução ou melhora das lesões (PASSERON et al., 2009). Porém, o LBP na faixa do vermelho e do infravermelho são comprimentos de onda com poder de penetração maior nos tecidos e com reposta biológica bem descrita em diversos tecidos. Poucos estudos foram encontrados na literatura utilizando algum tipo de FTL em líquen plano em boca. (Tabela 4)

Jajarm, Falaki e Mahdavi (2011) compararam o efeito do laser de 630 nm versus um corticosteróide tópico (dexametasona) em 30 pacientes portadores de lesões atróficas e/ou erosivas de LPB. Foram avaliados parâmetros como dor (VAS) e aspecto clínico, nos quais o tratamento com a FTL mostrou-se tão resolutivo quanto o uso de dexametasona, não havendo diferenças estatísticas entre ambos os tratamentos. Durante o período de acompanhamento, 50% dos pacientes tratados com FTL não mostraram sinal algum de recidiva das lesões. Não foi relatado nenhum efeito adverso à terapia.

No estudo de Cafaro et al. (2010) apenas 13 casos de líquen plano bucal que não responderam previamente as terapias convencionais foram submetidos ao tratamento com laser 904-nm e foi observada redução significativa no tamanho das lesões e no quadro de dor. Nenhum efeito colateral tem sido relatado nos tratamentos com laser nesses comprimentos de onda.

Agha-Hosseini, Moslemi e Mirzaii-Dizgah (2012) compararam o efeito da FTL (633 nm) com o laser de CO₂ (890 nm) no tratamento de LPB em 28 pacientes. Eles consideraram o número de lesões tratadas em cada protocolo, que consistiu de 30 lesões tratadas com FTL e 27 lesões tratadas com laser cirúrgico de CO₂. O grupo

FTL obteve resposta clínica parcial ou completa em 100% das lesões tratadas, enquanto o grupo CO₂ obteve percentual de aproximadamente 85% nos mesmos parâmetros. Nenhum efeito colateral foi relatado.

Cafaro et al. (2013), utilizando FTL com 980 nm em 30 pacientes, mostrou resolução clínica em 60% dos casos (18 pacientes). Apenas 2 (6.6%) pacientes não responderam satisfatoriamente à terapia. O número médio de sessões foi de 11.79 por paciente. A partir da quarta sessão de FTL, cerca de 80% dos pacientes já apresentaram diminuição significativa da sintomatologia (VAS) ($p=0,001$). Não foi relatado nenhum efeito adverso durante e após as sessões.

Tabela 4. Estudos clínicos com FTL utilizados para o tratamento de LPB.

	Ano	n	Laser	Metodologia	Resultado
Cafaro <i>et al.</i>	2013	30	GaAIs	980nm 300mW 1W/cm ² 4J/cm ² - média de 11.79 sessões	- Diminuição significativa escore clínico e dor - Sem efeitos adversos
Misra <i>et al.</i>	2013	1	Diodo	940nm - 2 meses tratamento	- Remissão completa dor (VAS) - Sem recorrência - Sem efeitos adversos
Agha-Hosseini <i>et al.</i>	2012	28	CO2 e Diodo	890nm 0,3-0,5 J/cm ² 633nm 0,3-0,5 J/cm ² - 5 sessões	- 100% de melhora total ou parcial - Parâmetros avaliados: VAS Tamanho lesão Resposta clínica
Jajarm <i>et al.</i>	2011	30	Diodo e dexametasona	630nm 10mW/cm ² 1,5J/cm ² 2,5 min irradiação 1x1cm - 10 sessões	- Comparação com dexametasona tópica - Não houve diferença estatística entre grupos - Melhora da dor e escore clínico em ambos os grupos - Grupo laser sem efeitos adversos
Sivolella <i>et al.</i>	2011	1	Diodo	830nm 1,6W - 3 sessões	- Lesão em língua refratária a outros tratamentos - Remissão completa da dor e desconforto - Sem sinais de recorrência
Cafaro <i>et al.</i>	2010	13	Diodo	904nm 4J/cm ² por minuto Sem contato 0,8x0,8cm - 2 sessões/semana	- 3 lesões em um total de 25, não responderam ao tratamento - 11 pacientes apresentaram melhora dos sintomas após a primeira semana - Sem efeitos adversos

3. OBJETIVOS

3.1 Gerais

Comparar a efetividade da fototerapia laser (FTL) com o propionato de clobetasol 0.05% no tratamento dos sinais e sintomas do líquen plano atrófico e/ou erosivo em boca.

3.2 Específicos

Verificar a eficácia da FTL e do propionato de clobetasol 0.05% no controle da dor e na resolução das lesões atrófico e/ou erosivo do LPB.

Observar a ação da FTL e do propionato de clobetasol 0.05% na condição mastigatória, fala, deglutição e paladar de pacientes com LPB atrófico e/ou erosivo.

Analisar o efeito das duas formas de terapia com o grau de ansiedade dos pacientes.

A randomized controlled trial to compare the efficacy of laser phototherapy with topical clobetasol in the treatment of atrophic and erosive oral lichen planus

Caroline Siviero Dillenburg¹, Marco Antonio Trevizani Martins², Maria Cristina Munerato², Márcia Martins Marques³, Vinícius Coelho Carrard⁴, Manoel Sant'Ana Filho⁴, Rogério Moraes Castilho⁵, Manoela Domingues Martins⁴.

¹ DDS, Master Degree student, Department of Oral Pathology, Dental School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

² DDS, PhD, Assistant Professor, Department of Oral Medicine, Dental School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

³ DDS, PhD, Assistant Professor, Department of Restorative Dentistry, Dental School, Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

⁴ DDS, PhD, Assistant Professor, Department of Oral Pathology, Dental School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

⁵ DDS, PhD, Assistant Professor, Department of Periodontics and Oral Medicine, School of Dentistry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States of America

Corresponding author:

Manoela Domingues Martins
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Odontologia
Rua Ramiro Barcelos, 2492, sala 503
CEP: 90035-003 Santana,
Porto Alegre RS
Brazil
Phone: 55-51-33085011
manomartins@gmail.com

*** A ser submetido ao *Journal of the American Academy of Dermatology* - fator de impacto 4.135 - Qualis Capes 2013- A1, ISSN 1079-2104

Abstract

Background: Oral lichen planus (OLP) is a relatively common chronic mucocutaneous inflammatory disease. There is no definitive cure for OLP, however several drugs have been used with different results.

Objective: We sought to compare the effectiveness of laser phototherapy (LPT) with topical clobetasol propionate 0.05% gel in the treatment of the signs and symptoms of atrophic and erosive lesions of OLP.

Methods: 42 patients with a previous clinical and histopathological diagnosis of atrophic/erosive OLP were randomized to Group A: propionate clobetasol 0.05% gel (n=21) or Group B: LPT (n=21). Group A consisted of Clobetasol 0.05% gel 3 times a day. Group B consisted of irradiation from a continuous wave 660nm diode laser (InGaAlP) 3 times a week (energy density of 6 J/cm², for 6 seconds and 0,24J per poin; spot size, 0.04cm²; power output of 40 mW). Evaluations were performed during the 4 weeks of treatment. Follow up at 30 and 60 days post treatment and registration were taken of symptoms, clinical signs, functional scores, Beck Anxiety Inventory (BAI) and photography

Results: At the end of treatment (D30) a significant reduction in all parameters evaluated was observed in both groups however, LPT group showed higher percentage of complete resolution of lesions. At D60 and D90 the laser group maintained the clinical pattern of D30 showing no recurrence of lesions while clobetasol exhibited worsening in all parameters analyzed.

Conclusions: LPT can be considered a promising therapeutic option in the management of OLP with no side effects or contraindications.

Key words: Oral lichen planus, Clobetasol propionate 0.05%, laser phototherapy, recurrence, treatment, randomized controlled trial, topical corticosteroid

Abbreviations used: OLP, oral lichen planus; LPT, laser phototherapy; BAI, Beck anxiety inventory

Introduction

Lichen planus (LP) is a relatively common chronic mucocutaneous inflammatory disease that affects approximately 0.3 a 2.3% of adults, predominantly women ranging from 40 to 60 years-old¹⁻³. Although the pathogenesis of LP remains unclear, it is probably a T cell-mediated (CD8⁺ and CD4⁺) auto-immunological reaction against intraepithelial antigens³⁻⁶. Skin and oral mucosa are the most common sites but genitalia, esophagus and conjunctiva can also be affected as well as skin appendages like scalp, hair and nails^{4,7}.

Oral lichen planus (OLP) is observed mostly in the buccal mucosa, dorsum and edges of the tongue and gingiva, but it can occur in any region^{7,8}. Clinically, OLP have been classified into three major types: reticular, atrophic and erosive^{9,10}. The reticular form is the most common and is typically asymptomatic. In contrast, atrophic and erosive forms present erythematous and ulcerative areas and have symptoms ranging from a burning sensation to severe pain^{9,11}. The clinical aspects associated to the histopathological analysis is recommended to establish the final diagnosis and to exclude other autoimmune diseases, dysplastic and malignant lesions^{1,7,8,12}. The disease usually shows periods of remission and exacerbation that, although controversial, may be related to psychological disorders and emotional stress^{15,8,13,14}.

There is no cure for OLP; however several treatments including topical or systemic drugs are able to improve the clinical appearance of lesions and to reduce the pain sensitivity¹⁵⁻¹⁷. Since OLP usually require a long-term therapy due to the chronic nature of these lesions, it's fundamental to consider the patient's medical history and compliance in order to minimize the possible side effects⁹⁻¹⁸. The choice of treatments depends on the severity of OLP manifestation (degree of discomfort,

number of lesions, and overall health)⁴. Some studies indicate topical potent corticosteroids (clobetasol propionate) as the most effective protocol¹⁵. Some of the disadvantages implied in topical treatment with these drugs are compliance, candidiasis as a secondary infection, decrease in its effectiveness in longer protocols and entailing reduced adrenal function^{8,15,18-20}. Thus, the search for new therapeutic options for OLP has been performed mainly with modulators of inflammation (tacrolimus and picrolimus)²¹⁻²³ and laser phototherapy (LPT)²⁴⁻²⁹.

LPT has been widely used in a number of pathological processes; in particular for wound healing and other inflammatory conditions^{30,31}. Basically, it modulates the inflammatory process and accelerates the wound repair³²⁻³⁴. Also LPT has been widely associated with analgesia in a wide range of medical areas^{35,36}. Such effects may be related to the action of LPT increasing cellular metabolism^{37,38}. Despite the clear potential of LPT for controlling OLP, few studies have used this therapy in order to modulate the inflammation, control pain and stimulate tissue repair in OLP cases²⁴⁻²⁶. Also LPT shows great advantages compared to current OLP therapies such as non-invasiveness and no side effects. Thus, this study aims to compare the effectiveness of LPT versus topical corticosteroid in the management of signs and symptoms of atrophic and erosive OLP. The resolution of atrophic/erosive lesions, the functional ability of chewing, swallowing, fluid intake and dysgeusia were analyzed. Moreover, the association of these data with the degree of patients' anxiety was assessed.

Methods

Study Design

This single center, randomized, controlled and blind study was approved by Research Ethics Committee and by the Institutional Review Board (HCPA protocol 11-0365). All selected participants signed a written informed consent form before any clinical procedure. Sample size was performed considering previous studies and 5% of significance.

Forty two consecutive adult patients with OLP were enrolled in the study between February 2012 and November 2012. Inclusion criteria were: be 21 years-old or older; presence of symptomatic atrophic/erosive OLP associated or not to reticular lesions, be histopathologically compatible with OLP according to WHO criteria and ability to participate in all phases of the study. Exclusion criteria were: pregnant or nursing women, presence of histological signs of dysplasia; previous therapy for OLP within the 3 months before the study, amalgam restoration near to the lesions and use of medications associated with oral lichenoid reaction. Figure 1 shows study flow chart.

At baseline (D0) the following information were collected: gender, age, medical history, medications in use, duration of lesions before treatment, pretreatment performed and presence of lesions in extra-oral sites. The patients were then randomly assigned to one of the two treatment groups. Randomization was performed using computer-generated random number tables. Group A consisted of 21 subjects receiving Clobetasol Propionate 0.05% gel and Group B consisted of 21 subjects receiving LPT.

Clobetasol Propionate 0.05%

Medication was prepared with a hydroxyethyl cellulose gel and prepackaged by a pharmacist into an identified tube containing 15 grams. Patients were carefully

instructed in how to apply the medication at baseline: finger/cotton tip application on dried lesions after meals, 3 times a day during 4 weeks, without drinking or eating for at least one hour afterward. Two applications missing were accepted as long as they were not consecutive. All participants received paper written instructions.

To evaluate possible systemic absorption, blood cortisol levels were monitored at 8:00 am during the second (D14) and fourth (D30) week of treatment (considering a normal range from 5.0 to 25 $\mu\text{g/dl}$ ³⁹).

Laser Phototherapy (LPT)

LPT was applied by a single professional (CSD) using a continuous wave diode laser (InGaAlP; MM Optics, São Carlos, SP) with a wavelength of 660 nm (visible-red). The irradiation was done in punctual and in contact technique. Irradiation parameters were as follows: spot size of 0.04cm², power output of 40 mW, energy density of 6 J/cm², for 6 seconds and 0,24J per point. Number of points varied according to size of lesions. Irradiation was performed 3 times a week (Monday, Wednesday and Friday) during 4 consecutive weeks. The output power of the equipment was tested using a power meter (Laser Check; MMOptics LTDA, São Paulo, Brazil).

Candidiasis prevention

Patients with atrophic/erosive OLP lesions are more prone to develop oral candidiasis^{21,40}. Therefore, patients from both groups received prophylactic anti-mycotic medication. The anti-mycotic prophylaxis consisted of nystatin oral suspension 100,000 USP/ml (Micostatin®; Bristol-Myers Squibb Brasil S.A, São Paulo, Brazil) applied three times daily. The medication was delivered in individual 5ml dose dispensers. Paper instructions were given to all patients.

Clinical Evaluation

All patients were evaluated at baseline (D0) and once a week (D7, D14, D21 and D30). After completion of LPT (D30) all patients were assessed after 4 weeks (D60) and 8 weeks (D90). Evaluations were performed by a single professional (MATM) who was blinded for the treatment that was being carried out. Registration of symptoms, clinical signs, functional scores, Beck Anxiety Inventory (BAI) and photography were recorded at each evaluation period. At each evaluation day, patients in both groups were asked to refer any unusual effects that might have been related to protocol therapy.

Clinical Score

The clinical data were scored according to the criteria scale used by Thongprasom and co-workers (1992)⁴¹:

Score 0: no lesions; Score 1: hyperkeratotic lesions; Score 2: atrophic area $\leq 1\text{cm}^2$; Score 3: atrophic area $> 1\text{cm}^2$; Score 4: erosive area $\leq 1\text{cm}^2$; Score 5: erosive area $> 1\text{cm}^2$

Symptoms Score

The symptoms scores were obtained by using a Visual Analogue Scale (VAS). The VAS consisted of a 10-cm horizontal line marked 0 (no pain) to 10 (most severe pain ever experienced). Patients were required to mark the scale at each visit.

Functional Scores

Functional scores were obtained according the parameters analyzed by Lillebyet et al (2006)⁴². The degree of difficulty in performs daily functions as: chewing, swallowing, fluid intake and dysgeusia were assessed. Functional Scores

were described as no difficulty (0 points); mild difficulty (1 point); moderate difficulty (2 points); marked difficulty (3 points) and impossible (4 points).

Clinical Resolution Score (CRS) and Recurrence Rate (RR)

The CRS was evaluated at D30⁴³. Complete resolution was defined as the remission of all atrophic/erosive lesions regardless of any persisting hyperkeratotic lesions and absence of any symptom. Partial resolution corresponded to a decrease but not complete remission of atrophic/erosive areas and symptoms. No response was considered as the maintenance or worsening of the baseline patient's condition. D60 and D90 analysis was defined as RR when compared with D30 aspect. The OLP patients were classified as no recurrence (maintenance of clinical aspect of D30) and recurrence (new atrophic and/or erosive lesions at the same site).

Beck Anxiety Inventory - BAI

The BAI consists of a questionnaire of twenty-one multiple choice questions about how the patients had been feeling in the last week, expressed as common symptoms of anxiety¹³. The scores ranged from 0 to 63 and patients were classified as: minimal anxiety (0-10), mild anxiety (11-20), moderate anxiety (21-30) e severe anxiety (31-63). All patients were required to answer the questionnaire at every evaluation day (D0, D7, D14, D30, D60 and D90).

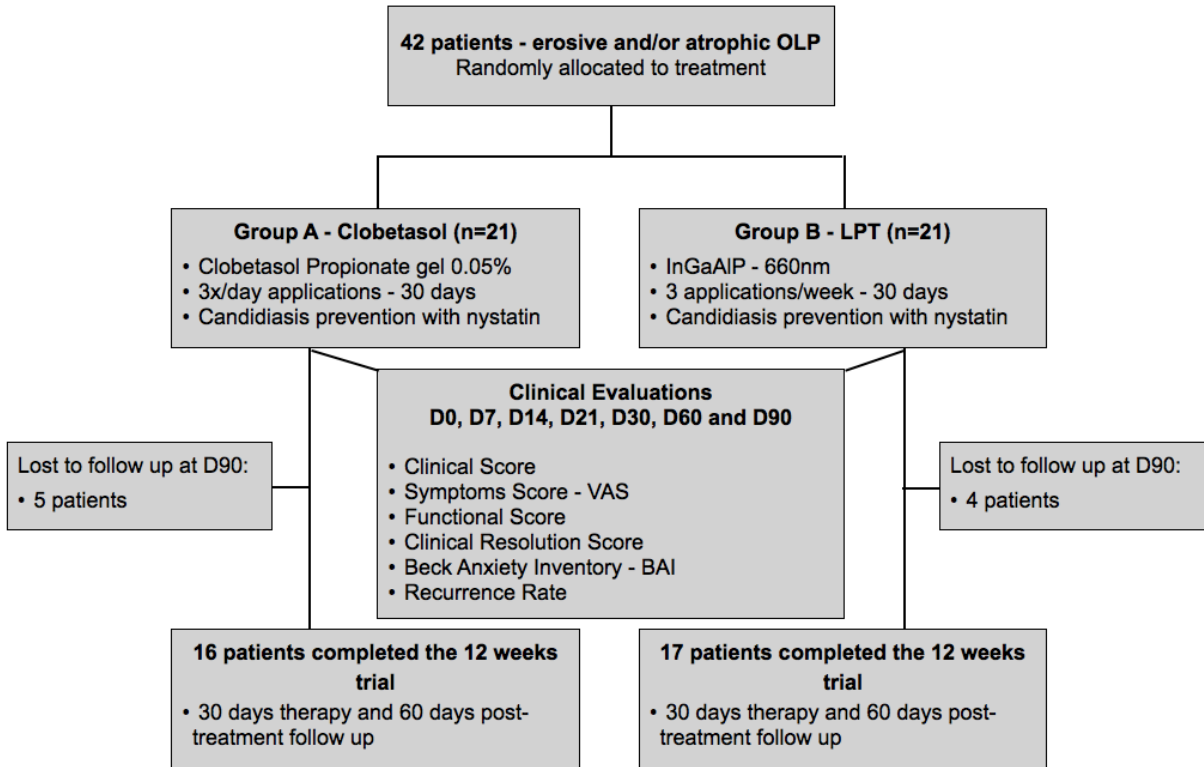


Figure 1 - Flow chart showing subject enrollment and follow up.

All patients completed the treatment period and the D60 follow up analysis. However, 9 patients (5 of clobetasol group and 4 of LPT group) did not complete the D90 follow up period due to personal reasons.

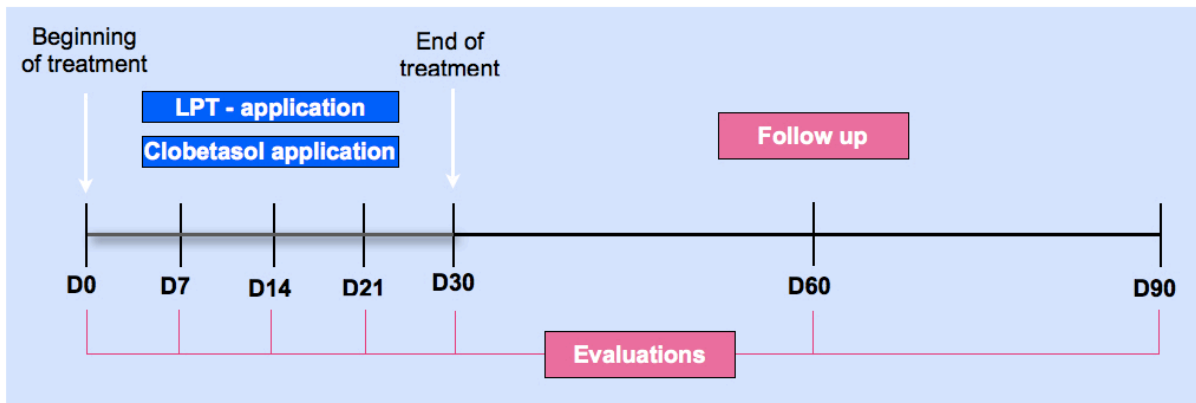


Figure 2 - Diagram of experimental protocol adopted along the study.

Statistical Analysis

Data are reported as means and standard deviations unless otherwise described. Generalized Estimating Equations - GEE and post-hoc Bonferroni's Test were used to demonstrate interaction between group and time. Functional scores, clinical scores and clinical resolution according to time and VAS scores was used to demonstrate significant differences between the two groups. The level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). All the statistical analyses were carried out by SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.).

Results

Forty two patients comprising 35 female (83.3%) and 7 male (16.7%) with 5:1 female/male ratio were included in the study. The mean age was 58.2 years-(SD \pm 14.23 years) ranging from 28 to 85 years old. The evolution period of the disease reported at beginning of the study varied from 4 to 240 months with a mean of 46.6 months. After clinical examination was observed that the common site affected by OLP were tongue (45.1%) followed by buccal mucosa (30.8%) and lips (16.1%). Out of the 42 patients, 33 (78.6%) underwent previous treatment with low potency topical corticosteroids and of these 26 (78.8%) showed no improvement in symptoms and 7 (21.2%) referred temporary improvement. Extra oral lesions were presented in 23 (54.8%) patients at baseline which included skin, genitalia and scalp sites. Table 1 summarizes the characteristics of all the patients with atrophic and/or erosive OLP lesions including demographics and symptoms data, sites of involvement and clinical aspects according to the treatment protocol.

Table 1 - General characteristics of the sample including demographics and symptoms data, sites of involvement and clinical aspects at baseline.

Baseline characteristic	Clobetasol group (n=21)	Laser group (n=21)	Total (n=42)	p-value*
Sex, n(%)				
Male	3 (14.3%)	4 (19%)	7 (16.7%)	0.791
Female	18 (85.7%)	17 (81%)	35 (83.3%)	0.813
Age, year, mean SD	61.33 (\pm 11.85)	55.14 (\pm 15.96)	58.2 (\pm 14.23)	0.211
Mean duration, months	48.48 (\pm 39.64)	44.81 (\pm 51.05)	46.6 (\pm 44.6)	0.800
VAS, mean SD	6.52 (\pm 1.74)	6.74 (\pm 2.27)	6.63 (\pm 2.0)	0.733
Site of involvement				
Tongue	54 (53.5%)	47 (46.5%)	101 (45.1%)	0.481
Buccal mucosa	33 (47.8%)	36 (52.2%)	69 (30.8%)	0.750
Lips / Labial mucosa	13 (36.1%)	23 (63.9%)	36 (16.1%)	0.015
Floor of mouth	1 (14.3%)	6 (85.7%)	7 (3.1%)	0.151
Gingiva	4 (66.7%)	2 (33.3%)	6 (2.7%)	0.423
Palate	1 (33.3%)	2 (66.7%)	3 (1.3%)	0.692
Alveolar ridge	0	2 (100%)	2 (0.9%)	0.213
Clinical aspects of lesions				
Reticular	11 (10.4%)	23 (19.5%)	44 (18.8%)	0.062
Erosive	53 (50.0%)	72 (61.0%)	125 (53.4%)	0.064
Atrophic	42 (39.6%)	23 (19.5%)	65 (27.8%)	0.044

Clinical Score

The clinical score results during the experimental period in clobetasol and LPT groups are summarized in figure 3. At baseline (D0) the mean clinical score value was similar between clobetasol and LPT groups ($p=0.822$). This finding indicates that the patients presented lesions with atrophic and erosive areas associated or not to hyperkeratotic lesions. At D7 both groups showed a similar reduction in the clinical severity of OLP ($p=0.345$) with lesions presenting especially small atrophic area ($\leq 1\text{cm}^2$). Clinical score decrease remain at D30 in both groups however, the LPT group exhibited more hyperkeratotic lesions and few atrophic/erosive lesions than clobetasol group ($p < 0.001$). At D60 and D90 the clobetasol group demonstrated a worsening at clinical aspects with recurrence of some atrophic

and erosive lesions. The LPT group denoted similar aspects than D30. The LPT treatment exhibited resolution of OLP lesion compared to clobetasol groups at D30, D60 and D90. Figure 4 shows the variation in clinical aspects during the experimental period.

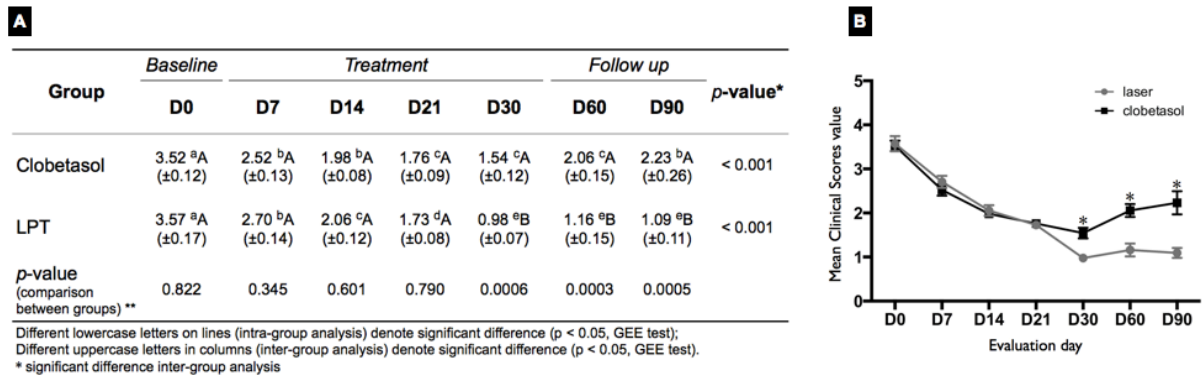


Figure 3 - Clinical score mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. At D30, D60 and D90 clobetasol group presented a significantly (*) worsening in the clinical aspect than LPT with more atrophic and erosive lesions (A and B).

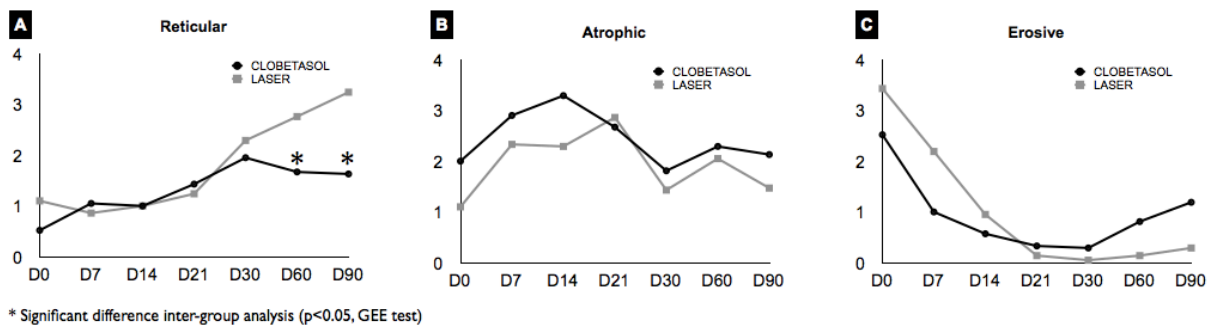


Figure 4 - Variations in clinical aspects along experimental period in clobetasol and LPT groups. Mean number of reticular (A), atrophic (B) and erosive (C) lesions per patient during the experimental time. LPT group had more hyperkeratotic lesions at D60 and D90 (*) (A) and few atrophic/erosive lesions than clobetasol group (B and C).

Symptoms Score

At baseline all patients presented symptomatology with a mean VAS of 6.6 (\pm 2.0). Regardless of treatment group, the mean VAS decreased significantly over time ($p < 0.001$) during the treatment period. There was a continuous decrease on pain since D7 until D14 when the VAS value was stable in very low level (Figure 5). The profiles of change of mean VAS scores did not differ significantly between the clobetasol and LPT groups during the period patients were receiving treatment. During the follow up period, however, LPT group maintained VAS means whereas clobetasol group showed a significant increase in pain resulting in significantly differences between LPT and clobetasol group ($p < 0.05$). The symptoms improvement were calculated as the difference of VAS score at D0 and D30.

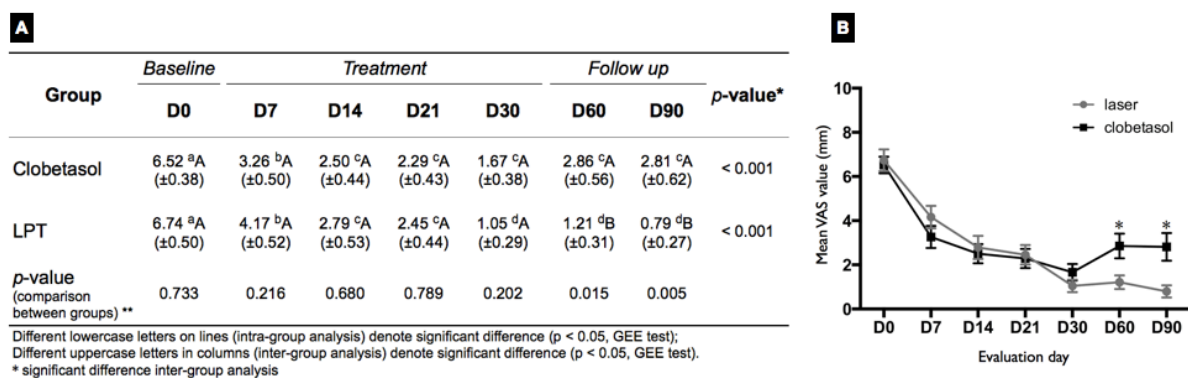


Figure 5 - Symptoms score (VAS) mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. All groups revealed a reduction in pain during the treatment period. At D60 and D90 clobetasol group presented a significant (*) increase in pain level.

Functional Scores

On D0 all patients exhibited moderate difficulty in chewing, fluid intake and dysgeusia in both groups. Most patients referred little difficulty in swallowing. Considering the two treatments separately over the experimental period, both showed significant improvement in the four aspects analyzed over the evaluation

time ($p < 0.001$). At D7 it was observed a significant difference in fluid intake functional score ($p < 0.05$) between clobetasol and LPT groups, where clobetasol showed a higher improvement. At D30 all functional scores showed improvement corresponding to absent of difficulties to chewing, swallow, fluid intake and dysgeusia. At the follow up period (D60 and D90) was observed an increase in all parameters scores although only in dysgeusia functional score was observed a significant difference between both treatment groups. (figure 6)

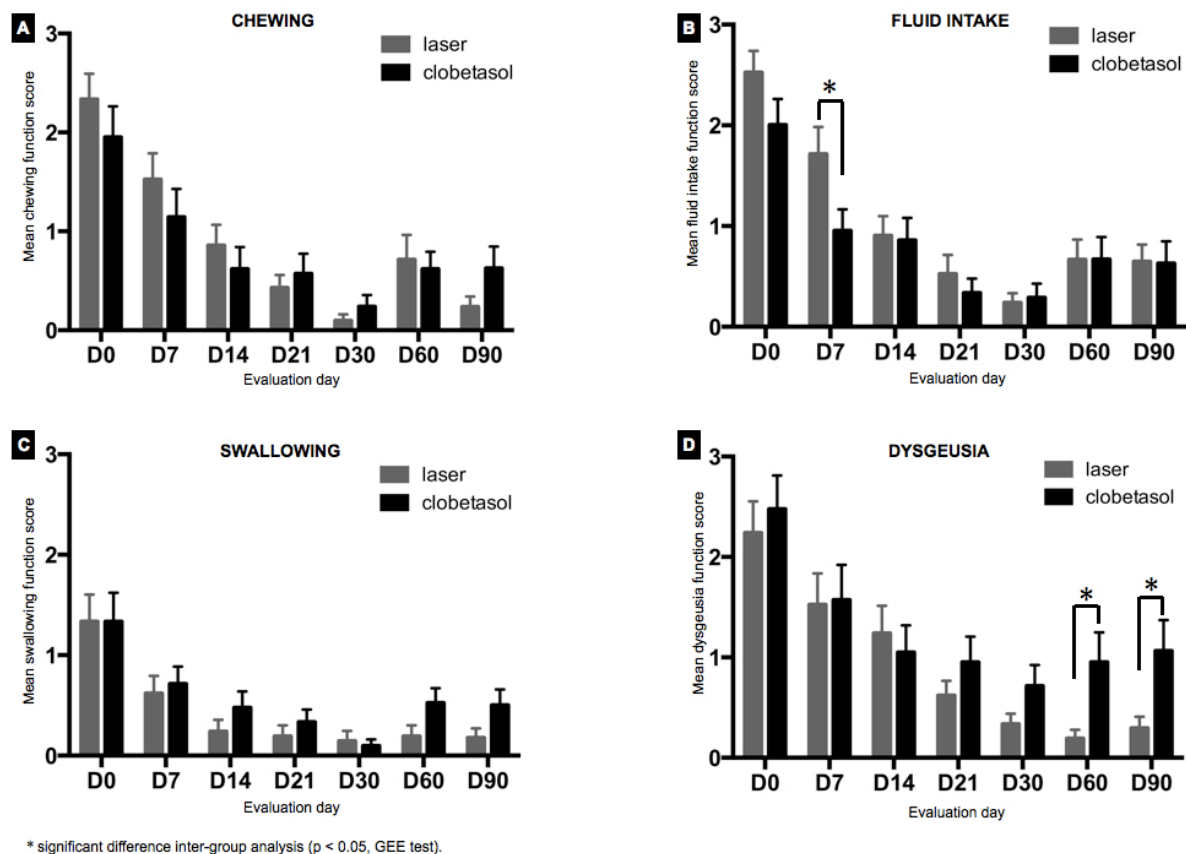


Figure 6 - Functional score mean values (standard error of mean) along experimental period in clobetasol and LPT groups. Both groups showed significant improvement in the chewing (A), fluid intake (B), swallowing (C) and dysgeusia (D) over the evaluation time. Fluid intake (B) analysis showed at D7 a significant (*) difference between groups. Dysgeusia analysis (D) revealed a significant (*) worsening during the follow up period (D60 and D90) in clobetasol group.

Clinical Resolution Score and Recurrence Rate

The data of clinical resolution score in both groups after 30 days are illustrated in table 2. Both treatment groups showed partial or complete clinical resolution in 100% of all OLP patients. Clobetasol group showed a complete resolution in 28.6% (6 patients) and LPT group exhibited complete resolution in 61.9% (13 patients) of all cases.

Clobetasol group at baseline (D0) was composed by 5 (23.8%) patients exhibiting predominantly atrophic lesions and 16 (76.2%) with predominantly erosive lesions. At D30, only 1 (20%) patient with atrophic lesions and 5 (31.2%) of erosive lesions showed complete resolution (CR). The LPT group at D0 was composed by 7 (33.3%) patients exhibiting atrophic lesions and 14 (66.7%) with erosive lesions. At D30, CR was observed in 5 (71.4%) patients with atrophic lesions and 8 (57.1%) of erosive lesions.

Table 2 - Patients distribution according to clinical score mean at baseline (D0) and percentage intragroup (parenthesis). Distribution of patients according to clinical resolution at D30. CR - Complete Resolution; PR - Partial Resolution.

	Clinical Score D0		Clinical Resolution D30			
	Atrophic mean score → 2.1-3	Erosive mean score → 3.1-5	Atrophic		Erosive	
			CR	PR	CR	PR
Clobetasol	5 (23.8%)	16 (76.2%)	1 (20%)	4 (80%)	5 (31.2%)	11 (68.8%)
LPT	7 (33.3%)	14 (66.7%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	8 (57.1%)	6 (42.9%)

Recurrence rate (RR) refers to the clinical resolution score assessed at D60 and D90 evaluations (follow up). A worsening at the clinical score, with the

appearance of new atrophic and/or erosive lesion at the same site was considered recurrence. During the first month of follow up (D60), LPT group had only 1 (4.8%) case of relapse, while 10 (47.6%) of the clobetasol group presented with recurrence, showing a significantly difference between both treatments ($p < 0.001$). D90 evaluation showed no difference ($p = 0.276$) in the RR comparing both groups although LPT presented a higher percentual of patients with no signs of relapse. (Table 3)

Table 3 - Recurrence rate of clobetasol and LPT groups at follow up (D60 and D90). A significant worsening at the clinical score was observed in clobetasol group at D60.

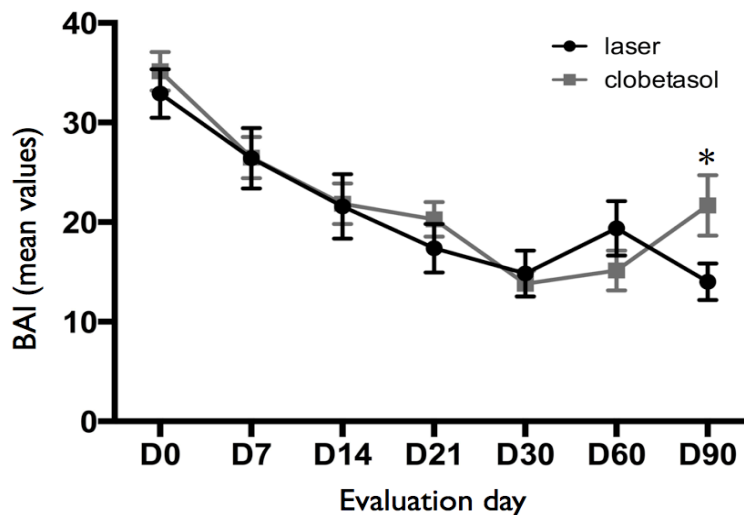
		Recurrence (%)	No recurrence (%)	Total
D60	Clobetasol	10 (47.6) ^{aA}	11 (52.4) ^{aA}	21
	LPT	1 (4.8) ^{aB}	20 (95.2) ^{bB}	21
	Total	11 (26.2)	31 (73.8)	42
D90*	Clobetasol	6 (37.5) ^{aA}	10 (62.5) ^{aA}	16
	LPT	3 (17.6) ^{aA}	14 (82.4) ^{bA}	17
	Total	9 (27.3)	24 (72.7)	33

Different lowercase letters on lines (intra-group analysis) denote significant difference ($p < 0.05$, GEE test);
 Different uppercase letters in columns (inter-group analysis) denote significant difference ($p < 0.001$, GEE test).
 * $p = 0.276$ (inter-group analysis)

Beck Anxiety Inventory - BAI

The BAI score at baseline (D0) showed a mean value of 34.02 (± 9.46) with 32.9 for the clobetasol group and 35.1 to the LPT group, which represents severe anxiety. Regardless the treatment group, all patients had a significant decrease ($p < 0.001$) in BAI questionnaire during the treatment period. There was no significant difference between the clobetasol and the LPT group during treatment, however, at

D90 of follow up, clobetasol group showed an increase at the anxiety level while LPT group maintained the mean value constant which resulted in a significantly difference between both treatments ($p < 0.05$). (figure 7)



* significant difference inter-group analysis ($p < 0.05$, GEE test).

Figure 7 - Analysis of BAI mean value (standard error of mean) index in clobetasol and LPT groups during the evaluation days.

Side Effects

Regarding side effects the Clobetasol group presented local adverse effects in three (14.3%) patients that reported a transient local burning sensation immediately after the first two days of drug application and two (9.5%) patients referred gastrointestinal distress that was resolved by the concomitant intake of omeprazol. All patients of clobetasol group showed normal endogenous cortisol levels means (5.0 to 25 $\mu\text{g}/\text{dl}^{39}$) measured at D14 was 8.85 (± 3.59) and at D30 was 10.67 (± 3.96). There were no side effects in the LPT group during the experimental period or follow up period.



Figure 8. Oral lichen planus. Effect of LPT on the lateral border of the tongue in a 82 year old man. (A) Erosive/ulcerative OLPL lesion at D0 (B) Erosive OLPL lesion at D7 (C) Effect of LPT at D30. (D) Clinical aspect of tongue at D90.

Discussion

OLP is a T-cell mediated chronic disorder whose etiology is still unclear⁵⁻⁷. Among all the therapeutic options available corticosteroids are the most widely accepted, but a definitive cure has not been achieved^{15,16}. However, Cochrane evidence is weak for all interventional modalities¹⁷ indicating that their action are limited in particular to pain relief and improve in part the clinical resolution of lesions. Thus, alternative methods that modulate inflammatory responses related to the disease seem to be reasonable⁴⁵. In this way LPT is a promising modality that has

been used in several pathological process based on its potential to modulate the inflammatory process and capability to accelerate the wound repair³⁰⁻³³ but few studies have used LPT as a potential treatment for OLP²⁴⁻²⁷. In this study we tested the efficacy of clobetasol and LPT in atrophic and erosive OLP lesions exploring their benefits on clinical behavior, oral functions and the degree of patients' anxiety.

Overall, topical clobetasol 0.05% and LPT were effective in the management of OLP showing reduction of all aspects analyzed such as clinical score, symptoms, functional score and BAI scores during the treatment period. However, LPT was better than clobetasol in several aspects. First, LPT promoted a significant clinical improvement of the oral mucosa aspect, which was observed at the end of treatment (D30). This was confirmed by the higher percentage of complete resolution in LPT group which was concomitant to the decrease of pain and the improvement in functional scores. These finding was accompanied by decreased number of erosive lesions, increased in the reticular lesions. Considering the conversion of symptomatic erosive into reticular lesions with barely any symptom or discomfort a successful outcome based in fact that OLP is a non-curable lesion. All these data confirm the theory that OLP is characterized by “dynamic lesions” in the sense that they modify their appearance, form and location with some regularity and forward to treatments^{1,46}.

Other important data collected in our study indicate that LPT was superior to clobetasol during the follow up period (D60 and D90). LPT group patients maintained the clinical, pain and functional scores similar to D30 (end of treatment). However, the clobetasol group showed a worse performance in all criteria analyzed in the study represented as significant higher recurrence rates. It was possible to observe the

recurrence of ulcerative lesions accompanied by pain, decrease of oral functions specially the dysgeusia and increase of anxiety levels (BAI index).

Analyzing all these data together we could infer that both modalities tested are effective in the treatment of OLP but LPT showed superior results during the treatment and follow up period as well as no side effects. The efficacy of clobetasol 0.05% was expected based in results described by previous studies^{21,47-49}. They demonstrated an improvement at symptoms and a clinical sign that varies from 56 to 100% of OLP treated with clobetasol 0.05% gel but, there was none complete remission. The recurrence of OLP lesions after the end of treatment using clobetasol was described previously as rebound effect that can occur when the corticosteroid is abrupt discontinued²². Besides that, the literature describe that clobetasol therapy can cause systemic and/or local side effects. In our study clobetasol was well tolerated and caused no change in endogenous cortisol level after 14 and 30 days of treatment. However, as previews studies reported^{21,50}, local adverse effects as burning sensation and gastrointestinal disruption (discomfort) occurred. Three (14.3%) patients reported a transient local burning sensation immediately after drug application. Also, two (9.5%) patients referred gastrointestinal disruption (discomfort) but did not cause patients to leave the study since the symptoms were mild and transient. This was probably related to partial local and systemic absorption which was not sufficient to change endogenous cortisol levels. This result showed that topical clobetasol during 30 days is a safe treatment modality with few side effects.

The most interesting findings of our study were that the LPT was effective in the treatment of OLP and promoted lower level of lesion recurrence without side effects. We decided to study LPT in OLP based in previous positive effect that diode laser has been demonstrated in other diseases including slow healing skin ulcers³⁴, oral

mucositis^{30,31}, herpes simplex infections⁵¹, chronic diabetic leg and foot ulcers^{52,53}. The main effects of this therapy are the acceleration of the wound healing associated to modulation of inflammatory process, as well as its analgesic and biomodulatory effects^{54,56}. LPT induce biological activity in a diversity of cell types^{32,33} by activation of signaling pathways activating cell proliferation and migration⁵⁸, controlling the oxidative stress⁵⁷, modulating the production of several cytokines⁵⁹ as well as regulating several genes, which are intimately involved in the process of wound healing^{32,33,56}. The OLP is a chronic disease with inflammatory pathogenesis that involves a cellular immune response associated to local secretion of several pro-inflammatory cytokines that results in persistent oral lesions (atrophic/ulcers)⁵. So, we hypothesized that LPT can modulate this disease reducing the inflammatory process and promoting healing of lesions.

Few studies analyzed the effect of LPT in OLP²⁴⁻²⁷ and only one compared in randomized clinical trial the laser effect with standard therapy (dexamethasone)²⁶. So, it is difficult to compare our results. However, our results are in accordance with the studies performed up to the present time that showed a significant pain reduction and clinical improvement of OLP lesions with the use of LPT^{24-27,60}. The maintenance of clinical controlled lesions and absence of pain during the follow up period was an important result and was also described by Cafaro et al. (2010)²⁷ that observed that more than 50% of patients that received LPT treatment reported a continuous improvement in the symptomatology. In other conditions like recurrent herpes labialis⁵¹ and oral mucositis^{30,31}, LPT causes a strong decrease in pain and prevents lesion manifestation, without promoting any side effects. The exact mechanism that lead LPT to prevent recurrence of herpes and mucositis still not fully explained.

However, one hypothesis refers to the effects of LPT in the modulation of immune system⁵¹.

There are some conflicting evidence for an association between psychological disturbances (stress, depression and anxiety) and the OLP pathogenesis^{13,14}. It is postulated that emotional stress promotes dysregulation of immune functions with alteration of the balance of Th1/Th2 cytokines and increased Th2 response, which are associated with the development of autoimmune diseases^{61,62}. In the present study the patients showed significant improvement on psychological factors with a reduction in the BAI score observed in both groups during the treatment period. This can be attributed to a variety of factors such as decrease in symptomatology, improvement of oral functions and the attention that the patients received at evaluation day during the four weeks of treatment. The follow up period showed an increase of BAI index in clobetasol group indicating worsening of clinical and psychological condition. The BAI is a self-report instrument for measuring the severity of anxiety discriminating from depression. Few studies investigate the association between BAI and OLP but this questionnaire is a helpful toll to analyze the clinical course of psychological aspect of patients with OLP^{13,14,62,63}. Considering the interplay between emotional status and OLP course, psychological support could be considered as a complementary strategy in OLP management, particularly in unresponsive patients.

To the best of our knowledge, this study is the first clinical trial assessing the effects of LPT in comparison with clobetasol 0.05% in OLP including clinical behavior, symptoms, oral function and psychological analysis. Our results indicate that LPT was more effective than clobetasol in treatment and to prevent recurrence of lesions. Besides that, LPT do not exhibited side local or systemic side effects. In conclusion,

our findings corroborate to a better understanding on the effect of LPT in treatment of inflammatory diseases like OLP. Our data also strongly indicates that LPT is a promising therapeutic strategy to this condition. Nonetheless, further studies are underway to better understand the effect of LPT over OLP and the action of this therapy on mechanisms involved in pathobiology of OLP.

Acknowledgments

This study was funded by FIPE/HCPA 11-0365 and CAPES, Brazil. There was no industrial funding for the study.

References

1. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Feb; 44(1): 89-107.
2. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med.* 2005 Sep; 34(8): 467-72.
3. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med.* 2010 Nov; 39(10):729-34.
4. Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med.* 2012 Feb; 366(8):723-32.
5. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol.* 2013 sep; 58(9):1057-69.
6. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, 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.* 2005; 100(1): 40–51.
7. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J.* 2002; 47(4):290–7.
8. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, et al. Number V. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.* 2005; 11(6):338–49.
9. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin.* 2003 Jan; 21(1): 79-89.

10. Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2000 Sep-Oct; 1(5): 287-306.
11. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46(1):15–21.
12. Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Aug; 16(5): e641-6.
13. Rojo-Moreno JL, Bagán JV, Rojo-Moreno J, et al. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86(6):687–91.
14. Allen CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986 Jan; 61(1):44-6
15. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci.* 2008; 50(4):377–85.
16. Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2012 May; 166(5):938-47
17. Cheng S, Kirtschig G, Cooper S, et al. Interventions for erosive lichen planus affecting mucosal sites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (2)
18. Crincoli V, Di Bisceglie MB, Scivetti M, Lucchese A, Tecco, Festa F. Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011 Mar; 33(1): 11-20.
19. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Jul; 60(1): 30-4.
20. Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis.* 1999 Jan; 5(1):44-9.
21. Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006; 154:139-45.
22. Corrocher G, Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:244-9.
23. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Dermato-Venereologica.* 2006; 86:227-9.
24. Cafaro A, Arduino PG, Massolini G, Romagnoli E, Broccoletti R. Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series. *Lasers Med Sci.* 2013 Apr 3.

25. Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct; 41(10):1265-9
26. Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jun; 29(6):421-5.
27. Cafaro A, Albanese G, Arduino PG, Mario C, Massolini G, Mozzati M, Broccoletti R. Effect of low-level laser irradiation on unresponsive oral lichen planus: early preliminary results in 13 patients. *Photomed Laser Surg*. 2010 Oct; 28 Suppl 2:S99-103.
28. Köllner K, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser--early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg Med*. 2003; 33(3):158-60.
29. Trehan M, Taylor CR. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol*. 2004 Apr; 140(4):415-20.
30. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan; 21(1): 333-41.
31. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, Lloid CM, Eduardo CP, Walter NF, Marques MM, Hamdi M. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2007; 15 (10):1145-1154.
32. Pellicoli ACA, Martins MD, Dillenburg CS, Marques MM, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the PI3K signaling pathway. *Journal of Biomedical Optics* (in analysis).
33. Wagner VP, Meurer L, Martins MAT, Danilevicz CK, Magnusson A, Marques MM, Sant'Ana Filho M, Squarize CH, Martins MD. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *Journal of Biomedical Optics* (in analysis).
34. Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, David Baxter G. Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study. *J Athl Train*. 2004 Sep; 39(3): 223-229.
35. Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, de Bie R, Gam A, Harman K, Shea B, Morin M. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol*. 2000 Aug; 27(8):1961-9.
36. Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int*. 2002 Sep; 22(5):188-93.

37. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zangaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effectson cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med.* 2001; 29(2):179–184.
38. Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2004; 34(3):260-265.
39. Rotman-Pikielny P, Roash V, Chen O, Limor R, Stern N, Gur HG. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. *Am J Med Sci.* 2006 Aug;332(2):61-7.
40. Carbone M, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic corticosteroid therapy of oral vesiculoerosive diseases (OVED). An open trial. *Minerva Stomatol.* 1998 Oct; 47(10):479-87.
41. Thongprasom K, Luang Jarmekorn L, Seretat T, et al. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21: 456–8.
42. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37 : 1031-5.
43. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5:196-205.
44. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:86-122.
45. Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2013 May 13. doi: 10.1111/jop.12083. [Epub ahead of print]
46. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course or various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1988; 17: 213–8.
47. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 Apr;15(3): 235-43.
48. Campisi G, Giandalia G, De Caro V, Di Liberto C, Aricò P, Giannola LI. A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial. *Br J Dermatol.* 2004 May; 150(5):984-90.

49. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med*. 2001 30: 611–617.
50. Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. *Int J Dermatol*. 2012 Nov; 51(11):1371-8.
51. Eduardo Cde P, Bezinelli LM, Eduardo Fde P, da Graça Lopes RM, Ramalho KM, Bello-Silva MS, Esteves-Oliveira M. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2012 Sep; 27(5):1077-83.
52. Anders JJ, Byrnes KR, Barna L, Chenault VM, Longo L, Miracco C. FGF expression increases with low power laser irradiation during healing of cutaneous wounds in normal and diabetic psammomys obesus. *Lasers Surg Med* 2002; (suppl 14):12.
53. Forney R, Mauro T. Using lasers in diabetic wound healing. *Diabetes Technol Ther*. 1999 Summer; 1(2):189-92.
54. Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy - a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Reas*. 2007; 10:99-109.
55. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, Aimbire F, Lopes-Martins RAB. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. *Photomed Laser Surg*. 2006; 24(2):158–68
56. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci*. 2000;108(1):29-34.
57. Lim W, Lee SG, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, Park J, Kim O, Choi H. The Anti- Inflammatory Mechanism of 635 nm Light-Emitting-Diode Irradiation Compared With Existing COX Inhibitors. *Lasers Surg Med*. 2007; 39:614–621.
58. Peplow, P.V., Chung, T., Baxter, G.D. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed. Laser Surg*. 2010; 28:291-325.
59. Fernandes KP, Alves AN, Nunes FD, Souza NH, Silva JA Jr, Bussadori SK, Ferrari RA. Effect of photobiomodulation on expression of IL-1 β in skeletal muscle following acute injury. *Lasers Med Sci*. 2013 May; 28(3):1043-6.
60. Misra N, Chittoria N, Umapathy D, Misra P. Efficacy of diode laser in the management of oral lichen planus. *BMJ Case Rep*. 2013 Mar: 15;2013
61. Arshall Jr GD, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 12(4):297–307.
62. Onder M, Cosar B, Oztas MO, Candansayar S. Stress and skin diseases in musicians: evaluation of the beck depression scale, general psychologic profile (the brief symptom inventory [BSI]), beck anxiety scale and stressful life events in musicians. *Biomed Pharmacother*. 2000 Jun; 54(5):258-62.

63. Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MA, Nunes ML, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. Arch Oral Biol. 2011 Sep; 56(9):864-8.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O LPB é uma doença de caráter crônico, inflamatório e autoimune. Sua etiologia ainda permanece desconhecida e, portanto, não existe cura para as lesões. Por esse motivo, o tratamento destes pacientes consiste apenas no alívio temporário da sintomatologia e do desconforto causados pelas lesões atróficas e erosivas.

Por tratar-se de uma lesão de difícil manejo, não completamente esclarecida, não há uma terapia considerada padrão. Diversos trabalhos têm sido desenvolvidos na tentativa de encontrar um tratamento satisfatório para as lesões de LPB, no entanto, faltam parâmetros entre os estudos a fim de comparação, com muita divergência entre os tempos de tratamento, parâmetros analisados e tempo de acompanhamento.

Diversos estudos, incluindo os do nosso grupo, têm pesquisado a utilização da FTL em reparo de feridas e outras doenças inflamatórias, com resultados positivos e sem efeitos adversos. No entanto, esta modalidade de tratamento requer um treinamento que envolve desde a parte técnica de manipulação do aparelho, seleção de parâmetros ideais para cada doença e disponibilidade do paciente para visitas mais frequentes ao consultório.

No presente estudo comparamos o efeito do tratamento do propionato de clobetasol 0,05% gel em orabase com a FTL em lesões atróficas e/ou erosivas de LPB. Esse foi o primeiro trabalho comparando um corticosteróide potente com FTL no comprimento de onda estudado (660 nm).

Os resultados obtidos nos permitem concluir que, embora ambos os grupos tenham sido eficazes, a FTL mostrou maior percentual de reparo completo das lesões ao final do período de tratamento, concomitante com a diminuição da sintomatologia e melhora dos escores funcionais. Esses achados foram acompanhados pela diminuição do número de lesões erosivas, com conseqüente aumento das lesões reticulares. Além disso, durante o período de acompanhamento, a FTL mostrou menores taxas de recorrência, mantendo praticamente os mesmos parâmetros analisados ao final do tratamento.

No que diz respeito aos efeitos adversos, o clobetasol apresentou somente efeitos locais como ardência no local da aplicação e desconforto gastrointestinal. Não foi evidenciado efeito sistêmico. Enquanto que a FTL não apresentou nenhum tipo de efeito adverso associado à terapia ou contra-indicação para o paciente.

Este trabalho mostra resultados inovadores no que diz respeito ao tratamento de LPB, sendo assim, a FTL pode ser considerada uma nova estratégia terapêutica promissora para esta condição. Novos estudos devem ser realizados a fim de melhor compreender os efeitos da FTL no LPB e as ações desta terapia nos mecanismos envolvidos na patobiologia do LPB.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaii-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct; 41(10):1265-9

Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S25.e1-12.

Allan SJ, Buxton PK. Isolated lichen planus of the lip. *Br J Dermatol*. 1996 Jul;135(1):145-6.

Allen CM, Beck FM, Rossie KM, Kaul TJ. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Jan; 61(1):44-6

Amorim JCF, de Souza GR, Silveira L de B, Prates RA, Pinotti M, Ribeiro MS. Clinical study of the gingiva healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Sug*. 2006; 4(5):588-94.

Anders JJ, Byrnes KR, Barna L, Chenault VM, Longo L, Miracco C. FGF expression increases with low power laser irradiation during healing of cutaneous wounds in normal and diabetic psammomys obesus. *Lasers Surg Med*. 2002; (suppl 14):12.

Anuradha Ch, Reddy BV, Nandan SR, Kumar SR. Oral lichen planus. A review. *N Y State Dent J*. 2008 Jun-Jul; 74(4):66-8.

Au J, Patel D, Campbell JH. Oral Lichen Planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013 Feb; 25(1): 93-100.

Axéll T, Rundquist L. Oral lichen planus--a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1987 Feb; 15(1):52-6.

Azevedo LH, Galletta VC, de Paula Eduardo C, de Sousa SO, Migliari DA. Treatment of oral verrucous carcinoma with carbon dioxide laser. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Nov; 65(11):2361-6.

Bagán JV, Ramón C, González L, Diago M, Milián MA, Cors R, et al. Preliminary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 May; 85(5):532-6.

Bagán-Sebastián JV, Milián-Masanet MA, Peñarrocha-Diago M, Jiménez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992 Feb; 50(2):116-8.

Baptista J, Martins MD, Pavesi VCS, Bussadori SK, Fernandes KPS, Pinto Júnior DS, Ferrari RAM. Influence of Laser Photobiomodulation on Collagen IV During Skeletal Muscle Tissue Remodeling After Injury in Rats. *Photomed Laser Surg*. 2010; 0(0):1-7.

Basford JR. Low intensity laser therapy: Still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med.* 1995; 16(4):331–342.

Boyd AS, Annarella M, Rapini RP, Adler-Storthz K, Duvic M. False-positive polymerase chain reaction results for human papillomavirus in lichen planus. Potential laboratory pitfalls of this procedure. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Jul; 35(1): 42-6.

Brant JM, Aguiar MC, Grandinetti HA, Rodrigues LV, Vasconcelos AC. A comparative study of apoptosis in reticular and erosive oral lichen planus. *Braz Dent J.* 2012 Sep-Oct; 23(5):564-9.

Braverman B, McCarthy RJ, Ivankovich AD, Forde DE, Overfield M, Bapna MS. Effect of helium-neon and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Lasers Surg Med.* 1989; 9:50-8.

Brewer JD, Ekdawi NS, Torgerson RR, Camilleri MJ, Bruce AJ, Rogers RS 3rd, Maguire LJ. Lichen planus and cicatricial conjunctivitis: disease course and response to therapy of 11 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Jan; 25(1):100-4.

Brondon P, Stadler I, Lanzafame RJ. A study of the effects of phototherapy dose interval on photobiomodulation of cell cultures. *Lasers Surg Med.* 2005; 36:409-13.

Brosseau L, Welch V, Wells G, Tugwell P, de Bie R, Gam A, Harman K, Shea B, Morin M. Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2000 Aug ;27(8):1961-9.

Buajeeb W, Kraivaphan P, Poburksa C. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical fluocinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(1):21–5.

Cafaro A, Albanese G, Arduino PG, Mario C, Massolini G, Mozzati M, Broccoletti R. Effect of low-level laser irradiation on unresponsive oral lichen planus: early preliminary results in 13 patients. *Photomed Laser Surg.* 2010 Oct; 28 Suppl 2:S99-103.

Cafaro A, Arduino PG, Massolini G, Romagnoli E, Broccoletti R. Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series. *Lasers Med Sci.* 2013 Apr 3.

Campisi G, Giandalia G, De Caro V, Di Liberto C, Aricò P, Giannola LI. A new delivery system of clobetasol-17-propionate (lipid-loaded microspheres 0.025%) compared with a conventional formulation (lipophilic ointment in a hydrophilic phase 0.025%) in topical treatment of atrophic/erosive oral lichen planus. A Phase IV, randomized, observer-blinded, parallel group clinical trial. *Br J Dermatol.* 2004 May; 150(5): 984-90.

Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, Conrotto D, Pentenero M, Broccoletti R. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis.* 2009 Apr; 15(3):235-43.

Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term

management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis.* 1999 Jan;5(1):44-9.

Carbone M, Goss E, Carrozzo M, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32(6):323–9.

Carrillo JS, Calatayud J, Manso FJ, Barberia E, Martinez JM, Donado M. A randomized double blind clinical trial on the effectiveness of helium-neon laser in the prevention of pain, swelling and trismus after removal of impacted third molars. *Int Dent J* 1990; 40:31-6.

Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus – a review. *Minerva Stomatol.* 2009;58:519–37.

Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: a review. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* 2004;98:171–83.

Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, et al. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001;132(7):901–9.

Chaiyarit P, Kafrawy AH, Miles DA, Zunt SL, Van Dis ML, Gregory RL. Oral lichen planus: an immunohistological study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *Journal of Oral Pathology and Medicine.* 1999; 28(5):210–5.

Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Australian Dental Journal* 2004; 49(4):192–5.

Cheng A, Mann C. Oral erosive lichen planus treated with efalizumab. *Arch Dermatol.* 2006 142: 680–682.

Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, Sarakarn P. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 573–7.

Conrotto D, Carbone M, Carrozzo M, Arduino P, Broccoletti R, Pentenero M. Ciclosporin vs. clobetasol in the topical management of atrophic and erosive oral lichen planus: a double-blind, randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology.* 2006; 154: 139-45.

Coombe A.R., Ho C.T. Darendeliler M.A., Hunter N., Philips J.R., Chapple C.C. and Yum L.W. The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells. *Clin Orthod Res.* 2001; 4(1), 3-14.

Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the Angiogenesis of Skin Wounds in Rats Using Different Light Sources, *Photomedicine and Laser Surgery*, v. 25, n. 2, p. 102-106, 2007.

- Corrocher G, Lorenzo G, Martinelli N, Mansueto P, Biasi D, Nocini PF. Comparative effect of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol 0.05% ointment in patients with oral lichen planus. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35:244-9.
- Crincoli V, Di Bisceglie MB, Scivetti M, Lucchese A, Tecco, Festa F. Oral lichen planus: update on etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011 Mar; 33(1): 11-20.
- Damante CA, De Micheli G, Miyagi SP, Feist IS, Marques MM. Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci*, v. 24, no. 6, p. 885-891, 2009.
- Damante CA, Gregghi SL, Sant'ana AC, Passanezi E. Clinical evaluation of the effects of low-intensity laser (GaAlAs) on wound healing after gingivoplasty in humans. *J Appl Oral Sci*. 2004 Jun; 12(2): 133-6.
- Daramola OO, George AO, Ogunbiyi AO, Hepatitis C. virus and lichen planus in Nigerians: any relationship? *International Journal of Dermatology* 2002;41:217-9.
- De Carvalho RR, de Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JL, Bezinelli LM, de Magalhães MH, Pegoretti T, de Freitas PM, de Paula Eduardo C. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study. *Lasers Med Sci*. 2010 May; 25(3): 397-402.
- De Panfilis G, Manara GC, Allegra F. Remarks on early versus late lichen planus. *Archives for Dermatological Research Archiv fur Dermatologische Forschung* 1981;270(2):163-6.
- De Souza TO, Martins MA, Bussadori SK, Fernandes KP, Tanji EY, Mesquita-Ferrari RA, Martins MD. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg*. 2010 Oct;28 Suppl 2:S85-8.
- De Souza TO, Mesquita DA, Ferrari RA, Dos Santos Pinto D Jr, Correa L, Bussadori SK, Fernandes KP, Martins MD. Phototherapy with low-level laser affects the remodeling of types I and III collagen in skeletal muscle repair. *Lasers Med Sci*, v. 26, n. 6, p. 803-814, 2011.
- Dyson M. (2006) Primary, secondary and tertiary effects of phototherapy: a review. *Mechanisms of Low Level Light Therapy. Mechanisms for Low-Light Therapy*, edited by Michael R. Hamblin, Ronald W. Waynant, Juanita Anders, Proceedings of SPIE Vol. 6140 (SPIE, Bellingham, WA, 2006) 6140, 614005-1 — 614005-12.
- Eduardo Cde P, Bezinelli LM, Eduardo Fde P, da Graça Lopes RM, Ramalho KM, Bello-Silva MS, Esteves-Oliveira M. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. *Lasers Med Sci*. 2012 Sep;27(5):1077-83. doi: 10.1007/s10103-011-1019-6. Epub 2011 Nov 16.
- Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, et al. Number V. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005;11(6):338-49.

Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Feb;46(2):207-14. Review.

Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin*. 2003 Jan; 21(1): 79-89.

Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:431-436.

Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000; 58: 1278-1285.

Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, Schöning H, Strobl H. Low-level laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Apr; 105(4): 452-6.

Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(1):32–7.

Erkek E, Bozdogan O, Olut AI.88 Hepatitis C. virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clinical and Experimental Dermatology* 2001;26:540–4.

Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Dec;16(4):284-94.

Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1): 100–8.

Fernandes KP, Alves AN, Nunes FD, Souza NH, Silva JA Jr, Bussadori SK, Ferrari RA. Effect of photobiomodulation on expression of IL-1 β in skeletal muscle following acute injury. *Lasers Med Sci*. 2013 May;28(3):1043-6.

Fernández-González F, Vázquez-Álvarez R, Reboiras-López D, Gándara-Vila P, García-García A, Gándara-Rey JM. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Aug 1; 16(5): e641-6.

Firth NA, Reade PC. Comparison of eosinophil densities in oral mucosal lichen planus and lichenoid drug reactions. *J Oral Pathol Med*. 1990 Feb;19(2):86-8.

Fivenson DP, Mathes B. Treatment of generalized lichen planus with alefacept. *Arch Dermatol*. 2006 142: 151–1522.

Forney R, Mauro T. Using lasers in diabetic wound healing. *Diabetes Technol Ther*. 1999 Summer;1(2):189-92.

Freitas PM, Navarro RS, Barros JA, de Paula Eduardo C. The use of Er:YAG laser for cavity preparation: an SEM evaluation. *Microsc Res Tech*. 2007 Sep;70(9):803-8.

Friedman H, Lubard R. Photostimulation by light-induced cytosolic calcium oscillations. *Laser Ther* 1996;8:137-142.

Gál P, Vidinský B, Toporcer T, Mokry M, Mozes S, Longauer F, Sabo J. Histological assessment of the effect of laser irradiation on skin wound healing in rats. *Photomed Laser Surg*. 2006 Aug;24(4):480-8.

Genovese WJ, editor. *Laser de Baixa Intensidade: aplicações terapêuticas em Odontologia*. São Paulo:Santos; 2007. Genovese WJ. *Laser de Baixa Intensidade. Aplicações Terapêuticas em Odontologia*. São Paulo. Editora Santos, 2007:1-130.

Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1999;28(1):12-5.

Giuliani M, Lajolo C, Miani CM, Lodi G, Minnena P, Mangia A. Hepatitis C virus chronic infection and oral lichen planus: an Italian case-control study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007;19:647-52.

Gontijo I, Navarro RS, Haypek P, Ciamponi AL, Haddad AE. The applications of diode and Er:YAG lasers in labial frenectomy in infant patients. *J Dent Child (Chic)*. 2005 Jan-Apr;72(1):10-5.

Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations. A clinical study on 54 patients. *J Oral Pathol Med*. 2002 May;31(5):284-5

González-Moles MA, Rodríguez-Archilla A, Ruiz Avila I, Esteban F, González-Moles S, Bravo M. Presence of HPV 16 sequences in oral lichen planus lesions. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 1998 Apr-Sep;40(2-3):92-7.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A, Bravo M. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Jun;95(6):688-92.

Gorouhi F, Solhpour A, Beitollahi JM, Afshar S, Davari P, Hashemi P. Randomized trial of pimecrolimus cream versus triamcinolone acetonide paste in the treatment of oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57:806-13.

Gouw-Soares S, Tanji E, Haypek P, Cardoso W, Eduardo CP. The use of Er:YAG, Nd:YAG and Ga-Al-As lasers in periapical surgery: a 3-year clinical study. *J Clin Laser Med Surg*. 2001 Aug;19(4):193-8.

Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int*. 2002 Sep;22(5):188-93.

Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, et al. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol* 2007;156(3):553–6.

Haapalainen T, Oksala O, Kallioinen M, Oikarinen A, Larjava H, Salo T. Destruction of the epithelial anchoring system in lichen planus. *J Invest Dermatol* 1995;105:100-103.

Harman M, Akdeniz S, Dursun M, Akpolat N, Atmaca S. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58: 1118–9.

Hawkins D, Abrahamse H. Phototherapy - a treatment modality for wound healing and pain relief. *Afr J Biomed Reas*. 2007; 10:99-109.

Heffernan MP, Smith DI, Bentley D, Tabacchi M, Graves JE. A single-center, open-label, prospective pilot study of subcutaneous efalizumab for oral erosive lichen planus. *J Drugs Dermatol*. 2007 6: 310–314.

Hopkins JT, McLoda TA, Seegmiller JG, David Baxter G. Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study. *J Athl Train*. 2004 Sep; 39(3): 223-229.

Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis*. 2006 Sep;12(5):463-8.

Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etio-pathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49(2):89–106.

Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jun;29(6):421-5.

Jovanovic G, Buric N, Kesic L. Effect of low power laser on postoperative trimus. *Medicine and Biology* 2004;11:136-138.

Karu T, Pyatibrat L, Kalendo G. Irradiation with He-Ne laser increases ATP level in cells cultivated in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 1995 Mar;27(3):219-23.

Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*. 1989 May;56(5): 691-704.

Kleppner D. Relendo Einstein sobre radiação. *Revista Brasileira de Ensino de Física* 2004;27:87-91.

Köllner K, Wimmershoff M, Landthaler M, Hohenleutner U. Treatment of oral lichen planus with the 308-nm UVB excimer laser--early preliminary results in eight patients. *Lasers Surg Med*. 2003;33(3):158-60.

Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518–39.

- Kulthanan K, Jiamton S, Varothai S, Pinkaew S, Sutthipinittharm P. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. *Int J Dermatol*. 2007 Dec; 46(12):1237-41.
- Labbe RF, Skogerboe KJ, Davis HA, Rettmer RL. Laser photobioactivation mechanisms: In vitro studies using ascorbic acid uptake and hydroxyproline formation as biochemical markers of irradiation response. *Lasers Surg Med* 1990; 10:201-207
- Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Dermato-Venereologica* 2006;86:227-9.
- Laeijendecker R, van Joost T, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HA. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol*. 2005; 85(6):516-20.
- Laeijendecker R, Van Joost T, Tank B, Oranje AP, Neumann HA. Oral lichen planus in childhood. *Pediatr Dermatol*. 2005 Jul-Aug;22(4):299-304.
- Laurberg G, Geiger JM, Hjorth N, Holm P, Hou-Jensen K, Jacobsen KU, Nielsen AO, Pichard J, Serup J, Sparre-Jorgensen A, et al. Treatment of lichen planus with acitretin. A double-blind, placebo-controlled study in 65 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1991 Mar;24(3):434-7.
- Le Cleach L, Chosidow O. Clinical practice. Lichen planus. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):723-32.
- Lear JT, English JS. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jan;21(1):56-7.
- Lim W, Lee SG, Kim I, Chung M, Kim M, Lim H, Park J, Kim O, Choi H. The Anti-Inflammatory Mechanism of 635 nm Light-Emitting-Diode Irradiation Compared With Existing COX Inhibitors. *Lasers Surg Med*, v. 39, p. 614–621, 2007.
- Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Catao MHCV, Granville-Garcia AF, Neto LGC. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. *An Bras Dermatol*, v. 85, n. 6, p. 849-855, 2010.
- Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med*. 2001 30: 611–617.
- Lodi G, Carrozzo M, Furness S, Thongprasom K. Interventions for treating oral lichen planus: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012 May; 166(5):938-47
- Lodi G, Giuliani M, Majorana A, et al. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *British Journal of Dermatology* 2004;15:1172–81.
- Lodi G, Scully C, Carrozzo M, 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* 2005;100(1): 40–51.

Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D, Carrassi A. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007 Jun;156(6):1336-41.

Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg*. 1997 Dec;16(4):273-7.

Lundquist G, Forsgren H, Gajecki M, Emtestam L. Photochemotherapy of oral lichen planus. A controlled study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 1995;79:554-8.

Machado AC, Sugaya NN, Migliari DA, Matthews RW. Oral lichen planus. Clinical aspects and management in fifty-two Brazilian patients. *West Indian Med J*. 2004 Mar;53(2):113-7.

Marković AB, Todorović L. Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local

anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:4-8.

Matić M, Lazetić B, Poljacki M, Duran V, Ivkov-Simić M.[Low level laser irradiation and its effect on repair processes in the skin]. *Med Pregl*. 2003 Mar-Apr;56(3-4): 137-41.

Mazzetto MO, Carrasco TG, Bidinelo EF, de Andrade Pizzo RC, Mazzetto RG. Low intensity laser application in temporomandibular disorders: a phase I double-blind study. *Cranio*. 2007 Jul; 25(3): 186-92.

McCreary CE, McCartan BE. Clinical management of oral lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1999 Oct;37(5):338-43.

Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, et al. Molecular and cellular aspects of innate immunity. *Brazilian Journal of Rheumatology* 2010;50(5):552–80.

Mester, E.; Mester, A. F.; Mester, A. The biomedical effects of laser application. *Lasers in Surgery and Medicine*, v. 5, p. 31-39, 1985.

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, Lopes NN, Schubert MM, Bowen J, Elad S; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan; 21 (1): 333-41.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncology* 2004;40(2):120–30.

Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Metastases in small thickness oral squamous-cell carcinoma arising in oral lichen planus. *Med Oncol*. 2001;18(2):159-63.

- Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, et al. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(8):838–43.
- Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol*. 2005 Oct;32(10):1029-33.
- Misra N, Chittoria N, Umapathy D, Misra P. Efficacy of diode laser in the management of oral lichen planus. *BMJ Case Rep*. 2013 Mar 15.
- Møller KI, Kongshoj B, Philipsen PA, Thomsen VO, Wulf HC. How Finsen's light cured lupus vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:118-124.
- Moreira MS, Velasco IT, Ferreira LS, Ariga SK, Barbeiro DF, Meneguzzo DT, Abatepaulo F, Marques MM. Effect of phototherapy with low intensity laser on local and systemic immunomodulation following focal brain damage in rat. *J Photochem Photobiol B*. 2009 Dec 2;97(3):145-51.
- Morimoto Y., Arai T., Kikuchi M., Nakajima S. and Nakamura H. (1994) Effect of low intensity Argon laser irradiation on mitochondria respiration. *Lasers Surg Med*. 15, 191-199.
- Neiburger EJ. Rapid healing of gingival incisions by the Helium-Neon diode laser. *J Mass Dent Soc* 1999; 48(1):8-13.
- Nousari HC, Goyal S, Anhalt GJ. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 1999 Nov;135(11):1420-1.
- OHSIRO, T. *Low Reactive-Level Laser Therapy Practical Application*. Chichester: John Wiley & Sons, p. 3-10, 1991.
- Olson JE, Schimmerling W, Tobias CA. Laser action spectrum of reduced excitability in nerve cells. *Brain Res* 1980; 204:436-440.
- Omal P, Jacob V, Prathap A, Thomas NG. Prevalence of oral, skin, and oral and skin lesions of lichen planus in patients visiting a dental school in southern India. *Indian J Dermatol*. 2012 Mar;57(2):107-9.
- Ortiz, M. C. S.; Carrinho, P. M.; Santos, A. A. S.; Gonçalves, R. C.; Parizotto, N. A. (2001), *Laser de baixa Intensidade: efeitos sobre os tecidos biológicos*, Parte 2. *Fisioter Bras.*, 2, 337-352.
- Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Medical Microbiology and Immunology* 2003;192:145–8.
- Ott F, Bollag W, Geiger JM. Efficacy of oral low-dose tretinoin (all-trans-retinoic acid) in lichen planus. *Dermatology*. 1996;192(4):334-6.
- Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Feb;44(1):89-107
- Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouye´ I, Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement: successful treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody. *Arch Dermatol*. 2008 144: 1427–1430.

Passeron T, Lacour JP, Fontas E, Ortonne JP. Treatment of oral erosive lichen planus with 1% pimecrolimus cream: a double-blind, randomized, prospective trial with measurement of pimecrolimus levels in the blood. *Archives of Dermatology* 2007;143:472-6.

Passeron T, Zakaria W, Ostovari N, Mantoux F, Lacour JP, Ortonne JP. Treatment of erosive oral lichen planus by the 308 nm excimer laser. *Lasers Surg Med*. 2004;34(3):205.

Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol*. 2013 sep; 58(9):1057-69.

Pelliccioli ACA, Martins MD, Dillenburg CS, Marques MM, Squarize CH, Castilho RM. Laser phototherapy accelerates oral keratinocyte migration through the modulation of the PI3K signaling pathway. *Journal of Biomedical Optics* (em analise).

Peplow, P.V., Chung, T., Baxter, G.D. Laser photobiomodulation of wound healing: a review of experimental studies in mouse and rat animal models. *Photomed. Laser Surg*. 2010;28:291-325.

Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med*, v. 31, n. 4, p. 263-267, 2002.

Pereira MC, Pinho CB, Medrado ARP, Andrade ZA, Reis SRA. Influence of 670 nm low-level laser therapy on mast cells and vascular response of cutaneous injuries. *J Photochem Photobiol B*, v. 98, n. 3, p.188–192, 2010.

Petruzzi M, De Benedittis M, Grassi R, Cassano N, Vena G, Serpico R. Oral lichen planus: a preliminary clinical study on treatment with tazarotene. *Oral Dis*. 2002 Nov; 8(6):291-5.

Petti S, Rabiei M, De Luca M, Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology* 2011;99:168–78.

Piraccini BM, Sacconi E, Starace M, Balestri R, Tosti A. Nail lichen planus: response to treatment and long term follow-up. *Eur J Dermatol*. 2010 Jul-Aug;20(4):489-96.

Plemons JM, Rees TD, Zachariah NY. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal suppression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Jun;69(6):688-93.

Polo L, Presti F, Schindl A, Schindl L, Bertoloni G, Jori G. Role of ground and excited singlet state oxygen in the red light induced stimulation of *Escherichia coli* cell growth. *Biochem Biophys Res Com* 1999; 257:753-58.

Quispel R, van Boxel OS, Schipper ME, Sigurdsson V, Canninga-van Dijk MR, Kerckhoffs A, Smout AJ, Samsom M, Schwartz MP. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus: a study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy*. 2009 Mar;41(3):187-93

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.* 2008 Feb; 105(2): 187-93.

Rebora A, Parodi A, Murialdo G. Basiliximab is effective for erosive lichen planus. *Arch Dermatol.* 2002 138: 1100–1101.

Rhodus NL, Cheng B, Bowles W, Myers S, Miller L, Ondrey F. Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral lichen planus with dexamethasone. *Oral Dis.* 2006 Mar;12(2):112-6.

Ribeiro MA, Albuquerque RL Jr, Ramalho LM, Pinheiro AL, Bonjardim LR, Da Cunha SS. Immunohistochemical assessment of myofibroblasts and lymphoid cells during wound healing in rats subjected to laser photobiomodulation at 600nm. *Photomed Laser Surg*, v. 27, n. 1, p. 49-55, 2009.

Ribeiro MS, Zezell DM. Laser de baixa intensidade. In: Gutknecht N, Eduardo CP. *A odontologia e o laser: atuação do laser na especialidade odontológica.* São Paulo: Quintessence, Cap5, p. 217-240, 2004.

Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:926-930.

Rojo-Moreno JL, Baga´ n JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milliaa´ n MA, Jimé´ nez Y. Psychologic factors and oral lichen planus: a psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* 1998;86 (6):687–91.

Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med.* 2010 Nov; 39(10):729-34.

Rotman-Pikielny P, Roash V, Chen O, Limor R, Stern N, Gur HG. Serum cortisol levels in patients admitted to the department of medicine: Prognostic correlations and effects of age, infection, and comorbidity. *Am J Med Sci.* 2006 Aug;332(2):61-7.

Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(1):29-34.

Salazar-Sanchez N, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sanchez-Siles M. Efficacy of topical Aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 735–40.

Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus, and normal oral mucosa. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics* 2002;93(5):586–92.

Sano SM, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensitivity of direct immunofluorescence in oral diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 May 1; 13(5):E287-91.

Schindl A, Neumann R. Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Invest Dermatol.* 1999 Aug; 113(2): 221-3.

Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatology and Therapy* 2010;23(3):251–67.

Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, Lloid CM, Eduardo CP, Walter NF, Marques MM, Hamdi M. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2007;15(10):1145-1154.

Sciubba JJ. Autoimmune oral mucosal diseases: clinical, etiologic, diagnostic, and treatment considerations. *Dent Clin North Am.* 2011 Jan;55(1):89-103.

Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:86-122.

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

Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol.* 2000 Sep-Oct; 1(5): 287-306.

Scully C, El-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *Journal of Oral Pathology* 1985;14(6):431–58.

Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg.* 1999; 16: 308–313.

Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;33(3):376–88.

Silva EC, Haidar Filho A, Musskopf DE. Radiação Laser. In: Rodrigues EM, Guimarães CS. *Manual de Recursos Fisioterapêuticos.* Editora Revinter, Rio de Janeiro-RJ, 1ª edição, 1998 p. 17.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, et al. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72(6):665–70.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Jul; 60(1): 30-4.

Simunovic Z, Ivankovich AD, Depolo A. Wound healing of animal and human body sport and traffic accident injuries using low-level laser therapy treatment: a randomized clinical study of seventy-four patients with control group. *J Clin Laser Med Surg.* 2000 Apr;18(2):67-73.

smith KC. The photobiological basis of low level laser irradiation therapy. *Laser Ther* 1991;3:19-24.

Snyder-Mackler L, Barry AJ, Perkins AI, Soucek MD. Effects of helium-neon laser irradiation on skin resistance and pain in patients with trigger points in the neck or back. *Phys Ther*. 1989 May;69(5):336-41.

Sonthalia S, Singal A. Comparative efficacy of tacrolimus 0.1% ointment and clobetasol propionate 0.05% ointment in oral lichen planus: a randomized double-blind trial. *Int J Dermatol*. 2012 Nov;51(11):1371-8.

Steffen C, Dupree ML. Louis-Frédéric Wickham and the Wickham's striae of lichen planus. *Skin med*. 2004 Sep-Oct; 3(5): 287-9.

Stoopler ET, Sollecito TP, DeRossi SS. Oral lichen planus. Update for the general practitioner. *N Y State Dent J*. 2003 Jun-Jul; 69(6): 26-8.

Sugerman PB, Rollason PA, Savage NW, Seymour GJ. Suppressor cell function in oral lichen planus. *J Dent Res* 1992;71:1916- 1919.

Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Disease mechanisms in oral lichen planus. A possible role for autoimmunity. *Australas J Dermatol* 1993;34:63-69.

Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, Walsh LJ, Seymour GJ. Heat shock protein expression in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1995;24(1): 1–8.

Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2002;47(4):290–7.

Swift JC, Rees TD, Plemons JM, Hallmon WW, Wright JC. The effectiveness of 1% pimecrolimus cream in the treatment of oral erosive lichen planus. *Journal of Periodontology* 2005;76:627-35.

Teixeira VP, da Cunha Neto MBC, Martins MT, Montenegro FLM, Toscanini AC, Pavesi VCS, Martins MD. Cushing's Syndrome as a Complication of Treatment of Oral Lichen Planus. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre*, v. 51, n. 1, p. 39-41, jan./abr., 2010.

Thongprasom K, Dhanuthai K, Sarideechaigul W, Chaiyarit P, Chaimusig M. Expression of TNF-alpha in oral lichen planus treated with fluocinolonide acetone 0.1%. *J Oral Pathol Med*. 2006 Mar;35(3):161-6.

Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci* 2008;50(4):377–85.

Thongprasom K, Prapinjumrune C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2013 May 13. doi: 10.1111/jop.12083. [Epub ahead of print]

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol*. 1988 17: 213–218.

Tobón-Arroyave SI, Villegas-Acosta FA, Ruiz-Restrepo SM, Vieco-Durán B, Restrepo-Misas M, Londoño-López ML. Expression of caspase-3 and structural

changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. *Oral Dis.* 2004 May;10(3):173-8.

Trehan M, Taylor CR. Low-dose excimer 308-nm laser for the treatment of oral lichen planus. *Arch Dermatol.* 2004 Apr;140(4):415-20.

Tunér J, Hode L. Low level laser therapy. *Clinical Practice and Scientific Background.* Spjutvagen, Suécia: Prima Books, p. 393, 1999.

Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology* 2001;203(4):303-7.

van Breugel HH, Bär PR. Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med,* v. 12, n. 5, p. 528-537, 1992.

Van der Meij EH, Mast H, Van der Wall I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncology* 2007;43(8):742-8.

van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I (1999b). A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88: 307-310.

van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32(9):507-12.

van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14 (7):E310-4.

Van Joost T, Stolz E, Van der Sluis JJ, Vuzevski VD, Van der Kwast TH. Oral lupus erythematosus: markers of immunologic injury. *J Cutan Pathol.* 1985 Dec; 12(6): 500-5.

Veçoso MC, editor. *Laser em Fisioterapia.* São Paulo: Ed. Lovise; 1993.

Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990 70: 165-171.

Volz T, Caroli U, Ludtke H, Brautigam M, Kohler-Spath H, Rocken M. Pimecrolimus cream 1% in erosive oral lichen planus--a prospective randomized double-blind vehicle-controlled study. *The British Journal of Dermatology* 2008;159:936-41.

Wagner VP, Meurer L, Martins MAT, Danilevicz CK, Magnusson A, Marques MM, et al. Influence of different energy densities of laser phototherapy on oral wound healing. *Journal of Biomedical Optics* (em análise).

Walker MD, Rumpf S, Baxter GD, Hirst DG, Lowe AS. Effect of low intensity laser irradiation (660 nm) on a radiation-impaired wound-healing model in murine skin. *Lasers Surg Med* 2000; 26(1):41-7.

- Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1990;19(9):389–96.
- Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Aust Dent J* 1997;42:247-254
- Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population. *Pediatr Dermatol*. 2010 Jan-Feb;27(1):34-8.
- Woo TY. Systemic isotretinoin treatment of oral and cutaneous lichen planus. *Cutis*. 1985 Apr;35(4):385-6, 390-1, 393.
- Xie S, Ding L, Xiong Z, Zhu S. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2012;32(3):451–7.
- Xiong C, Li Q, Lin M, Li X, et al. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 551–8.
- Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med*. 2005 Sep;34(8):467-72.
- Yadav M, Arivananthan M, Chandrashekrana A, Tan BS, Hashim BY. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus- encoded antigen in oral lesions. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 1997;26(9):393–401.
- Yildirim B, Sengüven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex. Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal* 2011;16(2):170–4.
- Yoke PC, Tin GB, Kim MJ, Rajaseharan A, Ahmed S, Thongprasom K. A randomized controlled trial to compare steroid with cyclosporine for the topical treatment of oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics* 2006;102:47-55.
- Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Diseases* 2001;7(4):246–51.
- Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cell and basement membrane disruption in oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine* 2002;31(1):23–7.
- Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001;28:72-82.

ANEXO I

Aprovação do Comitê de Ética



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

A Comissão Científica e o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

Projeto: 110365

Data da Versão do Projeto: 03/11/2011

Data da Versão do TCLE: 03/11/2011

Pesquisadores:

MANOEL SANTANA FILHO
VINICIUS COELHO CARRARD
MARIA CRISTINA MUNERATO
ROBERTO YAMACHITA OLIVERAS
CAROLINE SIVIERO DILENBURG
MANOELA DOMINGUES MARTINS
MARCO ANTONIO TREVIZANI MARTINS

Título: Estudo clínico randomizado para comparar o efeito do laser de baixa potência com corticóide tópicos na dor e resolução de lesões atróficas/erosivas do líquen plano bucal.

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.


- Os membros da Comissão Científica e do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 21 de novembro de 2011.

Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO II

Aprovação COMPEAQ Odontologia



Linhas de Pesquisa
Projetos de Pesquisa
Áreas de Atuação
Bolsas de Pesquisa
Programas de Pós-graduação
Certificação Voluntária
Programa de Fomento à Pesquisa (CNPq)

Sistema Pesquisa - Pesquisador: Marco Antonio Trevizani Martins

[Retornar](#)

Projeto Nº: 21147

[Fechar](#) [Imprimir](#)

Título: ESTUDO CLINICO RANDOMIZADO PARA COMPARAR O EFEITO DO LASER DE BAIXA POTENCIA COM CORTICOIDE TOPICO NA DOR E RESOLUCAO DE LESOES ATROFICAS/EROSIVAS DO LIQUEN PLANO BUCAL.

COMISSAO DE PESQUISA DE ODONTOLOGIA: Parecer

O objetivo do estudo é comparar a efetividade do laser de baixa potência com o propionato de clobetazol no tratamento dos sinais e sintomas do líquen plano atrófico/erosivo em boca. Serão selecionados 40 pacientes portadores de LPB na forma atrófica e/ou erosiva situados em mucosa jugal ou língua. Os pacientes serão alocados randomicamente em dois grupos (grupo laser e grupo corticoide). Todos os pacientes serão avaliados após 7, 14, 21 e 30 dias de tratamento. Aspectos metodológicos importantes foram contemplados, sendo o estudo randomizado e cego, com mensurações adequadas para alcançar os objetivos propostos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ANEXO III**Ficha de anamnese dos pacientes****IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

Nome			
Prontuário			Data Nascimento
Nacionalidade	Sexo	Raça	Estado civil
Profissão		RG	CPF
Endereço			
Fone		E-mail	

Informações Prévias da Doença:

Há quantos anos tem a lesão? _____

Localização prévia desta(s) lesão(ões) _____

Fez algum tratamento prévio? _____

Há quanto tempo terminou? _____

Como foi o resultado? _____

Número do Laudo HP: _____

Data HP: _____

História Médica Progressiva: _____

Medicações em uso: _____

ANEXO IV

Ficha de avaliação dos pacientes (Parte I)

FICHA DE EXAME DOS PACIENTES (PARTE II)

NOME: _____ PRONT. _____

DATA: _____

() D0 () D7 () D14 () D21 () D30 () D60 () D90

Tipo de Lesão: (1) atrófica (2) erosiva/ulcerativa (3) reticular

Localização: () mucosa jugal direita () mucosa jugal esquerda
 () língua bordo direito () língua bordo esquerdo
 () língua ventre () língua dorso
 () mucosa labial inferior () mucosa labial superior
 () Ápice de língua

Escore de dor



Sem dor

Pior dor possível

Escorees funcionais

Responda sobre sua capacidade de realizar as seguintes atividades no dia de hoje:

Mastigar:() sem dificuldade () pouca dificuldade () moderada dificuldade
() muita dificuldade () impossível mastigar**Engolir:**() sem dificuldade () pouca dificuldade () moderada dificuldade
() muita dificuldade () impossível engolir**Beber líquido:**() sem dificuldade () pouca dificuldade () moderada dificuldade
() muita dificuldade () impossível beber**Gosto (paladar):**

() sem alteração () pouca alteração () muita alteração () não sinto gosto de nada

Índice de resolução clínica (só preencher na 4ª avaliação e na reavaliação)

(0) Inalterado (1) resolução completa (2) resolução parcial

(3) resolução ausente (4) Evolução

() mucosa jugal direita () mucosa jugal esquerda

() língua bordo direito () língua bordo esquerdo

() língua ventre () língua dorso

() mucosa labial inferior () mucosa labial superior

O quanto você acha que melhorou? (só preencher na 4ª avaliação e na reavaliação)

() Sem alteração

() Melhora média / moderada

() Pouca melhora

() Resolução total

OBS: _____

Escore clínico: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5

ANEXO V

Ficha de avaliação dos pacientes (Parte II)

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK - BAI

NOME: _____
 PRONTUÁRIO: _____
 IDADE: _____
 DATA: ____/____/____

() D0 () D7 () D14 () D21 () D30 () D60 () D90

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma **durante a última semana, incluindo hoje**, colocando um "X" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável, mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento				
2. Sensação de calor				
3. Tremores nas pernas				
4. Incapaz de relaxar				
5. Medo que aconteça o pior				
6. Atordoado ou tonto				
7. Palpitação ou aceleração do coração				
8. Sem equilíbrio				
9. Aterrorizado				
10. Nervoso				
11. Sensação de sufocação				
12. Tremores nas mãos				
13. Trêmulo				
14. Medo de perder o controle				
15. Dificuldade de respirar				
16. Medo de morrer				
17. Assustado				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen				
19. Sensação de desmaio				
20. Rosto afogueado				
21. Suor (não devido ao calor)				