



Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

SUZELI SAMPAIO PORTO

Líquen plano oral e doenças sistêmicas: associação casual ou causal?

BRASÍLIA, 2021

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Líquen plano oral e doenças sistêmicas: associação casual
ou causal?**

SUZELI SAMPAIO PORTO

Dissertação apresentada como requisito parcial
para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Nilce Santos de Melo

Brasília

2021

Dedico este trabalho a minha família, que é o pilar da minha formação e em especial ao meu marido cuja presença foi essencial para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

À minha mãe, pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica e por ser esta mulher forte e guerreira que me inspira. Ao meu pai, “*in memoriam*”, que sempre incentivou a minha educação.

Aos meus irmãos Tati, Elizandra e Francisco, pelo imenso amor e pela torcida por esta importante vitória. Aos meus sobrinhos/afilhados Felipe, Bianca, Theo, Helena e Gabriel, por tornarem a minha vida mais feliz. Às minhas tias Joaquina e Celoi, aos meus cunhados Charles, Flávio e Dali e ao João Antônio, por acreditarem em mim e sempre me incentivarem.

Ao meu marido, Arthur, que foi capaz de suportar todos os meus momentos de estresse durante este processo. Obrigada por fazer parte da minha vida.

Agradeço às colegas Tocchio e Camila, pela amizade, trocas de ideias e ajuda mútua. Às colegas e amigas de trabalho Débora, Flávia, Wal, Pri e Elizeth, pelo carinho, compreensão e por tornarem mais fácil esta jornada.

Aos membros do projeto “atendimento odontológico a pacientes com neoplasia maligna”, bem como aos residentes da odontologia do programa multiprofissional em atenção oncológica, pelo comprometimento e dedicação em fornecer um atendimento de excelência aos nossos pacientes. Direta ou indiretamente, vocês contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Aos professores Carla e André, que sempre transmitiram seu saber com muito profissionalismo.

Ao professor e amigo Paulo Tadeu, pelo fundamental incentivo para realizar e prosseguir este estudo. Sou muito grata pela sua ajuda e apoio.

Também agradeço à minha orientadora, Professora Dr^a. Nilce Santos de Melo, pela grande sabedoria e paciência e, principalmente, por acreditar em mim, possibilitando a conclusão desta importante etapa da minha carreira.

*“O mais importante é nunca
parar de questionar. A curiosidade
tem uma razão para existir... Nunca
perca sua sagrada curiosidade”*

Albert Einstein

RESUMO:

Introdução: O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, mediada por células T, de etiologia multifatorial, comum, que pode ocorrer em pele, unhas, couro cabeludo e mucosas; quando ocorre na mucosa oral, é denominado Líquen Plano Oral (LPO). Com prevalência de 1 a 2% da população mundial, afeta mais frequentemente as mulheres com mais de 40 anos. As lesões de LPO podem persistir por um longo período, apresentam potencial de transformação maligna e são morfológicamente variadas. Variadas também são as relações do LPO com doenças e condições sistêmicas, como endocrinopatologias, hepatopatias virais, doenças psiquiátricas e alterações cardiovasculares, descritas como sendo associações, comorbidades ou coocorrências, o que poderia indicar que o LPO poderia ser preditivo de uma doença sistêmica oculta.

Objetivos: Determinar, por meio da análise da literatura, a relação casuística ou de causalidade na apresentação concomitante do LPO e outras doenças sistêmicas; descrever os principais tratamentos do LPO; analisar uma série de casos de LPO atendidos no HUB entre de 2015 e 2020 e elaborar uma proposta de conduta para os cirurgiões-dentistas.

Metodologia: Este estudo foi desenvolvido em três etapas: 1) revisão de literatura integrativa publicada entre 2016 e 2020, relacionando as doenças sistêmicas com LPO, bem como suas possibilidades terapêuticas. Os artigos foram resgatados nas seguintes bases de dados: PubMed (em inglês) e LILACS (em inglês, português e espanhol); 2) análise de série de casos de LPO atendidos no HUB; e 3) elaboração de algoritmo terapêutico para os casos de LPO.

Resultados: A revisão integrativa apontou evidências da relação do LPO com doenças da Tireoide (DT), doenças psiquiátricas (DP), vírus HPV e estresse oxidativo. Além disso, observou-se que alterações na microbiota bacteriana oral estão associadas à progressão do LPO. A revisão das modalidades terapêuticas revelou que a terapia fotodinâmica e a de biomodulação com laser de baixa potência apresentaram resultados semelhantes ao do uso do corticoide. A análise da série de casos identificou uma relação entre as DT e das DP com o LPO.

Conclusão: Observa-se que há forte evidência da relação entre LPO e doenças da tireoide, doenças psiquiátricas, vírus HPV, estresse oxidativo e presença de bactérias periodontais na cavidade oral. Assim, o LPO não deve ser considerado uma doença isolada, devendo ser aplicada uma abordagem sistêmica no seu manejo. Em relação ao tratamento das lesões de LPO, foi observado que a terapia fotodinâmica e a biomodulação apresentaram resultados semelhantes ao uso dos corticoides, com a vantagem de não provocarem efeitos colaterais conhecidos até o momento.

Palavras-chaves: Líquen Plano Oral, etiopatogênese, doenças sistêmicas, doenças crônicas, tratamento, terapia, medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease, mediated by T cells, with a multifactorial etiology, common, which can occur in skin, nails, scalp and mucous membranes; when it occurs in the oral mucosa, it is called Oral Lichen Planus (OLP). With a prevalence of 1 to 2% of the world population, it most often affects women over 40 years of age. The lesions of OLP can persist for a long period, have the potential for malignant transformation and are morphologically varied. The relationships between the OLP and systemic diseases and conditions are also varied, such as endocrinopathologies, viral liver diseases, psychiatric diseases and cardiovascular disorders, described as being associations, comorbidities or co-occurrences, which could indicate that OLP could be predictive of a hidden systemic disease.

Objectives: To determine, through literature analysis, the case-by-case or causal relationship in the concomitant presentation of OLP and other systemic diseases; describe the main treatments of OLP; analyze a series of OLP cases treated at the HUB between 2015 and 2020 and prepare a proposal of conduct for dentists.

Methodology: This study was developed in three stages: 1) review of integrative literature published between 2016 and 2020, relating systemic diseases to OLP, as well as their therapeutic possibilities. The articles were retrieved from the following databases: PubMed (in English) and LILACS (in English, Portuguese and Spanish); 2) series analysis of OLP cases attended at the HUB; and 3) development of a therapeutic algorithm for cases of OLP.

Results: The integrative review showed evidence of the relationship of OLP with Thyroid disease (TD), psychiatric disease (PD), HPV virus and oxidative stress. In addition, it was observed that changes in the oral bacterial microbiota are associated with the progression of OLP. The review of therapeutic modalities revealed that photodynamic therapy and biomodulation therapy with low-power laser showed results similar to the use of corticosteroids. The analysis of the case series identified a relationship between TD and PD with the OLP.

Conclusion: It is observed that there is strong evidence of the relationship between OLP and thyroid diseases, psychiatric diseases, HPV viruses, oxidative stress and the

presence of periodontal bacteria in the oral cavity. Thus, OLP should not be considered an isolated disease, and a systemic approach should be applied to its management. Regarding the treatment of OLP lesions, it was observed that photodynamic therapy and biomodulation had similar results to the use of corticosteroids, with the advantage of not causing known side effects to date.

Keywords: Oral Lichen Planus, etiopathogenesis, systemic diseases, chronic diseases, treatment, therapy, medications.

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1- Dados demográficos e clínicos dos pacientes com diagnóstico de LPO, avaliados no período de 2015 a 2020 no Hospital Universitário de Brasília/DF..... | 50 |
| Quadro 2- Relação do LPO com doenças sistêmicas | 54 |
| Quadro 3- Medicamentos em uso pelos pacientes com LPO | 55 |
| Quadro 4- Relação entre o número de medicamentos e quantidade de pacientes...56 | |
| Quadro 5- Relação dos sintomas com doenças sistêmicas | 57 |
| Quadro 6- Gravidade das lesões relacionadas com as doenças sistêmicas..... | 57 |
| Quadro 7- Tempo que os pacientes com LPO atrófico-erosivo retornaram na USB .58 | |
| Quadro 8- Síntese do Trabalho | 77 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Seleção de artigos para revisão integrativa associando o LPO com doenças sistêmicas | 23 |
| Figura 2- Seleção dos artigos sobre o tratamento do LPO | 44 |
| Figura 3 - Seleção dos casos de LPO acompanhados no HUB | 49 |
| Figura 4 – Algoritmo Terapêutico para diagnóstico e encaminhamentos dos casos de LPO | 61 |
| Figura 5 – Algoritmo Terapêutico para o tratamento das lesões LPO | 64 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Estudos mostrando associação de LPO com o vírus da Hepatite B e C... | 24 |
| Tabela 2- Estudos mostrando associação de LPO com outras doenças virais | 26 |
| Tabela 3 - Estudo mostrando associação de LPO e Doenças das Glândulas Tireoidianas..... | 29 |
| Tabela 4- Estudos mostrando associação de LPO com Diabetes Mellitus | 32 |
| Tabela 5- Estudos mostrando associação de LPO com Desordens Psíquicas | 34 |
| Tabela 6- Estudos mostrando associação de LPO com alterações cardiovasculares e metabólicas | 36 |
| Tabela 7- Estudos mostrando associação de LPO com Doenças Gastrointestinais . | 37 |
| Tabela 8- Estudos mostrando associação de LPO com Carência de Vitamina D | 38 |
| Tabela 9- Estudos mostrando associação de LPO com estresse oxidativo | 40 |
| Tabela 10- Estudos mostrando associação de LPO e presença de bactérias | 42 |
| Tabela 11- Estudos mostrando os principais tratamentos para o LPO | 45 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOz - Água Ozonizada

aPDT - Terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno

CatK - Catepsina K

CEC - Carcinoma Espinocelular

CT - Corticoterapia

DGT - Doenças da Glândula da Tireoide

DT - Doenças da Tireoide

DTA - Doenças Autoimunes da tireoide

DM - Diabetes Mellitus

DO - Dapsona Oral

DP - Doença Psiquiátricas

FA - Fibrilação Atrial

FBM - Fotobiomodulação

LP - Líquen Plano

LPC - Líquen Plano Cutâneo

LPO - Líquen Plano Oral

LPS - Lipopolissacarídeos

LLO - Lesões Liquenoídes Orais

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HADS - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar

HHV - Vírus Herpes Humano

HIF1 α - Fator 1 alfa induzido por hipóxia

HUB - Hospital Universitário de Brasília

HT - Hipotireoidismo

ICT - Inibidores da Calcineurina Tópica

IFN- γ - Interferon- γ

NO - Óxido Nítrico

OLP - Oral Lichen Planus

PCR - Proteína C Reativa

PD - Psychiatric Diseases

RI - Revisão Integrativa
RT - Retinóide Tópico
SAB - Síndrome da Ardência Bucal
SC - Série de Casos
Se - Selênio
TC - Triancinolona Convencional
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF - Terapia Fotodinâmica
TGD - Thyroid Gland Diseases
TH - Tireoidite de Hashimoto
TL - Terapia com laser
TO - Triancinolona Oral Base
TPOAb - anticorpos anti-tireoperoxidase
TR - Receptor do Hormônio Tireoidiano
TSH - Expressão do Hormônio Estimulador da Tireoide
TSHR - Receptor do TSH
TT - Tacrolimus Tópico
USB - Unidade de Saúde Bucal
VDR - Receptor da Vitamina D
VEB - Vírus Epstein-Barr
VHB - Vírus da Hepatite B
VHC - Vírus da Hepatite C
Vit. D - Vitamina D

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. OBJETIVOS | 20 |
| 2.1 Objetivo Geral | 20 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 20 |
| 2.2.1 Elaborar uma revisão de literatura integrativa, com busca de trabalhos publicados entre os anos de 2016 e 2020..... | 20 |
| 2.2.2 Descrever os principais tratamentos do LPO encontrados na literatura científica nos últimos cinco anos. | 20 |
| 2.2.3 Avaliar a série de casos de LPO atendidos no HUB entre de 2015 e 2020, correlacionando-os com as doenças sistêmicas apontadas nos prontuários..... | 20 |
| 2.2.4 Elaborar uma proposta de conduta para os cirurgiões-dentistas na ocasião de um diagnóstico de LPO. | 20 |
| 3 MÉTODOS | 20 |
| 3.1 Comitê de Ética | 20 |
| 3.2 Revisão Integrativa | 20 |
| 3.2.1 Revisão integrativa- relacionando o LPO com Doenças sistêmicas | 21 |
| 3.2.2 Revisão de literatura – tratamento do Líquen Plano Oral | 21 |
| 3.3 Série de casos | 22 |
| 3.4 Plano Terapêutico | 22 |
| 4 RESULTADOS | 22 |
| 4.1 Revisão integrativa relacionando o LPO e Doenças Sistêmicas | 22 |
| 4.1.1 Líquen Plano coexistindo com Vírus da Hepatite..... | 24 |
| 4.1.2 Líquen Plano coexistindo com outros vírus | 25 |
| 4.1.3 Líquen Plano coexistindo com doenças tireoidianas | 28 |
| 4.1.4 Líquen plano coexistindo com Diabetes Mellitus..... | 31 |
| 4.1.5 Líquen plano coexistindo com Desordens Psíquicas | 33 |
| 4.1.6 Líquen plano coexistindo com alterações cardiovasculares e metabólicas . | 35 |
| 4.1.7 Líquen plano coexistindo com Doenças Gastrointestinais | 37 |
| 4.1.8 Líquen plano coexistindo com carências de vitamina D..... | 38 |
| 4.1.9 Líquen plano coexistindo com Estresse Oxidativo | 39 |
| 4.1.10 Líquen plano coexistindo com presença de bactérias | 41 |
| 4.2 Revisão sobre protocolos terapêuticos | 43 |
| 4.3 Série de casos - resultados | 48 |
| 4.3.1 Dados demográficos: | 48 |
| 4.3.2 Série de casos – discussão..... | 51 |

| | |
|--|-----------|
| 4.3.2.1 Limitações da Série de Casos..... | 58 |
| 4.4 Plano Terapêutico | 58 |
| 4.5 Tratamento do LPO | 62 |
| 5- DISCUSSÃO | 64 |
| 5.1 Análise Comparada..... | 64 |
| 5.1.1 Associação com o Vírus da Hepatite | 65 |
| 5.1.1.1 Associação com o VHC..... | 65 |
| 5.1.1.2 Associação com o VHB..... | 66 |
| 5.1.2 Outras doenças virais | 66 |
| 5.1.2.1 Associação com o VEB – vírus Epstein Barr | 66 |
| 5.1.2.2 Associação com HPV | 67 |
| 5.1.3 Associação com Doenças da Glândula Tireoidiana | 67 |
| 5.1.4 Associação com a Diabetes Mellitus | 68 |
| 5.1.5 Associação com Desordens Psíquicas..... | 68 |
| 5.1.6 Associação com alterações cardiovasculares..... | 69 |
| 5.1.7 Associação com alterações gástricas – H. pylori | 70 |
| 5.1.8 Associação com a Vitamina D | 70 |
| 5.1.9 Associação com estresse oxidativo | 70 |
| 5.1.10 Associação com as alterações na microbiota bacteriana | 71 |
| 5.2 Conclusão parcial da relação das doenças sistêmicas e LPO..... | 72 |
| 5.3 Tratamentos para as lesões de LPO | 72 |
| 5.4 Análise Explicativa..... | 73 |
| 6 CONCLUSÃO | 77 |
| 7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA | 80 |
| ANEXO A- Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa | 94 |
| ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)..... | 95 |
| ANEXO C - Instrumento validado por Ursi (2005), adaptado para esta pesquisa..... | 97 |
| ANEXO D- Tabela com os dados brutos dos Casos de LPO atendido no HUB | 98 |
| ANEXO E - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) | 101 |

1. INTRODUÇÃO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença imunológica crônica, mediada por células T, de etiologia desconhecida. O LPO pode apresentar sintomas dolorosos que requerem tratamento e pode apresentar lesões em outras localizações anatômicas, como pele, unhas e área genital. O processo que parece iniciar o líquen plano (LP) pode ser uma interação complexa da suscetibilidade do hospedeiro com gatilhos ambientais. Embora seja possível que o LPO represente uma verdadeira condição autoimune contra um autoantígeno epitelial, os mecanismos que levam a essa desregulação imunológica ainda são pouco conhecidos (DEANGELIS; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2019).

O LPO, de natureza autoimune, apresenta uma prevalência de 1 a 2% da população mundial sendo mais frequente em mulheres (relação de 2:1) com mais de 40 anos (SHAVIT; KLIEB; SHEAR, 2020). Os dados brasileiros corroboram os achados epidemiológicos descritos (DE LIMA et al., 2019). A apresentação oral exclusiva ocorre em um a cada três pacientes. Frequentemente, são três ou mais lesões na cavidade bucal, mais comuns na mucosa jugal, língua e gengiva (VAN DER WAAL, 2009).

O LPO manifesta-se de várias formas clínicas, as quais podem estar associadas ao polimorfismo genético das citocinas (CARROZZO et al., 2004). Assim, o LPO pode assumir as seguintes formas clínicas: placas ou pápulas esbranquiçadas, reticular, atrófica, erosivo e bolhosa (AGHA-HOSSEINI et al., 2019). As formas reticulares são assintomáticas e as demais apresentam sintomatologias de queimação, de irritação ou de dor (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Neste trabalho, dividiremos tais variações de forma em dois grandes grupos, baseada na natureza clínica da lesão: (i) não atróficos, que incluem os casos de placas e pápulas reticulares, sem sintomatologia; e (ii) atróficos-erosivos, que incluem as demais formas, com qualquer sinal de ulceração não traumática. Essa classificação tem sido empregada em diferentes estudos (ARDUINO et al., 2017, 2019; CARBONE et al., 2009; CARROZZO et al., 2004; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; ROBLEDO-SIERRA; VAN DER WAAL, 2018; WANG et al., 2018).

O diagnóstico do LPO é feito pelo exame clínico e histopatológico. O último é indicado para estabelecimento do diagnóstico definitivo, excluir displasias e

malignidades (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007). O LPO tem um curso persistente, crônico (SUGERMAN et al., 2002), com períodos de latência e de exacerbação (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; OTERO-REY et al., 2014; VADIVEL et al., 2019).

Histopatologicamente, o LPO é caracterizado com uma banda de linfócitos T, na camada subepitelial, e degenerações dos queratinócitos, que podem ser notadas no epitélio e na interface do tecido conjuntivo, denominadas de corpos de Civatte (EDWARDS; KELSCH, 2002).

Mecanismos antígeno-específicos e não específicos podem estar envolvidos na patogênese do LPO. Os mecanismos específicos incluem a apresentação do antígeno pelos queratinócitos basais e a morte do queratinócito do antígeno pelas células T citotóxicas CD8 +. Mecanismos inespecíficos incluem degranulação de mastócitos e ativação de metaloproteinases de matriz em lesões de LPO. Esses mecanismos podem se combinar para causar o acúmulo de células T na lâmina própria superficial, ruptura da membrana basal, migração intraepitelial de células T e apoptose de queratinócitos em LPO (SHAVIT; KLIEB; SHEAR, 2020; SUGERMAN et al., 2002)

Segundo Yang et al. (2020), inflamações crônicas como o LPO são fatores de risco para o carcinoma espinocelular (CEC); no entanto, o diagnóstico é muitas vezes incorreto, ou ignorado, até ocorrer a invasão tumoral (YANG et al., 2020). Os principais fatores de risco para a transformação maligna do LPO são: tipo erosivo, gênero feminino e localização na língua (IDREES et al., 2020). Assim, a Organização Mundial de Saúde (OMS) define o LPO como uma desordem potencialmente maligna (WANG; VAN DER WAAL, 2015), sendo que as formas sintomáticas possuem maior incidência de transformação (GANDOLFO et al., 2004).

Mesmo com a definição da OMS, esse assunto ainda é muito controverso, como pode-se observar na revisão sistemática de Idrees et al. (2020), que sugere que a transformação maligna do LPO relatada na literatura é exagerada e não reflete o curso clínico real da doença. Para os autores, a maioria das transformações ocorreu em pacientes que apresentam outros fatores associados ao câncer, tais como tabagismo, alcoolismo e vírus da hepatite C (VHC). Já na revisão sistemática realizada por Gonzáles-Moles et al.(2019), a avaliação da transformação do LPO foi considerada subestimada, devido ao critério de diagnóstico restrito, período de acompanhamento inadequado e baixa qualidade dos estudos (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2019). Como não existe um consenso sobre o potencial de transformação

maligna do LPO, o acompanhamento regular desses pacientes é recomendado (AGHBARI et al., 2017).

A etiologia do LPO ainda permanece desconhecida (ARANEDA et al., 2020). Acredita-se que a predisposição genética, desordens imunológicas e presença de citocinas e quimiocinas estão associadas ao seu aparecimento, portanto, o LPO tem sido vinculado a várias condições sistêmicas, como diabetes mellitus (DM), síndromes metabólicas (SM), doenças das glândulas tiroidianas (DGT), doenças psíquicas (DP), doenças hepáticas crônicas, dislipidemia, infecções e uso contínuo de medicamentos (CASSOL-SPANEMBERG et al., 2018; HASAN et al., 2019; VAN DER WAAL, 2009). A carência de vitamina D (Vit. D) é outro fator que tem sido associado à etiologia do LPO, pois a Vit. D inibe o desenvolvimento de doenças autoimunes (BIKLE, 2014).

O LPO também tem sido relacionado ao estresse oxidativo sendo o aumento do óxido nítrico (NO) um potencial biomarcador para essa condição. O NO é sintetizado por macrófagos, sendo um regulador no desenvolvimento, diferenciação e função dos linfócitos T e B (SHIVA et al., 2020). A determinação do estado oxidante/antioxidante de uma doença inflamatória pode ser usada para avaliar sua gravidade, bem como monitorar sua progressão e resposta ao tratamento (BATU et al., 2016).

Embora seja uma doença crônica e de etiologia desconhecida e associada a várias condições sistêmicas, até o momento não existe um tratamento efetivo para o LPO. O acompanhamento sistemático dos pacientes deve visar, principalmente, a redução da duração e da gravidade dos surtos sintomáticos, com efeitos colaterais mínimos (MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017).

Diante das controvérsias apresentadas e da ausência de tratamento padrão ou efetivo, torna-se necessário avaliar a condição sistêmica do paciente portador de LPO. Uma mudança clara de paradigma pode ser proposta a partir dessa avaliação, já que o cirurgião-dentista (CD) teria um papel mais amplo diante do paciente com LPO, ao invés de somente diagnosticá-lo e tratá-lo com medidas paliativas. Como o diagnóstico do LPO deve ser baseado no reconhecimento das manifestações clínicas, numa anamnese adequada e na análise histopatológica, a fim de buscar relação com as doenças sistêmicas o CD poderá observar a necessidade de exames complementares (CASSOL-SPANEMBERG et al., 2018; HASAN et al., 2019; OTERO-REY et al., 2014).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar, apoiados em evidências da literatura e em análise de série de casos, a relação casuística ou de causalidade na apresentação concomitante do LPO e outras doenças sistêmicas.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Elaborar uma revisão de literatura integrativa, com busca de trabalhos publicados entre os anos de 2016 e 2020.
- 2.2.2 Descrever os principais tratamentos do LPO encontrados na literatura científica nos últimos cinco anos.
- 2.2.3 Avaliar a série de casos de LPO atendidos no HUB entre de 2015 e 2020, correlacionando-os com as doenças sistêmicas apontadas nos prontuários.
- 2.2.4 Elaborar uma proposta de conduta para os cirurgiões-dentistas na ocasião de um diagnóstico de LPO.

3 MÉTODOS

3.1 Comitê de Ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde com o número 28117019.4.0000.0030 (ANEXO A).

3.2 Revisão Integrativa

A revisão integrativa reúne dados de artigos científicos sobre o LPO, visando à melhor compreensão de sua associação com diferentes doenças sistêmicas e seus principais tratamentos. Devido à vasta gama de informações na área da saúde, é necessário aplicar a prática baseada em evidências para a seleção dos artigos de

interesse. Assim, a metodologia por revisões integrativas empregada visa concentrar o conhecimento a ser aplicado na prática, por intermédio da identificação de estudos sobre o mesmo assunto e da análise dos seus resultados (SOARES et al., 2010).

3.2.1 Revisão integrativa- relacionando o LPO com Doenças sistêmicas

Foram coletados artigos nas seguintes bases de dados: PubMed (em inglês) e LILACS (em inglês, português e espanhol). Os seguintes descritores foram usados e recuperados do MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), bem como suas combinações na língua inglesa, portuguesa e espanhola: “oral lichen planus”, “etiopathogenesis”, “systemic diseases”, “chronic diseases”, “treatment”, “therapy”, “medications” e respectivos sinônimos.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: artigos completos que retratassem a temática referente à revisão integrativa e com publicação nos últimos cinco anos.

A pesquisa nos bancos de dados foi iniciada e concluída em outubro de 2020. As coletas foram realizadas por uma pesquisadora. Depois de aplicar a estratégia de busca contendo os descritores definidos, foram selecionados 48 artigos.

3.2.2 Revisão de literatura – tratamento do Líquen Plano Oral

A metodologia empregada nesta etapa foi a coleta de artigos nas seguintes bases de dados: PubMed (em inglês) e LILACS (em inglês, português e espanhol). Foram utilizados os seguintes descritores recuperados do MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), bem como suas combinações na língua inglesa, portuguesa e espanhola: “oral lichen planus”, “treatment”, “therapy”, “diseases” e respectivos sinônimos.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção foram: artigos completos que retratassem a temática referente à revisão integrativa e com publicação nos últimos cinco anos. Foram excluídos cartas, opiniões, resumos de eventos e relatos de caso, sendo selecionados dezenove artigos para a revisão.

3.3 Série de casos

Um estudo retrospectivo foi realizado por intermédio da análise dos prontuários de pacientes atendidos na Unidade de Saúde Bucal do HUB. Os pacientes incluídos na pesquisa tinham mais de 18 anos e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) – Anexo B, tendo sido desconsiderados os que não tinham o laudo histopatológico anexado no prontuário. O estudo de séries de casos de pacientes que tiveram o diagnóstico de LPO e que continuam sendo acompanhados na Odontologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), nos últimos cinco anos, totalizou 35 pacientes.

3.4 Plano Terapêutico

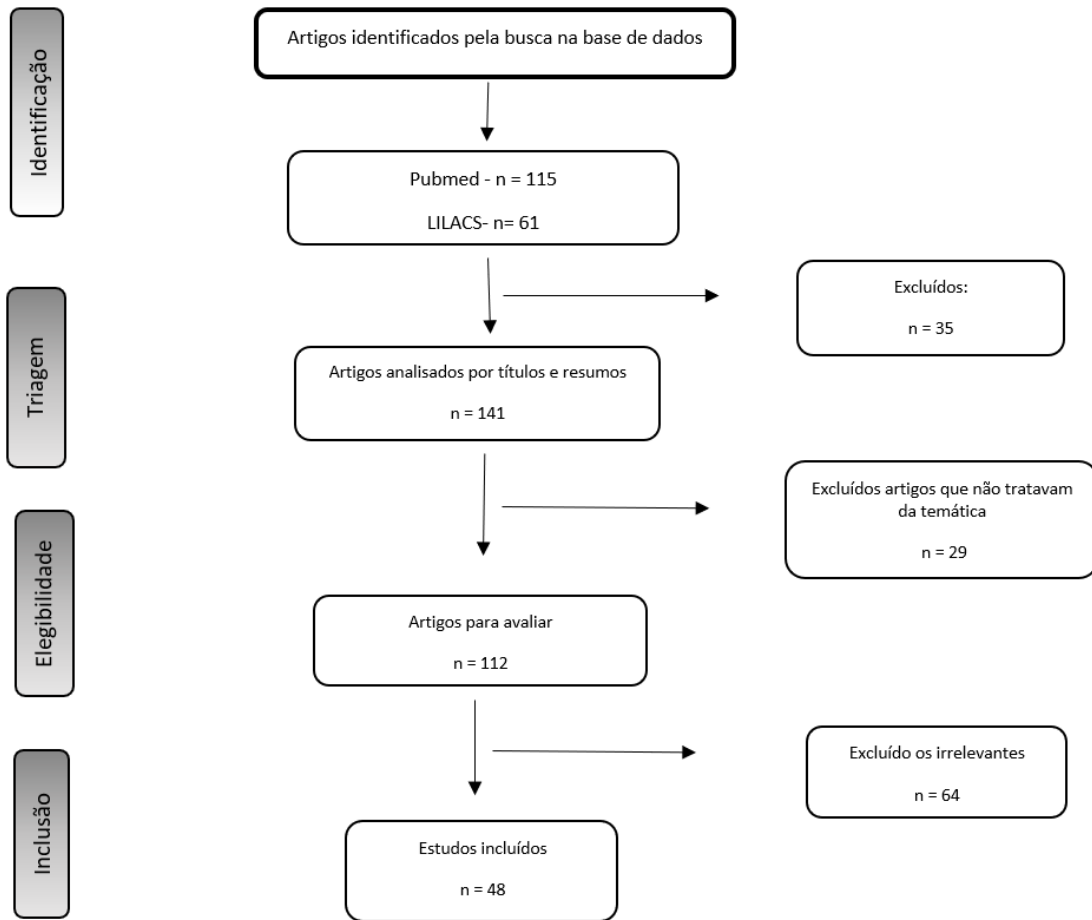
O plano terapêutico foi conduzido após a análise das duas revisões e da série de casos, balizado pela experiência da pesquisadora, ao longo de aproximadamente 20 anos de clínica cirúrgica.

4 RESULTADOS

4.1 Revisão integrativa relacionando o LPO e Doenças Sistêmicas

A busca inicial forneceu 176 artigos, mas foram excluídos aqueles não revisados pelos pares, os relatos de casos, cartas, opiniões, resumos de eventos, série de casos e artigos duplicados, resultando um total de 141 artigos. No segundo momento, após a avaliação dos títulos, foram excluídos aqueles que, claramente, não retrataram o tema proposto. Na sequência, foram analisados os resumos de 112 artigos, sendo excluídos os considerados irrelevantes para esta revisão e selecionados para leitura na íntegra, quarenta e oito (Figura 1), os quais associavam o LP com doenças sistêmicas.

Figura 1 - Seleção de artigos para revisão integrativa associando o LPO com doenças sistêmicas



Fonte: elaboração própria

A análise e a síntese dos artigos foram elaboradas e arquivadas em uma tabela, utilizando um instrumento adaptado para este trabalho e validado por Ursi (2005) (ANEXO C).

Os resultados estão apresentados em tabelas, elaboradas por tipo de condição sistêmica e tratamento.

4.1.1 Líquen Plano coexistindo com Vírus da Hepatite

Os dados expostos na Tabela 1 mostra como ainda é controversa a relação do LPO com os vírus da hepatite B e C. Observa-se uma variação geográfica importante nessa associação.

Tabela 1- Estudos mostrando associação de LPO com o vírus da Hepatite B e C

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| 2016. Association of oral lichen planus with hepatitis C virus, surface antigen of hepatitis B virus, and diabetes: A clinical and biochemical study | (DONEMPUDI et al., 2016) | Caso Controle | 25 LPO 25 controles | Pequeno aumento na incidência de VHC nos pacientes com LPO, sem significado estatístico. |
| 2016, Association of Oral Lichen Planus With Hepatitis-C and Diabetes Mellitus | (SHAH, 2016) | Coorte retrospectivo | 34 LPO | Sem associação entre LPO e VHC. |
| 2016, Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis | (ALAIZARI et al., 2016) | Revisão sistemática e meta-análise | 19 estudos 1807 LPO 2519 controles | Comprova a associação entre LPO e VHC. |
| 2018, Lack of association between oral lichen planus and hepatitis B and C virus infection - A report from southeast Iran | (NOSRATZAH; RAIESI; SHAHRYARI, 2018) | Caso e controle | 50 LPO 50 controles | Sem associação entre LPO e Hepatite. |

Fonte: elaboração própria

Inicialmente será apresentada a associação entre o LPO e o VHC. Ásia Central e Oriental, meio leste e norte da África são áreas altamente endêmicas para VHC (MOHD HANAFIAH et al., 2013), fato que pode estar relacionada com a confirmação da associação desta doença com o LPO encontrada na revisão sistemática realizada por Alaizari et al. (2016), pois, dos 19 estudos selecionados, oito (8) eram do Oriente médio, sete (7) da Ásia e um (1) da África. Além disso, houve uma diferença significativa na proporção de casos e controles (1807 com LPO e 2519 no controle).

Donempudi et al. (2016) observaram um pequeno aumento na incidência de VHC nos pacientes com LPO, no entanto, sem significância estatística. Já no estudo de Shah et al. (2016), não foi encontrada nenhuma associação de LPO e VHC. Do mesmo modo, o estudo realizado por Nosratzahi et al. (2018) não detectou nenhum caso de VHC nos pacientes com LPO - e nem no grupo controle.

Neste momento será tratado sobre a associação do LPO com VHB, no estudo de Donempudi et al. (2016) não foi encontrado o antígeno para VHB nos pacientes das amostras. Do mesmo modo o trabalho de Nosratzahi et al. (2018) não detectou o VHB nos pacientes com LPO e nem no grupo controle. Segundo o autor, isso pode ser atribuído à baixa prevalência do vírus da hepatite no país do estudo (Irã) e por ter uma amostra pequena (100 participantes).

Na análise de incidência de hepatite no Brasil (DA SILVA et al., 2021), 48,28% dos casos são do tipo C e, destes, 50,65% estão concentrados na região sudeste e 32,18% na região sul, sendo a menor incidência na região centro-oeste, com 4,39%. A hepatite B teve uma incidência de 37,06%, sendo a maior concentração de casos também nas regiões sudeste e sul; No entanto, não foi encontrado nenhum estudo brasileiro que relacione o LPO com a hepatite. Sugere-se, portanto, desenvolvimento de estudos focados nas regiões de maiores incidências de hepatites B e C, a fim de investigar a suas eventuais correlações com o LPO.

Conclusão parcial: Os resultados encontrados relacionando o LPO com o VHC foram conflitantes e não foi possível confirmar a associação. Em relação a VHB nenhum estudo analisado apresentou a associação.

4.1.2 Líquen Plano coexistindo com outros vírus

Pode-se observar, através da Tabela 2, como ainda é questionável a relação do LPO com outras doenças virais como Epstein-Barr (VEB), herpes vírus e Papilomavírus Humano (HPV).

Tabela 2- Estudos mostrando associação de LPO com outras doenças virais

| Ano e nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|---------------------------|----------------------|--|--|
| 2016, Detection of Epstein-Barr virus in different sources of materials from patients with oral lichen planus: A case-control study | (VIEIRA et al., 2016) | Caso e controle | 24 LPO 17 controles | Não encontrou relação entre VEB e LPO. |
| 2016, The magnitude of the association between human papillomavirus and oral lichen planus: a meta-analysis | (MA et al., 2016) | Meta-análise | 22 estudos 835 casos 734 controles | Associação significativa entre HPV e LPO. |
| 2017, Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection | (NAHIDI et al., 2017) | Caso e controle | 60 controles 60 LPC | Associa o herpes Vírus -7 na patogênese do líquen plano. |
| 2018, Epstein-Barr Virus-Infected Plasma Cells Infiltrate Erosive Oral Lichen Planus | (RAYBAUD et al., 2018) | Estudo retrospectivo | 99 LPO | O VEB foi comumente encontrado no LPO. |
| 2018, Epstein-Barr virus is not detected in mucosal lichen planus. | (DANIELSSON et al., 2018) | Caso e controle | 68 biopsias 25 LPO 26 LP genital | O VEB não está envolvido na patogênese do LPO |
| 2019, Molecular Detection of Human Papillomavirus DNA in Oral Lichen Planus Patients | (SAMEERA et al., 2019) | Caso e controle | 15 LPO 15 controles | 86,6% com LPO foram positivos para o HPV-18, nenhum no controle. |
| 2020, The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis | (ASHRAF et al., 2020) | Meta-análise | 10 estudos 386 LPO 304 controles 8 estudos meta-análise | Sugere uma associação entre a infecção por VEB com o aumento do risco de LPO. |
| 2020, Association of Human Papillomavirus With Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis | (SHANG et al., 2020) | Meta-análise | 36 estudos | Comprova a associação do LPO e da leucoplasia com o vírus HPV, principalmente o 16/18. |

Fonte: elaboração própria

Sobre a associação do LPO e o VEB, os estudos têm se mostrado conflitantes: alguns mostram que o VEB tem um papel importante no LPO, mas outros não. O VEB é transmitido, principalmente, pelo contato oral na fase aguda da doença, afetando frequentemente as células epiteliais da orofaringe e glândulas salivares (ASHRAF et al., 2020; KIS et al., 2009).

No estudo de caso e controle de Vieira et al. (2016), não houve diferença estatística relevante entre a positividade dos casos e controles, no entanto, foram encontradas taxas virais altas nos dois grupos, chegando a 82,4% nas amostras de plasma e 75% nas de saliva. Tal fato pode ser decorrente da utilização de tecido fresco e técnica de n-PCR, método mais preciso para detecção do vírus, e da alta incidência de VEB na população.

Já o estudo retrospectivo realizado por Raybaud et al. (2018) mostrou uma forte associação entre LPO e VEB, mas não houve uma comparação com o controle. O resultado pode ser creditado à alta prevalência de VEB, uma vez que aproximadamente 95% da população mundial já foi infectada (MÜNZ, 2015).

A meta-análise de Ashraf et al. (2020) sugere uma associação entre LPO e VEB, no entanto, apenas dois dos oito estudos elegíveis foram considerados de alta qualidade. Segundo os próprios autores, os resultados devem ser interpretados com cautela por conta dos limitados estudos incluídos e heterogeneidade metodológica. Além disso, um recente estudo com a técnica de hibridização *in situ* concluiu que não existe a associação entre a patogênese e o VEB (DANIELSSON et al., 2018).

Neste momento será avaliada a correlação entre HPV e LPO, que tem sido alvo de estudos nos últimos anos (Tabela 2). Na meta-análise realizada por Ma et al. (2016), onde foram avaliados 22 artigos de caso e controle, os autores mostraram que os pacientes com LPO possuem um risco de quase sete (7) vezes maior de terem o HPV em comparação ao controle. Concluíram, também, que a associação variou entre as populações geográficas, tipos clínicos de LPO e tipo de HPV. Essa associação foi mais evidente na Índia, Alemanha e Estados Unidos. O HPV foi mais frequente nos casos de LPO atrófico-erosivo e o HPV-16 foi o genótipo mais frequente.

Do mesmo modo, o estudo de caso e controle realizado por Sameera et al. (2019) detectou o vírus HPV-18 em 86,6% dos pacientes com LPO e nenhum no controle. Nas últimas décadas, a taxa de infecção pelo HPV aumentou muito e parece

estar associada à idade e ao gênero (GILLISON et al., 2012). Estudos recentes sugerem uma relação causal significativa entre HPV e os cânceres orais e de orofaringe (CHAITANYA et al., 2016). O HPV foi encontrado mais frequentemente nos LPO atrófico-erosivo (MITRAN et al., 2019). Desta maneira, pode-se inferir que a associação indireta entre LPO atrófico-erosivo e o HPV merece atenção, especialmente reforçada pelo fato de que o LPO atrófico-erosivo é o que tem maior possibilidade de transformação maligna (CARROZZO et al., 2004).

A infecção oral por HPV, particularmente a infecção por HPV 16/18, foi fortemente associada ao LPO e as leucoplasias. Os cofatores de risco incluíram lesões erosivas e região geográfica (SHANG et al., 2020).

Em relação a associação do LP com o vírus Herpes humano (HHV) foi encontrado um único estudo sobre o tema, o qual faz a relação com HHV-7 (NAHIDI et al., 2017); no entanto, não foi identificado nenhum estudo tratando da associação específica com o LPO.

Conclusão parcial: Por intermédio dos estudos analisados, não foi possível identificar a associação entre LPO com VEB ou HHV. Por outro lado, encontrou-se uma forte evidência da associação com o HPV.

A associação com diferentes vírus é controversa, mas parece estar ligada à presença incontestável de vírus em diferentes tecidos humanos, como cérebro, sangue, rins e fígado, conforme estudo recentemente publicado (KUMATA et al., 2020). Tal trabalho pode conter a explicação para os resultados conflitantes: se os diferentes vírus “habitam” diferentes tecidos humanos, é forçoso reconhecer a sua presença, mas não necessariamente eles estariam envolvidos em algum mecanismo etiopatogênico ou associados a alguma doença.

4.1.3 Líquen Plano coexistindo com doenças da tireoide

As doenças das glândulas da tireoide (DGT) têm sido mencionadas na literatura por apresentarem possível associação com o LPO (Tabela 3).

Tabela 3 - Estudo mostrando associação de LPO e Doenças das Glândulas Tireoidianas

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|-------------------------------|-----------------------|--|--|
| 2016, Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. | (GARCIA-POLA et al., 2016) | Coorte | 215 LPO 215 Controle | Associação entre LPO e doenças da tireoide. |
| 2017, Association between the clinical severity of oral lichen planus and anti-TPO level in thyroid patients. | (ALIKHANI et al., 2017) | Caso e controle | 46 LPO e TPOAb + 46 LPO sem doenças da tireoide | Os níveis sanguíneos de TPOAb foram associados ao aumento do risco de LPO erosivo. |
| 2017, Evidence of earlier thyroid dysfunction in newly diagnosed oral lichen planus patients: A hint for endocrinologists. | (ARDUINO et al., 2017) | Caso e Controle | 549 pacientes | Pacientes que sofrem de doenças da tireoide foram associados a um aumento de quase 3 vezes nas chances de ter LPO. |
| 2018, Correlation Between Oral Lichen Planus and Thyroid Disease in China: A Case-Control Study. | (ZHOU et al., 2018) | Caso e controle | 192 LPO 123 LLO 162 controles | Sugere uma estreita relação entre LPO / LLO e TH e nódulo tireoidiano em uma população chinesa. |
| 2018, A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. | (ROBLEDO-SIERRA et al., 2018) | Caso e controle | 110 LPO 657 controles | Sugere que os mecanismos relacionados à doença autoimune da tireoide estão envolvidos na etiologia do LPO. |
| 2019, A Cross-Sectional Study of Oral Lichen Planus Associated With Thyroid Diseases in East China. | (TANG et al., 2019) | Estudo transversal | 585 LPO 10441 sem doenças | o LPO está associado a uma alta probabilidade de desenvolver doenças da tireoide, principalmente tireoidite de Hashimoto. |
| 2019, Oral lichen planus and thyroid gland diseases: possible associations. | (KATS et al., 2019) | Caso e controle | 102 LPO 102 sem LPO | Não encontrou associações significativas entre a coexistência de LPO e DGT ou medicamentos relacionados. |
| 2020, No detection of TSH or TSHR in oral lichen planus lesions in patients with or without hypothyroidismo. | (VEHVILÄINEN et al., 2020) | Caso e controle | 28 LPO 14 HT 14 sem HT 10 controles | Sugere que TSH e TR podem não estar comumente envolvidos no mecanismo patogênico. |
| 2020, Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis. | (WU et al., 2020) | Revisão de Literatura | de _____ | O LP e TH compartilham de uma patogênese comum ou sobreposta em termos de fatores imunológicos, hereditários, ambientais e hormonais, que podem causar a concorrência. |

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|---------------------------------|----------------|---------|---|
| 2020, Does autoimmune thyroid disorder act as a predisposing factor in the development of oral lichen planus? | (HIROTA; MARUI; MIGLIARI, 2020) | Coorte | 52 DAT | Sugere que o hipotireoidismo é mais frequente nos pacientes com LPO. No entanto, quando avaliaram a presença de LPO em pacientes com DAT não encontraram relação. |

Fonte: elaboração própria

As DGT são doenças endócrinas sistêmicas comuns que causam sérios problemas de saúde pública (YANG; ZHANG; ZHOU, 2019; ZHOU et al., 2018). A prevalência de bócio pode chegar a 80%, em regiões com deficiência de iodo, e a prevalência de hipotireoidismo variou entre 0,5 e 2% na população geral. As DGT são mais frequentes em mulheres com idade acima de 50 anos (VANDERPUMP, 2011), mesmo grupo em que se observa a maior incidência de LPO (WANG; VAN DER WAAL, 2015).

Em um estudo de caso e controle com 215 pacientes em cada grupo, 15,3% dos pacientes com LPO apresentaram doenças da tireoide e 5,2% nos controles (GARCIA-POLA et al., 2016). Os autores chegaram à conclusão de que os pacientes com LPO são diagnosticados mais frequentemente com doenças da tireoide, principalmente o hipotireoidismo, indo ao encontro do resultado da pesquisa realizada por Arduino et al. (2017), onde 23,1% dos pacientes com LPO e somente 9,1% no grupo controle apresentavam disfunção da tireoide.

No entanto, no estudo realizado por Kats et al. (2019), onde 102 pacientes com diagnóstico de LPO foram pareados por idade e gênero com seus controles, os autores não encontraram associação entre LPO e doenças da tireoide (DT). Do mesmo modo, a pesquisa realizada por Vehviläinen et al. (2020) sugere que os valores de TSH e de TR podem não estar envolvidos na patogênese do LPO.

Já em dois estudos realizados na China, os autores mostraram uma estreita relação entre LPO e Tireoidite de Hashimoto (TH) e nódulos da tireoide, não apresentando associação significativa com o hipotireoidismo (TANG et al., 2019; ZHOU et al., 2018).

De acordo com Wu et al. (2020) o LPO e a TH compartilham uma patogênese comum ou sobreposta em termos de fatores imunológicos, hereditários, ambientais e

hormonais, que podem causar coocorrência. Além disso, considerando a latência da TH, uma triagem de rotina para doenças da tireoide, particularmente a TSH, é sugerida para pacientes com LPO confirmados.

Hirota; Marui; Migliari (2020) sugerem que o hipotireoidismo é mais frequente nos pacientes com LPO. No entanto, quando os autores avaliaram a presença de LPO em pacientes com DAT não encontraram uma suscetibilidade maior para o desenvolvimento de LPO nestes pacientes.

Além disso, há uma possível associação entre a gravidade das lesões de LPO e os níveis séricos de anti-TPO e IL-8. Os pacientes com LPO que possuem níveis de anti-TPO elevados são mais propensos a desenvolverem LPO atrófico-erosivo. Essa associação pode ser clinicamente útil para o diagnóstico de desordens da tireoide (ALIKHANI et al., 2017).

Conclusão parcial: Através dos trabalhos selecionados nesta revisão, observa-se uma provável associação entre LPO e DGT; no entanto, elas ocorreram com diferentes DT (hipotireoidismo, bócio, TH) e são necessários mais estudos para esclarecer essa associação.

4.1.4 Líquen plano coexistindo com Diabetes Mellitus

A associação entre LPO e DM tem sido sugerida devido à presença de um mediador inflamatório, Interleucina-8 (IL-8), nas duas doenças (TAVANGAR et al., 2016). A Tabela 4 apresenta os artigos que abordam essa questão.

Tabela 4- Estudos mostrando associação de LPO com Diabetes Mellitus

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|-------------------------------------|----------------------|--|--|
| 2016, Serum level of Interleukin-8 in subjects with diabetes, diabetes plus oral lichen planus, and oral lichen planus: A biochemical study | (TAVANGAR et al., 2016) | Estudo transversal | 30 LPO 5 LPO+ DM 20 DM 20 controles | A tendência ascendente do nível sérico de IL-8 nos pacientes controle, DM, LPO e DM + LPO podem indicar o papel desse fator na patogênese do DM e LPO. |
| 2016, Association of oral lichen planus with hepatitis C virus, surface antigen of hepatitis B virus, and diabetes: A clinical and biochemical study. | (DONEMPUDI et al., 2016) | Caso e controle | 25 LPO 25 control. | Associação entre LPO e DM. |
| 2016, Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus: A meta-analysis study. | (MOZAFFARI; SHARIFI; SADEGHI, 2016) | Meta-análise | 11 estudos caso/controle | O risco de LPO no DM é maior em comparação com os controles. |
| 2016, Association of Oral Lichen Planus With Hepatitis-C and Diabetes Mellitus | (SHAH, 2016) | Coorte-retrospectivo | 34 LPO | Nenhuma associação entre LPO e DM. |
| 2019, Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. | (OTERO REY et al., 2019) | Meta-análise | 22 estudos | Resultados contraditórios foram encontrados ao analisar a relação entre LP e DM. A pesquisa foi inconclusiva. |

Fonte: elaboração própria

A DM é uma doença metabólica causada pela produção deficiente de insulina ou resistência a ela, caracterizada pelo metabolismo anormal de glicose, proteínas e lipídio (SANJEEVI et al., 2018). O trabalho realizado por Tavangar et al. (2016) mostrou que a média sérica de IL-8 nos pacientes com LPO e com LPO e DM foi maior que no controle saudável. Assim, os autores sugerem que a compensação dos níveis séricos de IL-8 através de medicamentos pode reduzir a sintomatologia do LPO.

Um estudo de caso e controle, com 25 pacientes em cada grupo, estabeleceu uma associação direta entre LPO e DM (DONEMPUDI et al., 2016). Da mesma forma, o estudo de meta-análise produzido por Mozaffari; Sharifi; Sadegui (2016) constatou a associação. No referido trabalho, os pacientes de 11 artigos (4937 com DM e 3698 controles) foram pareados conforme os parâmetros de idade, sexo, tipo de DM e medicamentos. No entanto, o estudo retrospectivo realizado por Shah (2016) não identificou nenhuma associação entre LPO e DM. Já na meta-análise realizada por

Otero Rey et al. (2019), a associação foi inconclusiva entre LPO e DM, pois os estudos selecionados empregavam uma variedade de metodologias. Dos 22 estudos, 12 relacionavam a prevalência de DM no LPO e 10 de LPO no DM. Os autores concluíram que há uma necessidade de mais estudos de caso e controle para investigar melhor a associação.

Conclusão parcial: Por intermédio dos estudos selecionados nesta revisão observa-se como é contraditória a associação entre LPO e DM, pois a primeira meta-análise comprova a relação e a segunda, não. As revisões sistemáticas e as meta-análises são os tipos de pesquisa considerados de maior evidência científica e ocupam o mais alto posto na hierarquia dos trabalhos, pois apresentam a melhor qualidade de evidência científica, assim, são as ferramentas mais precisas para estudar essas associações (STILLWELL et al., 2010). Assim, não ficou estabelecida uma relação entre a patogênese e DM.

4.1.5 Líquen plano coexistindo com Desordens Psíquicas

Desordens psíquicas (DP), como ansiedade, estresse e depressão, podem desempenhar um papel importante no início e/ou recorrência do LPO (VALTER et al., 2013; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019), como visto na Tabela 5. Tal circunstância foi corroborada pelo estudo de Karthikeyan; Aswath (2016), que indica que o estresse psicológico tem um papel importante nas manifestações do LPO.

Tabela 5- Estudos mostrando associação de LPO com Desordens Psíquicas

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|---------------------------------|---------------------|------------------------------------|--|
| 2016, Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. | (KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016) | Caso e controle | 30 aftas 30 LPO 30 controles | Os pacientes com LPO tinham um nível mais alto de cortisona na saliva do que os controles. Associando o LPO com o estresse. |
| 2018, Psychological disorders and oral lichen planus. A systematic review. | (CERQUEIRA et al., 2018) | Revisão sistemática | 14 estudos | Associação entre transtornos psicológicos e o desenvolvimento de LPO. |
| 2018, Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. | (HUMBERTO et al., 2018) | Revisão sistemática | 32 artigos | O cortisol salivar teve uma concentração maior, quando comparado com o controle saudável. |
| 2019, Evaluation of the salivary level of cortisol in patients with oral lichen planus: A meta-analysis. | (LOPEZ-JORNET et al., 2019) | Meta-análise | 10 estudos | O nível salivar de cortisona nos pacientes com LPO foi maior que o controle. Associando o estresse, ansiedade e depressão com o LPO. |
| 2019, Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. | (VILAR-VILLANUEVA et al., 2019) | Caso e controle | 48 LPO 40 controles | Os transtornos psicológicos desempenham um papel importante como um gatilho para o LPO e são responsáveis por muitas recaídas. |

Fonte: elaboração própria

A avaliação dos distúrbios psicológicos pode ser imprecisa e complexa, pois há dificuldade na padronização metodológica; portanto, a associação entre os transtornos psicológicos e a ocorrência de LPO pode ser prejudicada (CERQUEIRA et al., 2018). Alguns estudos têm utilizado testes psicométricos para quantificar os distúrbios, enquanto outros usam como parâmetro o cortisol, que é um hormônio secretado pelo córtex adrenal (KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016).

Em uma revisão sistemática, na qual foram avaliados nove estudos sobre níveis de cortisol salivar nos pacientes com LPO, confirmou-se uma relação positiva entre

estresse e ansiedade e níveis elevados de cortisona em oito. (HUMBERTO et al., 2018).

Na revisão sistemática realizada por Cerqueira et al. (2018), os autores encontraram uma associação entre distúrbios psicológicos e o desenvolvimento de LPO, sendo que o estresse e a ansiedade foram os distúrbios mais relacionados. Tal resultado está em sintonia com a revisão sistemática de Lopes-Jornet et al. (2019), que relacionou o estresse, ansiedade e depressão com LPO, através da elevação dos níveis salivares de cortisona.

Conclusão parcial: Nos artigos selecionados, cuja maioria é de revisões sistemáticas, há fortes indícios da associação do LPO com DP.

4.1.6 Líquen plano coexistindo com alterações cardiovasculares e metabólicas

A associação do LPO com alterações eletrocardiográficas é raramente encontrada na literatura. As poucas pesquisas que relatam essa associação foram realizadas porque o LPO é considerado uma doença inflamatória, mediado por células T, e a inflamação produz distúrbios metabólicos lipídicos, aumentando o nível de triglicerídeos séricos que contribuem para o aumento das doenças cardiovasculares (ADITI; SATHASIVASUBRAMANIAN; BHASKAR, 2017). A Tabela 6 apresenta os artigos usados nessa revisão.

Tabela 6- Estudos mostrando associação de LPO com alterações cardiovasculares e metabólicas

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|---|-----------------|--|---|
| 2017, Association of Oral Lichen Planus and Electrocardiographic P-Wave Dispersion- An Original Research. | (ADITI; SATHASIVASU BRAMANIAN; BHASKAR, 2017) | Caso e controle | 45 saudáveis 45 LPO | Associa o LPO com o aumento da dispersão da onda P. |
| 2018, Decreased left atrial strain parameters are associated with prolonged total atrial conduction time in lichen planus. | (DUMAN et al., 2018) | Caso e controle | 40 controles 40 LP | Envolvimento subclínico-cardíaco no LP. Detectou que o tempo de condução atrial total é prolongado e os valores de deformação miocárdica atrial esquerda é prejudicada. |
| 2020, Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus. | (OZBAGCIVAN et al., 2020) | Caso e Controle | 30 LPC 30 LPO 30 LPO+LPC 30 controles | Pacientes com LPO têm metabolismo lipídico mais prejudicado e índices aterogênicos significativamente mais elevados em comparação com os LPC e o controle. |

Fonte: elaboração própria

Um estudo com 45 pacientes com LPO e 45 controles saudáveis mostrou uma associação significativa de LPO com o aumento da dispersão da onda P, portanto, o LPO pode ser um potencial fator de risco para a Fibrilação Atrial (ADITI; SATHASIVASUBRAMANIAN; BHASKAR, 2017). Do mesmo modo, o estudo realizado por Duman et al. (2018) demonstrou o envolvimento cardíaco no LPO com um tempo de condução atrial total prolongado, valores de deformação miocárdica atrial deficiente e aumento da dispersão da onda P.

A pesquisa realizada por Ozbagcivan et al. (2020) demonstrou que os valores de colesterol total, LDL, foram estatisticamente mais elevados nos casos de LP, quando comparados com os controles. Quando os autores comparam os casos de LPO com os LP cutâneo clássico, esses mesmos índices, encontram aumentado no LPO, no entanto sem relevância estatística. Sugerindo que se deve aplicar medidas de proteção precoce contra o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nos pacientes com LP.

Conclusão parcial: Os estudos selecionados nesta revisão foram realizados com uma amostra pequena de pacientes e sem um acompanhamento a longo prazo, assim, não foi possível estabelecer a associação entre LPO e alterações cardiovasculares e metabólicas.

4.1.7 Líquen plano coexistindo com Doenças Gastrointestinais

Alguns estudos indicam que a cavidade oral pode ser um reservatório de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que é uma bactéria colonizada no estômago humano, responsável pelas formações de gastrites crônicas e úlceras pépticas, também sendo um fator de risco para o adenocarcinoma gástrico. Na tabela 7 encontra-se os artigos selecionados sobre o tema, neste trabalho.

Tabela 7- Estudos mostrando associação de LPO com Doenças Gastrointestinais

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|---|-----------------|--|---|
| 2016, The presence of <i>Helicobacter pylori</i> in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. | (KAZANOWSKA-DYGDAŁA; DUŚ; RADWAN-OCZKO, 2016) | Caso e controle | 54 leucoplasia 72 LPO 40 controles | A presença de <i>H. pylori</i> na cavidade oral pode estar relacionada com leucoplasia e lesões de LPO. |
| 2020, Probable Association Between Oral Lichen Planus and presence of <i>Helicobacter Pylori</i> : A Preliminary Study in a Chilean Population. | (ARANEDA et al., 2020) | Caso e controle | 28 LPO 2 controles | Sugere que o <i>H. pylori</i> pode induzir o LPO em uma idade mais precoce. |

Fonte: elaboração própria

Os sítios orais mais frequentes para o *H. pylori* são a saliva e as placas supra e sub gengival (KAZANOWSKA-DYGDAŁA; DUŚ; RADWAN-OCZKO, 2016). O papel da cavidade como reservatório de *H. pylori* é muito controverso, pois alguns autores afirmam que serviria como uma fonte de infecção e reinfecção; outros afirmam que é uma bactéria presente na flora oral normal (ZOU; LI, 2011).

No trabalho de Kazanowska-Digdala; Duś; Radwan-Oczko (2016), onde foram comparados 72 pacientes com LPO e 40 controles saudáveis, 23% dos pacientes com LPO possuíam *H. pylori* e apresentavam um pior estado periodontal; no grupo controle, os autores não encontraram a presença da bactéria. Em outro estudo

realizado no Chile, com 27 pacientes com LPO, oito apresentaram *H. pylori*. Além disso, o autor observou que o diagnóstico do LPO ocorreu numa idade mais precoce (média de 47 anos) nos pacientes que apresentavam a bactéria (ARANEDA et al., 2020).

Conclusão parcial: Apesar do observado, não é possível fazer uma associação das duas condições devido ao número reduzido de estudos e pequena amostra.

4.1.8 Líquen plano coexistindo com carências de vitamina D

Pesquisas recentes têm mostrado que a Vit. D possui ação anti-inflamatória e reguladora do sistema imune, portanto a sua carência pode estar associada ao aparecimento e agravamento do LPO, que é uma condição mediada por células T (DU et al., 2015). A Tabela 8 resume os achados dos artigos usados nessa revisão.

Tabela 8- Estudos mostrando associação de LPO com Carência de Vitamina D

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|---------------------------|-----------------|------------------------|--|
| 2018, Comparing Vitamin D Serum Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Subjects. | (BAHRAMIAN et al., 2018) | Caso e controle | 18 LPO 18 controles | A diferença entre o nível de vitamina D no soro de pacientes com LPO e indivíduos saudáveis não foi significativa. |
| 2018, LPS-induced Vitamin D Receptor Decrease in Oral Keratinocytes Is Associated with Oral Lichen Planus(ZHAO et al., 2018). | (ZHAO et al., 2018) | Coorte | 14 LPO | Indica que os LPS são responsáveis pela regulação negativa do receptor da vitamina D nos queratinócitos orais, que está associada ao desenvolvimento de LPO. |
| 2020, Relationship between salivary vitamin D deficiency and oral lichen planus. | (GHOLIZADEH et al., 2020) | Caso e controle | 45 saudáveis 64 LPO | Não encontrou relação entre a carência de Vit. D e LPO. |
| 2020, Vitamin D receptor genetic polymorphisms are associated with oral lichen planus susceptibility in a Chinese Han population. | (SHEN et al., 2020) | Caso e Controle | 177 LPO 207 contr. | Mutações genéticas em <i>VDR</i> estão associadas à suscetibilidade do LPO, e que rs2239185 e rs7975232 pode ser o marcador genético para a suscetibilidade de LPO em uma população chinesa Han. |

Um estudo avaliando os valores séricos de Vit. D presente no sangue de 18 pacientes com diagnóstico de LPO e 18 saudáveis não encontrou diferença estatística entre as duas amostras (BAHRAMIAN et al., 2018). Do mesmo modo, o estudo de Gholizadeh et al. (2020) não encontrou associação da carência de Vit. D e LPO.

Por outro lado, no estudo de Zhao et al. (2018), onde foram realizadas biópsias de 14 pacientes, coletando dois fragmentos de tecidos (de lesões visíveis de LPO e de tecido saudável), foi avaliada a expressão do receptor de Vit. D com as técnicas de PCR em tempo real, histologia e imunocoloração. Os autores concluíram que a expressão de receptor de Vit. D é regulada negativamente por lipopolissacarídeos (LPS), acompanhada pela regulação positiva de TNF α , sendo mediada por miR-346. Assim, a diminuição dos receptores de Vit. D induzida pelos LPS em queratinócitos aumenta a apoptose, levando à interrupção da barreira mucosa, ocasionando o LPO.

O resultado está de acordo com o estudo de Shen et al. (2020), que comparou 177 pacientes com LPO e 207 saudáveis, buscando a presença de polimorfismo genético no receptor da Vit. D, e concluiu que o risco de LPO era aumentado em indivíduos com os genótipos rs2239185 TT e rs7975232 CC. Nesse estudo, foram avaliados oito receptores genéticos, sugerindo que tais variantes poderiam servir como biomarcadores para o diagnóstico de LPO.

Conclusão parcial: Como podemos observar, os estudos apresentam resultados muito variáveis, alguns confirmando a associação e outros não, o que aponta para a necessidade de mais estudos sobre o tema, com outras abordagens metodológicas.

4.1.9 Líquen plano coexistindo com Estresse Oxidativo

O desequilíbrio entre a produção de radicais livres e antioxidantes é definido como estresse oxidativo (TÓTHOVÁ et al., 2015), que pode influenciar na patogênese do LPO. A Tabela 9 mostra a seleção de artigos usada nesta revisão.

Tabela 9- Estudos mostrando associação de LPO com estresse oxidativo

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------|--|
| 2017, Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide, and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. | (TVARIJONAVICIUTE et al., 2017) | Caso e controle | 20 LPO 19 SAB 31 controles | NO e PCR aumentado na saliva de pacientes com LPO em comparação com pacientes com SAB e controle. |
| 2018, Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. | (HUMBERTO et al., 2018) | Revisão sistemática | 32 artigos | Presença de níveis mais elevados de NO LPO. O NO pode ter um potencial para o diagnóstico, prognóstico e monitoramento da atividade da doença e das respostas terapêuticas no LPO. |
| 2019, Association of nitric oxide with oral lichen planus(ALAMIR et al., 2019). | (ALAMIR et al., 2019) | Revisão sistemática | 7 estudos 151 LPO | Apoia a existência de uma associação mais alta de NO e LPO. |
| 2019, Reactive Carbonyl Species as Potential Pro-Oxidant Factors Involved in Lichen Planus Pathogenesis. | (MITRAN et al., 2019) | Prospectivo observacional | 31 LP 26 controles | Níveis séricos elevados de pró-oxidantes e uma redução nos níveis séricos de antioxidantes nos pacientes com LP comparados aos controles. |
| 2020, Serum and Salivary Level of Nitric Oxide (NOx) and CRP in Oral Lichen Planus (OLP) Patients.(SHIVA et al., 2020). | (SHIVA et al., 2020) | Caso e Controle | 22 LPO 22 controles | Níveis salivares e séricos elevados de NO e de PCR no grupo com LPO. |

Fonte: elaboração própria

Tvarijonaviciute et al. (2017) encontraram um aumento de biomarcadores antioxidante e de Proteínas C Reativas (PCR), bem como uma elevação da produção de Óxido Nítrico (NO) nos pacientes com LPO, sugerindo que as avaliações desses marcadores podem ser favoráveis para avaliar a recidiva do LPO.

Na revisão sistemática, realizada por Humberto et al. (2018), todos os estudos analisados encontraram uma maior concentração salivar de NO em pacientes com LPO do que nos controles saudáveis, sugerindo a associação. Em outra revisão sistemática, onde foram incluídos sete artigos de caso e controle, somando um total de 151 pacientes com LPO, não foram encontradas diferenças estatísticas nos níveis

de NO entre casos e controles; no entanto, dois estudos registraram taxas mais elevadas de NO em pacientes com LPO atrófico-erosivo, em comparação com os não-erosivos, estabelecendo uma associação entre a gravidade das lesões e o aumento do NO (ALAMIR et al., 2019).

No estudo prospectivo observacional com 31 pacientes com LP e 26 controles saudáveis, avaliados por três anos, observou-se um aumento na Espécie Reativa de Carbonila (RCS) e um comprometimento da defesa antioxidante, os quais, segundo os autores, são potenciais fatores para desencadeamento e manutenção do LP (MITRAN et al., 2019). Ao fazer um estudo de caso e controle, avaliando os níveis séricos e salivares de NO e PCR de 22 pacientes com LPO e 22 controles, Shiva et al. (2020) observaram uma elevação estatística nos níveis de NO e PCR sérico e salivares nos pacientes com LPO.

Conclusão parcial: Os estudos selecionados mostraram a associação entre LPO e aumento nos níveis de NO. Além disso foi observado um aumento nas taxas de NO nos pacientes com LPO atrófico-erosivo.

4.1.10 Líquen plano coexistindo com presença de bactérias

O LPO é uma doença mediada por células T, no entanto, a causa da resposta inflamatória ainda é desconhecida. Há hipóteses que consideram as bactérias intracelulares presentes nos tecidos responsáveis pela infiltração de células T (CHOI et al., 2016), vistas nos artigos contidos na Tabela 10.

Tabela 10- Estudos mostrando associação de LPO e presença de bactérias

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|---------------------|-----------------|---|--|
| 2016, The presence of bacteria within tissue provides insights into the pathogenesis of oral lichen planus. | (CHOI et al., 2016) | Caso e controle | 36 LPO 10 controles | Relaciona a presença de bactérias intracelulares na patogênese do LPO. Observou uma diminuição dos <i>Streptococcus</i> e aumento de bactérias associadas à gengivite/periodontite em lesões de LPO. |
| 2016, Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. | (WANG et al., 2016) | Caso e controle | 19 reticular 18 erosivos 18 controles | Associação entre mudanças no enriquecimento microbiano e LPO. |
| 2018, The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? | (BAEK; CHOI, 2018) | Revisão | — | Nenhum MO atende as diretrizes para estabelecer a causa do LPO. |
| 2020, Potential association between <i>Fusobacterium nucleatum</i> enrichment on oral mucosal surface and oral lichen planus. | (DU et al., 2020) | Caso e controle | 20 LPO 10 controle | Uma grande quantidade de <i>F. nucleatum</i> pode estar associada ao LPO. |
| 2020, Microbial Community Analysis of Saliva and Biopsies in Patients With Oral Lichen Planus. | (WANG et al., 2020) | Caso e controle | <u>Saliva:</u> 20 reticular 20 erosivo 20 controles <u>Tecido:</u> 12 reticular 12 erosivo 8 controles | Sugere que a diversidade e a composição dos MO nos pacientes com LPO é diferente. O papel do MO na patogênese reside no desequilíbrio da sua composição e não na sua presença. |

Fonte: elaboração própria

Choi et al. (2016), em estudo de caso e controle, avaliaram 36 pacientes com LPO e 10 pacientes saudáveis, observando uma diminuição de *Streptococcus* e aumento de bactérias associadas a gengivite/periodontite (*Fusobacterium nucleatum*, *Neisseria oralis*, *C. gengivalis*, *Leptotrichia hongkongensis*, *Eikenella corrodens*, *T. denticola*, *T. socranskii*, *Centipeda periodontii* e *Selenomonas sputigena*) em lesões de LPO.

O estudo de Wang et al. (2016) corrobora com estes achados, encontrando uma maior porcentagem de periodonto-patógenos nos pacientes com LPO, quando comparados com os controles saudáveis. Além disso, observaram uma disbiose microbiana no LPO e correlacionaram o aumento da *Porphyromonas* com a gravidade do LPO e a desregulação imunológica através da variação dos níveis salivares de IL-17 e IL-23. Do mesmo modo a pesquisa realizada por Du et al. (2020) observou um aumento das espécies *Fusobacterium nucleatum* nos pacientes com LPO, sem

relacioná-lo com a patogênese do LPO, mas com o seu envolvimento na progressão da inflamação.

Por outro lado, Wang et al. (2020) afirmam que o desequilíbrio na composição da microbiota bacteriana na saliva e nos tecidos está relacionado à patogênese e desenvolvimento do LPO. No entanto, na pesquisa realizada por Baek; Choi (2018) não foi possível comprovar se microrganismos, como vírus, fungos e bactérias, são agentes causadores do LPO.

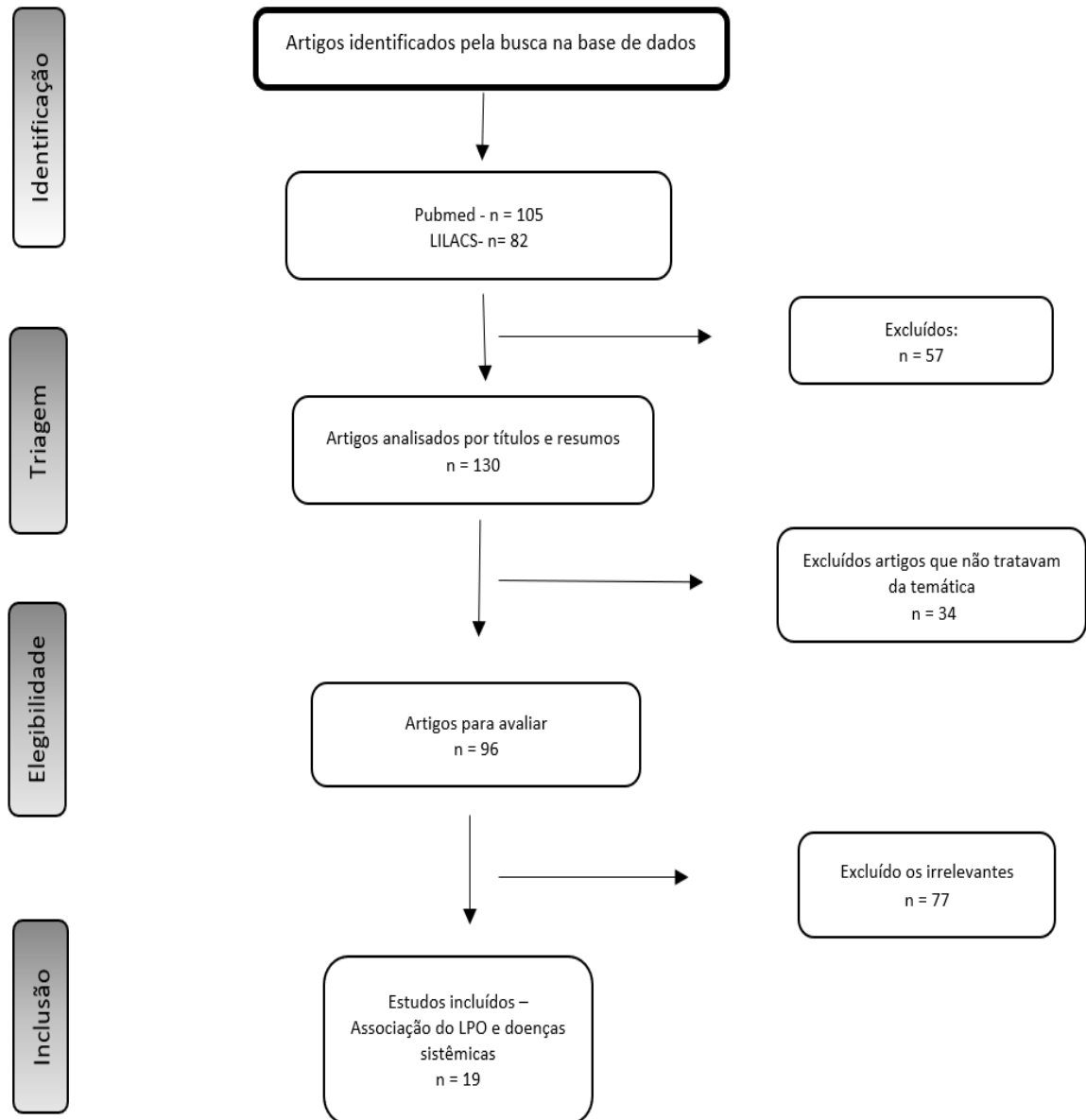
Conclusão parcial: As bactérias presentes na cavidade oral podem ter um papel importante no desencadeamento e na progressão do LPO.

4.2 Revisão sobre protocolos terapêuticos

A metodologia empregada nesta etapa foi a coleta de artigos nas seguintes bases de dados: PubMed (em inglês) e LILACS (em inglês, português e espanhol). Foram utilizados os seguintes descritores recuperados do MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), bem como suas combinações na língua inglesa, portuguesa e espanhola: “oral lichen planus”, “treatment”, “therapy”, “diseases” e respectivos sinônimos.

Foram encontrados 187 artigos que relatavam os tratamentos para o LPO, foram excluídos os artigos duplicados, relatos de casos, cartas, opiniões e resumos de eventos resultando em 130. Após a avaliação dos títulos foram excluídos os que claramente não retrataram o tema proposto. Por último, foram analisados os resumos de 96 artigos, sendo selecionados 19 deles (Figura 2).

Figura 2- Seleção dos artigos sobre o tratamento do LPO



Fonte: elaboração própria

Os artigos selecionados sobre o tratamento do LPO foram agrupados na Tabela 11.

Tabela 11- Estudos mostrando os principais tratamentos para o LPO

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|---|--|
| 2017, Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. | (MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017) | Caso e controle randomizado | 20 LPO 10 PDT 10 CT | O aPDT é considerado melhor tratamento para LPO em comparação com o CT, sendo mais eficaz na redução da dor e regressão da lesão. |
| 2017, Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus. | (BAKHTIARI et al., 2017) | Caso e Controle | 30 LPO 15 PDT 15 bochecho dexametasona 0.5 mg | O aPDT foi tão eficaz quanto o bochecho com dexametasona. |
| 2017, The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus : a systematic review and meta-analysis. | (ALI; WAHBI, 2017) | Revisão sistemática e meta-análise | 7 artigos | Evidências fracas de que o aloe vera é mais eficiente do que os placebos. |
| 2017, Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. | (GUPTA; GHOSH; GUPTA, 2017) | Revisão de literatura | _____ | Faltam estudos sobre a eficácia de novas terapias comparadas com os corticoides. |
| 2017, Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: A randomised, open-label study. | (SINGH et al., 2017) | Estudo Randomizado | 40LPO 10 TO 10 DO 10 TT 10 RT | Drogas não esteroidais (DO, TO, RT) são tão eficazes quanto esteroides no tratamento do LPO e evitam os efeitos colaterais associados aos esteroides. |
| 2018, Photodynamic therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A systematic review. | (AKRAM et al., 2018) | Revisão sistemática | 5 estudos | Discutível se o TL é mais eficaz em comparação aos corticoides. |
| 2018, Clinical features and management of oral lichen planus (OLP) with emphasis on the management of hepatitis c virus (HCV)-related OLP(MESTER et al., 2018). | (MESTER et al., 2018) | Revisão de Literatura | _____ | A terapia antiviral de ação direta parece ser uma abordagem promissora em pacientes com LPO relacionado ao VHC, melhorando os sintomas de doença hepática e LPO. |
| 2018, Prevention of malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus using laser: An observational study (ARORA et al., 2018). | (ARORA et al., 2018) | Observacional | 30 LPO reticular 30 LLO | O laser de diodo pode ser considerado a melhor alternativa à modalidade de tratamento cirúrgico convencional no gerenciamento de LLO e LPO. |

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|--|----------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| 2018, The effects of photodynamic and low-level laser therapy for treatment of oral lichen planus—A systematic review and meta-analysis. | (HOSEINPOUR JAJARM et al., 2018) | Revisão sistemática, meta-análise. | 13 estudos qualitativos e 7 estudos quantitativo (meta-análise) | A terapia com laser de baixa potência parece ser uma alternativa confiável aos corticosteroides para o tratamento do LPO sem os efeitos adversos associados ao método farmacológico. |
| 2019, Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions. | (LAVAE; SHADMANPOUR, 2019) | Ensaio clínico duplo cego randomizado | 8 LPO bilateral 8 PDT 8 TL falsa | A terapia fotodinâmica pode ser usada como uma terapia alternativa ao lado dos métodos padrão ou como uma nova modalidade para LPO refratário. |
| 2019, Comparison of therapeutic effect of mucoadhesive nano-triamcinolone gel and conventional triamcinolone gel on oral lichen planus. | (SADEGHIAN et al., 2019) | Ensaio clínico randomizado duplo cego | 40 LPO 20 TO 20 TC | TO tem um impacto melhor no LPO em comparação com o TC, mas essa diferença não é estatisticamente significativa. |
| 2019, Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. | (EZZATT; HELMY, 2019) | Caso e controle | 30 LPO 15 Pimecrolimo. 15 Betametasona | O pimecrolimo tópico mostrou benéfico no tratamento precoce das lesões dolorosas do LPO. Sugere um possível papel na redução do risco de transformação maligna. |
| 2019, Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. | (SUN et al., 2019). | Revisão sistemática | 21 estudos 965 LPO | Os ICT (tacrolimus, pimecrolimus e ciclosporina) foram semelhantes à CT na eficácia para o tratamento de curto prazo de LPO. |
| 2020, Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. | (LODI et al., 2020). | Meta-análise | 35 estudos 1447 participantes | Propionato de Clobetasol tópico é mais eficaz que o placebo para reduzir a dor do LPO. |
| 2020, Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. | (VENERI et al., 2020) | Estudo clínico randomizado | 51 LPO 51 TC 26 AOz 25 Placebo | A AOz parece ser eficaz como terapia adjuvante, em combinação com corticosteroides tópicos. |
| 2020, Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a promising approach for the management of oral lichen planus(XIA et al., 2020). | (XIA et al., 2020) | Revisão de Literatura | _____ | O omega-3 pode ser considerada como uma terapia adjuvante não convencional para o tratamento do LPO. |

| Ano e Nome do artigo | Autores | Tipo de Estudo | Amostra | Resultados |
|---|-----------------------|----------------------------|---------------------------------|--|
| 2020, Serum and Salivary Level of Nitric Oxide (NOx) and CRP in Oral Lichen Planus (OLP) Patients. | (SHIVA et al., 2020) | Caso e controle | 22 LPO 22 controles | O estresse oxidativo causa danos aos órgãos do corpo humano. Portanto, drogas antioxidantes provavelmente podem ser considerados no tratamento do LPO. |
| 2020, Selenium: A sole treatment for erosive oral lichen planus (Randomized controlled clinical trial). | (QATAYA et al., 2020) | Estudo Clínico Randomizado | CT Se tópico Se sistêmico | Houve uma redução significativa nos sinais e sintomas com todas as modalidades de tratamento. |
| 2020 Combination Therapy with 1% Nanocurcumin Gel and 0.1% Triamcinolone Acetonide Mouth Rinse for Oral Lichen Planus: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. | (BAKHSI et al., 2020) | Estudo Clínico Randomizado | 31 LPO erosivo | A aplicação de nano curcumina a 1% em combinação com acetonido de triancinolona 0,1% pode servir como uma estratégia de tratamento eficaz para aumentar o nível de melhora das lesões em comparação com o uso de acetonido de triancinolona sozinho. |

Fonte: elaboração própria

O LPO tem, como tratamento padrão, o uso de corticoides tópicos e/ou sistêmicos por um período longo (GUPTA; GHOSH; GUPTA, 2017). No entanto, devido aos efeitos colaterais desses medicamentos, existe uma busca constante por terapias alternativas.

Um dos tratamentos que se mostrou mais promissor nesta revisão integrativa foi a terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno (aPDT), por ser uma técnica simples e sem os efeitos adversos dos corticoides (AKRAM et al., 2018; BAKHTIARI et al., 2017; LAVAAEE; SHADMANPOUR, 2019; MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017). Outra técnica para o tratamento das lesões de LPO é a fotobiomodulação (FBM) com o laser de baixa potência (HOSEINPOUR JAJARM et al., 2018), que apresenta, como vantagem em relação ao PDT, a não necessidade do uso do corante. Para Arora et al. (2018), o uso do laser de diodo para remoção cirúrgica das lesões de LPO é a melhor opção terapêutica. Outra terapia que parece promissora é uso de antioxidantes (QATAYA et al., 2020; SHIVA et al., 2020; XIA et al., 2020). Quataya et al. (2020) comparou o uso de Selênio (Se) tópico e sistêmico com o de corticoide, concluindo que os três métodos diminuiram as lesões de LPO. Já Xia et al. (2020) consideraram o ômega-3 uma terapia adjuvante ao tratamento convencional.

Os estudos que compararam o uso de outras drogas, como os Inibidores da Calcineurina Tópica (ICT) (tacrolimus pimecrolimus e ciclosporina), dapsona oral e retinóide tópico, com o uso de corticoides tópicos mostraram resultados semelhantes entre as duas terapias (EZZATT; HELMY, 2019; SADEGHIAN et al., 2019; SINGH et al., 2017; SUN et al., 2019). Outra terapia encontrada nesta revisão foi o uso de água ozonizada (AOz), a qual parece ser eficaz, quando combinada com corticosteroides tópicos (VENERI et al., 2020). O uso de nano curcumina a 1% associada com acetato de triancinolona 0,1% pode ser uma estratégia quando o LPO não responder a outros tratamentos (BAKHSHI et al., 2020). Ali Wahbi et al. (2017) não encontraram eficácia no uso de aloe vera para as lesões de LPO.

4.3 Série de casos – resultados

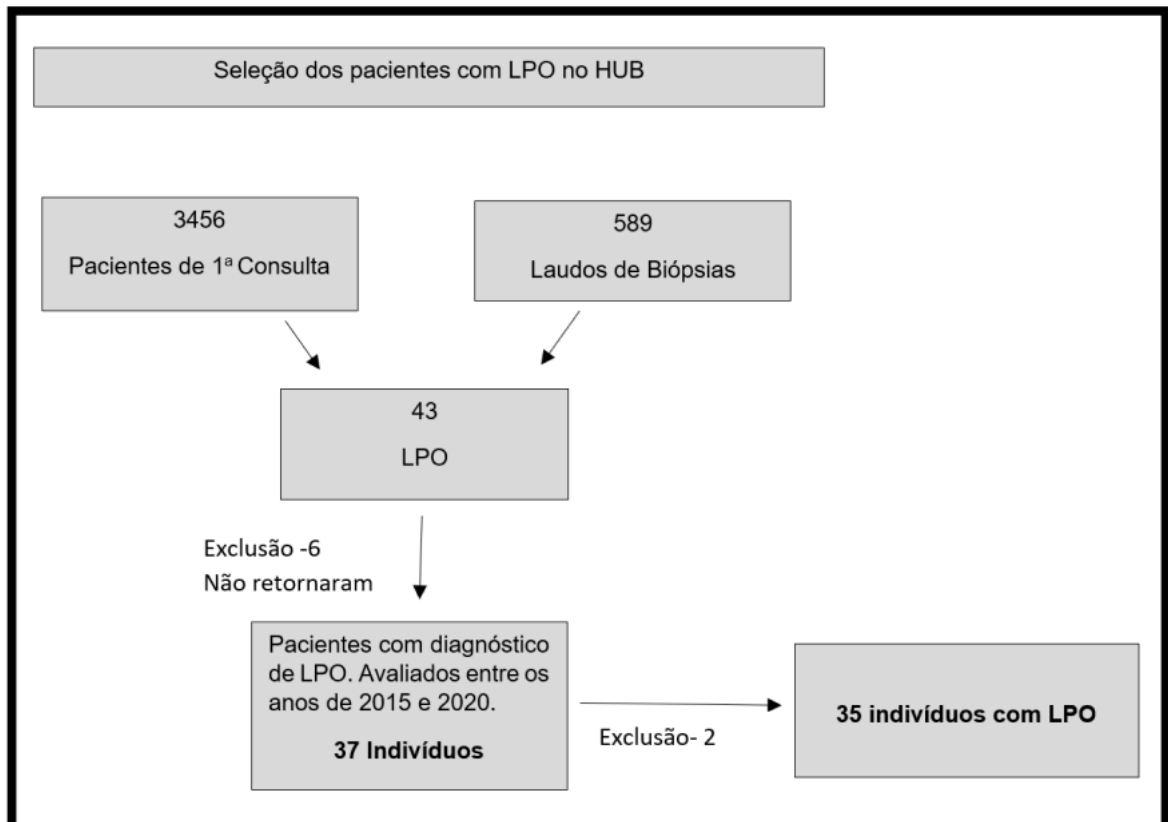
A busca nos prontuários foi realizada no período de dezembro de 2019 a agosto de 2020, resultando em 43 casos diagnosticados como líquen plano oral pelo Serviço de Estomatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB) entre 2011 e 2020. Foram analisados todos os prontuários de primeira consulta (3456 prontuários); além disso, foram resgatados os laudos histopatológicos no serviço de patologia do HUB das biópsias realizadas pela Unidade de Saúde Bucal (USB) do HUB do mesmo período (589 laudos). Seis pacientes com diagnóstico de LPO não retornaram nas consultas de controle na USB e dois não possuíam, no prontuário, a cópia do laudo histopatológico, sendo excluídos. Totalizando trinta e cinco casos confirmados histopatologicamente e que tiveram consultas de avaliações ou de retorno entre os anos de 2015 e 2020. Cada prontuário foi analisado e incluído em uma planilha construída para sistematização dos dados demográficos e da condução do processo de manejo do LPO. A tabela com os dados brutos está no anexo D.

4.3.1 Dados demográficos:

Através da consulta de prontuários foram analisados os dados dos pacientes com LPO acompanhados na odontologia do HUB no período de 2015 a 2020, sendo encontrados 37 prontuários que descreviam esta condição, no entanto, dois destes

prontuários estavam com dados incompletos, portanto, foram excluídos. A seleção dos pacientes incluídos neste trabalho pode ser encontrada na Figura 3.

Figura 3 - Seleção dos casos de LPO acompanhados no HUB



Fonte: elaboração própria

As informações referentes à idade, sexo, características das lesões e tratamentos para as lesões de LPO foram agrupadas no Quadro 1.

Quadro 1- Dados demográficos e clínicos dos pacientes com diagnóstico de LPO, avaliados no período de 2015 a 2020 no Hospital Universitário de Brasília/DF.

| Variação | Ocorrência |
|--|------------|
| Gênero | |
| Feminino | 23 |
| Masculino | 12 |
| Idade (década) – na data do diagnóstico | |
| 10-19 | 1 |
| 20-29 | 1 |
| 30-39 | 6 |
| 40-49 | 6 |
| 50-59 | 13 |
| 60-69 | 8 |
| 70-79 | 0 |
| Apresentação clínica | |
| Reticular | 9 |
| Erosiva | 23 |
| Atrófica | 1 |
| Bolhosa | 2 |
| *Pigmentado | 3* |
| Distribuição das lesões | |
| Única | 6 |
| Bilateral | 7 |
| Múltiplas | 22 |
| Localização das Lesões | |
| Mucosa Jugal | 26 |
| Gengiva | 10 |
| Palato | 5 |
| Lábio | 7 |
| Língua | 14 |
| Região Retro molar | 6 |
| Lesões Extra orais | |
| Sim | 5 |
| Não | 30 |
| Sintomas | |
| Sintomáticas | 26 |
| Assintomáticas | 9 |
| Tratamento das lesões de LPO | |
| Dexametasona Elixir | 17 |
| Laser terapia de baixa intensidade | 9 |
| Clobetasol Gel | 5 |
| Prednisona 20mg (sistêmico) | 4 |
| Triancinolona acetona (Omcilon oral base) | 3 |
| Clorexidina 0,12% | 2 |
| Ácido Fólico | 2 |
| Triclosan | 1 |
| Vitamina C | 1 |
| Nenhum | 10 |

*A coloração não é considerada um critério de apresentação clínica.

Fonte: elaboração própria

4.3.2 Série de casos – discussão

As características clínicas dos pacientes com LPO concordam em parte com os estudos epidemiológicos anteriores (CERQUEIRA et al., 2018; LI et al., 2020; SHAVIT; KLIEB; SHEAR, 2020b; SUGERMAN et al., 2002; VADIVEL et al., 2019; WANG; VAN DER WAAL, 2015). O LPO é uma doença que acomete pessoas de meia-idade, principalmente, embora possa afetar pessoas de todas as faixas etárias, inclusive crianças. Em conformidade com o registrado na maioria dos estudos (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; HUMBERTO et al., 2018; LI et al., 2020; MUTAFCHIEVA et al., 2018), a análise dos dados coletados na série de casos (SC) indicou a maior incidência na quinta década de vida (Quadro 1). Também foi observada uma maior prevalência de LPO em mulheres (65,7%), conforme relatado na literatura (LI et al., 2020; MUTAFCHIEVA et al., 2018; WANG; VAN DER WAAL, 2015). As lesões de LPO geralmente ocorrem em dois ou mais sítios (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; ROBLEDO-SIERRA; VAN DER WAAL, 2018; VAN DER WAAL, 2009); na seleção de casos, dos 35 pacientes, 29 apresentavam múltiplas lesões.

A apresentação mais frequente do LPO, como apresentada na literatura (EDWARDS; KELSCH, 2002; ROBLEDO-SIERRA; VAN DER WAAL, 2018), é a reticular, que normalmente é assintomática; porém, na seleção de casos, a forma erosiva (65,71%) foi mais frequente e, em 74,2% dos pacientes, foram observados episódios de dor, ardência ou desconforto. Provavelmente, esta diferença foi encontrada devido ao HUB ser um hospital de referência, para o qual são encaminhados os casos de difícil diagnóstico ou com sintomatologia dolorosa.

Na série de casos, cinco pacientes apresentavam lesões extraorais (pele e couro cabeludo), sendo que quatro foram encaminhados pela dermatologia e um pela clínica médica, por apresentarem lesões em derme e mucosa oral concomitante. Não foram encontrados nos prontuários encaminhamentos do CD para avaliações de lesões em outras regiões. Aproximadamente 15% dos pacientes com LPO apresentam LP cutâneo (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016); nesta série de casos, foram encontrados 14,28%, estando de acordo com a literatura.

Embora a etiologia do LPO permaneça desconhecida, as evidências apontam para uma causa multifatorial, com peso evidente dos eventos mediados por células T. Até um passado recente, o profissional de saúde abordava as lesões orais observando como principal aspecto, seu confinamento anatômico. Mas, esse paradigma mudou para um conceito mais holístico, ampliando o escopo da observação, especialmente para algumas lesões, como é o caso do líquen plano. Assim, buscou-se a associação com doenças sistêmicas, sem estabelecer se a relação era de causalidade ou casualidade. Na revisão integrativa deste trabalho, foi possível indicar a associação do LPO com as DGT, DP, HPV, estresse oxidativo e presença de bactérias. Já na série de casos, observa-se a ocorrência concomitante de LPO com DGT e DP.

A prevalência de hipotireoidismo varia entre 0,5 e 2% na população geral, sendo mais frequente em mulheres com idade acima de 50 anos (VANDERPUMP, 2011), mesmo grupo em que se observa a maior incidência de LPO (WANG; VANDER WAAL, 2015). No estudo de caso e controle de Garcia-Pola et al. (2016), onde foram avaliados 215 pacientes em cada grupo, 15,3% dos pacientes com LPO apresentaram doenças da tireoide e 5,2% nos controles. Do mesmo modo, a pesquisa de Arduino et al. (2017) observou que 23,1% dos pacientes com LPO possuíam disfunção da tireoide, enquanto somente 9,1% apresentavam tal disfunção no grupo controle. Na seleção de casos, observa-se a ocorrência de hipotireoidismo em 22,8% dos pacientes. Considerando-se as demais DGT observadas (nódulos e cânceres da tireoide), além do hipotireoidismo, esta porcentagem sobe para 31,4%, sendo a desordem sistêmica mais frequente nesta série de casos (Quadro 2). Analisando a série de casos e os dados coletados na literatura, conclui-se que os pacientes com LPO são diagnosticados mais frequentemente com DGT, principalmente o hipotireoidismo.

Os casos de DP foram relatados por cinco pacientes (três com depressão, um com ansiedade e um com transtorno bipolar). Apesar das alterações crônicas do sono não permitirem estabelecer um diagnóstico de doenças mentais, elas constituem um fator de risco para o aparecimento posterior de um transtorno de ansiedade e/ou depressão (MONTI, 2000). A insônia foi relatada por cinco pacientes, os quais faziam o uso de extrato de valeriana, melatonina, trimetazina ou zolpidem para tratá-las

O contexto pandêmico afetou significativamente a população em relação à saúde mental. Em um estudo transversal via web, onde foi aplicado um questionário

para adultos e idosos no Brasil, 40,4% relataram depressão ou tristeza, 52,6% informaram ansiedade ou nervosismo e 43,5% apresentavam problemas do sono. Nesse estudo, as mulheres foram os segmentos demográficos com maior vulnerabilidade para as DP (BARROS et al., 2020). Assim o CD deve ficar atento aos sinais de DP, pois, na série de casos, apenas 14,28% dos pacientes relataram essa condição. Este número pode ser maior, mas, devido ao preconceito, medo e vergonha, os pacientes nem sempre informam. No plano terapêutico, este assunto será novamente abordado, com sugestão de um questionário a ser aplicado pelo CD para auxiliar o diagnóstico de ansiedade e depressão.

As associações entre estresse oxidativo e presença de bactérias na cavidade oral não foram avaliadas nesta série de casos, por se tratar de um estudo retrospectivo, com coleta de dados nos prontuários. O quadro 2 relaciona as doenças sistêmicas encontradas nos pacientes tratados na USB, por ordem de frequência.

Quadro 2- Relação do LPO com doenças sistêmicas

| Doenças sistêmicas | |
|--|----|
| Hipertensão Arterial | 11 |
| Hipotireoidismo | 8 |
| Hiperlipidemia | 8 |
| Diabete Mellitus tipo 2 | 6 |
| Insônia | 4 |
| Lúpus | 3 |
| Depressão | 3 |
| Gastrite | 3 |
| Anemia | 3 |
| Nódulo na Tireoide | 2 |
| Fibromialgia | 2 |
| Arritmia Cardíaca | 2 |
| Osteopenia | 2 |
| Hanseníase | 2 |
| Glaucoma | 2 |
| Carcinoma de Tireoide | 1 |
| Artrite | 1 |
| Artrose | 1 |
| DPOC | 1 |
| Acidente Vascular Hemorrágico | 1 |
| Ansiedade | 1 |
| Transtorno bipolar | 1 |
| Úlcera Gástrica | 1 |
| H. Pylori | 1 |
| Asma | 1 |
| Síndrome de Lynch | 1 |
| Carcinoma de Mama | 1 |
| Carcinoma Espinocelular de Língua | 1 |
| Carcinoma de estômago | 1 |
| Atrofia macular primária (anetodermia) | 1 |
| Psoríase | 1 |
| Penfigoide | 1 |
| Herpes Genital | 1 |
| Hepatite C | 0 |
| Nenhum | 9 |

Fonte: elaboração própria

Observa-se uma polifarmácia, que é o uso de vários medicamentos simultaneamente (MELGAÇO et al., 2011) pelos pacientes que foram diagnosticados com LPO (Quadro 3). Foram encontrados 45 medicamentos diferentes utilizados pelos 26 pacientes que relataram uso contínuo (Quadro 4), sendo que a média de uso foi de 3,26 medicamentos por paciente. O paciente que mais consumia utilizava 12 diferentes fármacos. A associação do uso de medicamentos com a presença de lesões liquenoides orais (LLO) foi encontrada na literatura (ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007) e alguns autores consideram as LLO como uma variante do LPO (AGHA-

HOSSEINI et al., 2019; ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Contudo, a discussão dessa possibilidade está além do escopo desta revisão.

Quadro 3- Medicamentos em uso pelos pacientes com LPO

| Medicamentos em uso | |
|--|---|
| Levotiroxina (T4 puran) – suplementação hormonal | 9 |
| Sinvastatina – hiperlipidemia | 8 |
| Hidrocortisona- corticoide | 4 |
| Losartana – antagonista da angiotensina | 4 |
| Metformina (glifage)- anti-diabético | 4 |
| Omeprazol- infecções gástricas | 4 |
| Ácido Acetil Salicilato 100mg – antiplaquetário | 3 |
| Atenolol – beta bloqueador | 3 |
| Besilato de anlodipino -anti-hipertensivo | 3 |
| Alendronato de Sódio- inibidor de reabsorção óssea | 2 |
| Cálcio | 2 |
| Clonazepam (rivotril)- transtornos psicológicos | 2 |
| Cloridrato de Amiodarona -antiarrítmico | 2 |
| Hidroxicloroquina (tratamento de Lúpus) | 2 |
| Indapamida- diurético | 2 |
| Olmesartan - anti-hipertensivo | 2 |
| Succionato de Metoprolol -beta bloqueador | 2 |
| Sulfato ferroso- anemia | 2 |
| Vitamina B | 2 |
| Aciclovir | 1 |
| Bisoprolol (inibidor de Beta1) – insuficiência cardíaca | 1 |
| Brometo de Tiotrópio – tratamento de DPOC | 1 |
| Captopril- inibidor da enzima conversora da angiotensina | 1 |
| Clobetasol- corticoide | 1 |
| Clonixinato de lisina – dor articular | 1 |
| Cloridrato de Ranitidina - úlcera gástrica | 1 |
| Diaminodifenil sulfona- tratamento de hanseníase | 1 |
| Extrato de Valeriana -insônia | 1 |
| Fluoruracila – antineoplásico | 1 |
| Fluoxetina – antidepressivo | 1 |
| Gliclazida (Diamicron)- anti-diabético | 1 |
| Hidroclorotiazida -anti-hipertensivo | 1 |
| Melatonina- insônia | 1 |
| Olanzapina- transtorno bipolar | 1 |
| Ômega 3 | 1 |
| Plasil- enjoo | 1 |
| Prednisona- corticoide | 1 |
| Reuquinol- afecções reumáticas | 1 |
| Rivaroxabana- anticoagulante | 1 |
| Salmeterol/Fluticasona – antiasmático | 1 |
| Trimetazina – insônia | 1 |
| Valproato – anticonvulsivante | 1 |
| Valsartan (Diovan) – antagonista da angiotensina | 1 |
| Venlafaxina – antidepressivo | 1 |
| Zolpidem -insônia | 1 |
| Nenhum | 9 |

Fonte: elaboração própria

Quadro 4- Relação entre o número de medicamentos e quantidade de pacientes.

| Nº de medicamentos | Nº de pacientes |
|--------------------|-----------------|
| 12 | 1 |
| 7 | 2 |
| 6 | 1 |
| 5 | 2 |
| 4 | 3 |
| 3 | 4 |
| 2 | 8 |
| 1 | 3 |

Fonte: elaboração própria

No quadro 5, relacionou-se a presença de sintomas em concomitância com as alterações sistêmicas, que foram agrupadas como:

- (1) alterações da tireoide (pacientes com hipotireoidismo, nódulos e carcinomas na glândula);
- (2) doenças psicossomáticas (pacientes com ansiedade, transtorno bipolar e depressão);
- (3) doenças cardiovasculares (pacientes com HAS, arritmias, acidentes vasculares);
- (4) doenças gastrointestinais (pacientes com gastrite, úlceras e H. pylori);
- (5) outras doenças que não fazem parte dos outros grupos.

Pode-se observar que 81,81% dos pacientes com DGT apresentaram as formas sintomáticas, corroborando os dados achados na literatura, que indica uma possível associação entre a gravidade das lesões de LPO e os níveis séricos elevados de anti-TPO (ALIKHANI et al., 2017). Do mesmo modo, 80% dos pacientes com DP apresentaram as formas sintomáticas, mais uma vez de acordo com a literatura (CERQUEIRA et al., 2018; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET et al., 2019; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019), que relaciona os episódios de exacerbação com o estresse, ansiedade e depressão.

Quadro 5- Relação dos sintomas com doenças sistêmicas

| Doença | Sintomático | Assintomático |
|---------------------------|--------------------|----------------------|
| Alterações da Tireoide | 9 | 2 |
| DM | 5 | 1 |
| Doenças Psiquiátricas | 4 | 1 |
| Doenças Cardiovasculares | 6 | 4 |
| Doenças gastrointestinais | 4 | 1 |
| Outras doenças | 9 | 1 |
| Sem doenças | 4 | 5 |

Fonte: elaboração própria

No quadro 6, foram relacionadas a apresentação clínica das lesões com as doenças sistêmicas, em dois grupos:

- (1) lesões não atróficas, que incluem o reticular na forma de pápula ou placa e,
- (2) lesões atróficas-erosivas, que incluem as variáveis atrófica, erosiva, bolhosa e tipos mistos.

Quadro 6- Gravidade das lesões relacionadas com as doenças sistêmicas

| Doença | Não atrófica | Atrófica-erosiva |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| Alterações da Tireoide | 2 | 9 |
| DM | 1 | 5 |
| Doenças Psiquiátricas | 1 | 4 |
| Doenças Cardiovasculares | 4 | 6 |
| Doenças gastrointestinais | 1 | 4 |
| Outras doenças | 1 | 9 |
| Sem doenças | 5 | 4 |

Fonte: elaboração própria

Observa-se que os pacientes sem diagnóstico de doenças sistêmicas foram os que apresentaram o maior número de casos não atróficos. Na série de casos, 57,69% dos pacientes com LPO atrófico-erosivo retornaram à USB antes de um ano (tempo entre as consultas de controle dos casos de LPO no HUB), esse dado foi avaliado após o primeiro ano de diagnóstico, está relação encontra-se no quadro 7. O retorno desses pacientes foi por apresentarem lesões sintomáticas.

Quadro 7- Tempo que os pacientes com LPO atrófico-erosivo retornaram na USB

| 1 a 3 meses | 4 a 6 meses | 7 a 11 meses | 12 meses |
|--------------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| 5 | 8 | 2 | 11 |

Fonte: elaboração própria

A terapia mais utilizada foi o uso de corticoide tópico (17 pacientes usaram dexametasona elixir e 5 empregaram clobetasol gel), que é o tratamento padrão para o LPO (BAKHTIARI et al., 2017; GUPTA; GHOSH; GUPTA, 2017; MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017). Além disso, quatro pacientes foram tratados com a associação de corticoide sistêmico com corticoide tópico e nove, com laser de baixa potência (nos casos em que não houve resposta com o uso de corticoide), como visto no Quadro 1.

4.3.2.1 Limitações da Série de Casos

A primeira limitação encontrada foi de que, por se tratar de um estudo retrospectivo, com análise de prontuários, alguns dados estavam ausentes ou incompletos, tais como cópias de encaminhamentos, exames hematológicos, respostas de pareceres e cópias de prescrições. Além disso, os prontuários são físicos e foram preenchidos de forma cursiva pelos CDs ou pelos discentes, o que, em alguns casos, dificultou a interpretação das informações. A amostra pequena com reduzido número de casos, mas inúmeras variáveis, impediu a realização de uma avaliação estatística.

4.4 Plano Terapêutico

É um desafio para o cirurgião-dentista (CD) lidar com as manifestações do LPO, por isso, baseado na literatura e na série de casos, sugere-se a adoção de algumas condutas sobre o tratamento e acompanhamento dos pacientes com diagnóstico e LPO.

Primeiramente, o CD deve ter em mente algumas características do LPO:

- É uma doença crônica, podendo durar toda a vida;

- A etiopatogenia permanece desconhecida, podendo estar associada a diversas doenças sistêmicas;
- Afeta principalmente mulheres de meia-idade (que é a idade de muitas das associações apresentadas);
- Não existe cura e o tratamento é para minimizar os sintomas, pode haver períodos de exacerbação e remissão;
- Os sintomas podem variar de uma leve sensação de aspereza da mucosa à ardência e dor, com duração de várias semanas ou até meses;
- Geralmente, há mais de uma lesão na cavidade oral. Mucosa jugal, língua e gengiva são os sítios mais comuns;
- É uma doença muco-cutânea; e
- Pode ser uma doença potencialmente maligna, embora este tópico ainda receba uma certa dose de controvérsia.

A forma clássica do LPO (reticular, localizada bilateralmente nas mucosas jugais) é o único tipo para o qual se pode fazer o diagnóstico clínico. No entanto, devido ao potencial de transformação maligna, indica-se que seja realizada a biópsia também nesses casos. As demais apresentações devem ser sempre biopsiadas, devido à semelhança com outras patologias e, também, ao seu potencial de transformação maligna (AGHA-HOSSEINI; SHEYKHBAHAEI; SADRZADEH-AFSHAR, 2016; ASENSI ANTA et al., 2019; GONZÁLEZ-MOLES et al., 2019).

Sugere-se a investigação para o HPV nos casos não reticulares, pois, na meta-análise realizada por Ma et al. (2016), os autores mostraram que os pacientes com LPO erosivo-atrófico possuem um risco maior de terem aquela condição (aproximadamente 7 vezes mais).

Os pacientes com LPO devem ser submetidos a uma história completa, para investigar doenças sistêmicas que podem estar relacionadas com a sua etiopatogenia e/ou episódios de recidivas, e um exame rigoroso, buscando potenciais manifestações extraorais do LP, pois o envolvimento simultâneo em mais de um local é frequente: aproximadamente 20% dos pacientes com LPO são diagnosticados com LP genital e 15% com LP cutâneo (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Os pacientes que apresentarem manifestações extraorais devem ser encaminhados para uma avaliação com um médico clínico geral.

Devido às fortes evidências da associação do LPO com as DGT encontradas neste estudo, sugere-se que o CD solicite os seguintes exames hematológicos: TSH; T3 total e livre e T4 livre; Anticorpos Antiperoxidase (Anti-TPO); Anticorpos Antitireoglobulina (Anti-Tg); e Anticorpos Anti-receptores de TSH (TRAb). Tais exames são recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para identificar doenças relacionadas ao funcionamento tireoidiano e doenças autoimunes da tireoide (DTA), como Doença de Graves e Tireoide de Hashimoto, que são as causas mais comuns de hipo e hipertireoidismo (N.D., [s.d.]).

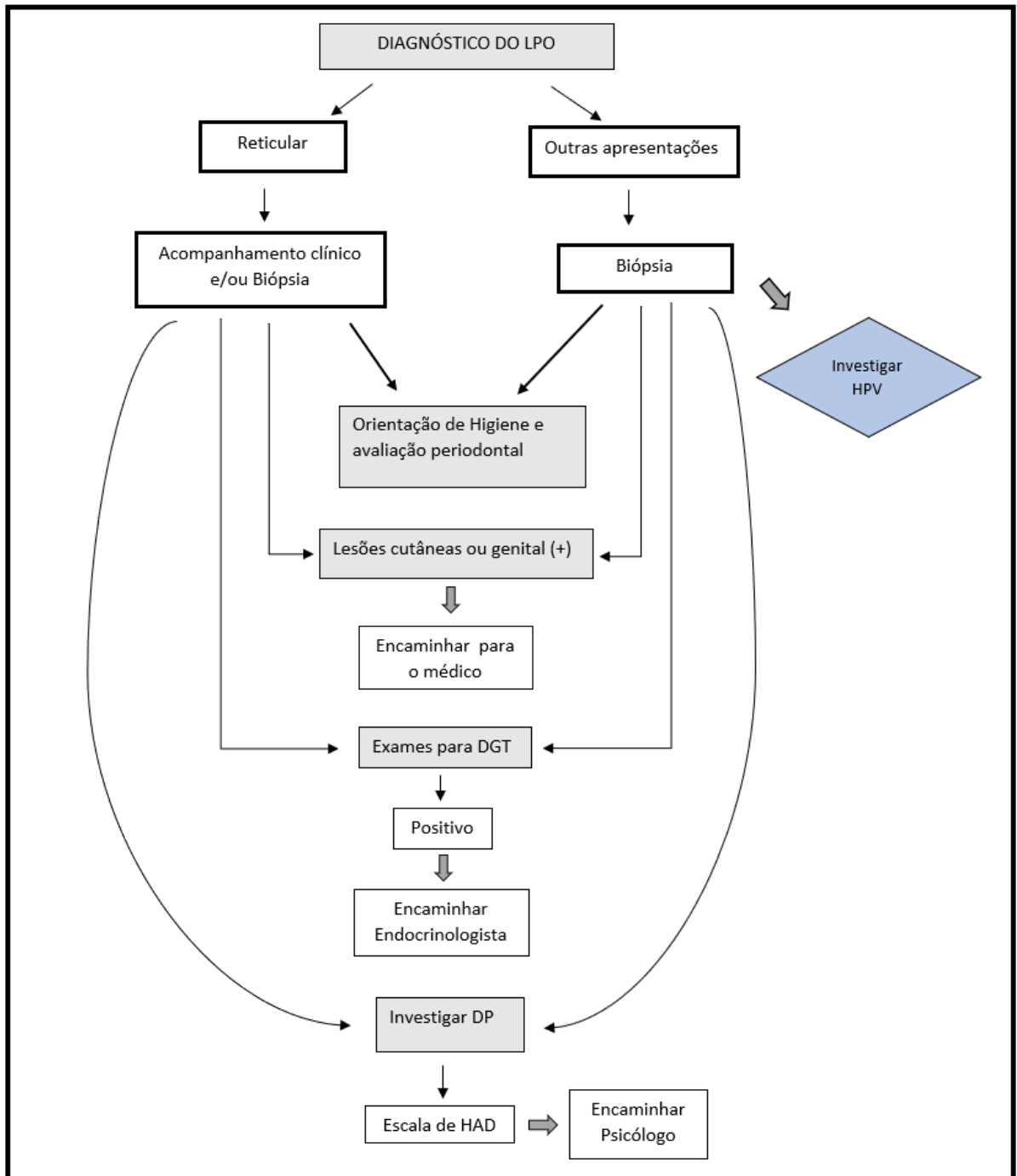
Assim, o CD poderia realizar um diagnóstico primário desta condição médica, oferecendo uma grande oportunidade para a melhoria da saúde da população, que muitas vezes não consegue um atendimento com um especialista (LEWIS, 2017). Os pacientes que apresentarem anormalidades ou alterações nos exames deverão ser encaminhados para o endocrinologista (ARDUINO et al., 2017; GARCIA-POLA et al., 2016; ROBLEDO-SIERRA et al., 2018).

Os transtornos psicológicos desempenham um papel importante como um gatilho para o LPO e também são responsáveis por muitas recaídas (VILAR-VILLANUEVA et al., 2019). O CD, ao observar algum sinal ou sintoma de DP, pode utilizar a escala de ansiedade e depressão hospitalar (HAD), que se encontra no Anexo E, que é uma ferramenta extremamente útil e não requer um especialista treinado para a interpretação. Ela serve para avaliar a probabilidade de um paciente ter ansiedade e depressão, assim o CD pode desempenhar um papel crítico na investigação psicológica (LEWIS, 2017). Ao identificar o diagnóstico, o CD deve encaminhar o paciente para acompanhamento com um especialista.

Embora não tenha sido possível avaliar a composição da microbiota bacteriana oral na série de casos, a orientação de higiene e a avaliação periodontal devem ser feitas em todos os pacientes com LPO, pois as mudanças na saúde oral impactam na saúde sistêmica. Há fortes evidências da associação das doenças sistêmicas com o LPO (CHOI et al., 2016; DU et al., 2020; WANG et al., 2016), além disso, a probabilidade de desenvolvimento de doenças não transmissíveis, como DM, doenças cardiovasculares, pneumopatia recorrentes, doenças pulmonar obstrutiva atrofica, gastrite, artrite reumatoide e doença renal crônica é aumentada quando o paciente é portador de doença periodontal. Assim, a terapia periodontal pode ter um efeito protetor para o desenvolvimento de algumas doenças (DORFER et al., 2017).

A figura 4 mostra um algoritmo terapêutico para diagnóstico e encaminhamentos dos casos de líquen em associação com doenças sistêmicas.

Figura 4 – Algoritmo Terapêutico para diagnóstico e encaminhamentos dos casos de LPO.



Fonte: elaboração própria

4.5 Tratamento do LPO

O LPO tem impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (TAMPA et al., 2018), sendo uma doença inflamatória, de progressão crônica, provavelmente causada por ativação da resposta imune às alterações das mucosas. O tratamento do LPO reduz a distribuição de células T CD4 + e CD8 + e promove as alterações de Th1, Th2 e Th17 e na secreção de citocinas (QIAN et al., 2018).

O LPO pode regredir espontaneamente, mas na maioria dos casos requer tratamento (KITKHAJORNKIAT et al., 2020). Cirurgia, terapia fotodinâmica, terapia a laser e, mais comumente, terapia farmacológica (como corticosteroides) têm sido usadas como tratamentos (HOSEINPOUR JAJARM et al., 2018), como apresentado na Tabela 11. Mesmo com um arsenal terapêutico a disposição, persiste a busca por um tratamento ideal ou definitivo para o LPO, que pudesse erradicar ou prevenir ou ainda, que eliminasse o desconforto oral, ardência e dor causada por suas lesões (KITKHAJORNKIAT et al., 2020). Através da análise dos artigos, podemos observar que os corticoides tópicos continuam sendo o tratamento de primeira escolha para o LPO sintomático, entretanto, essa classe de medicamento pode provocar alguns efeitos colaterais, principalmente quando usada por um período prolongado, como, por exemplo: atrofia das mucosas, alteração na adrenal, aumento da pressão arterial, elevação da glicemia e alterações de humor (BECKER, 2013).

Assim, fundamentados na literatura, sugere-se a Terapia Fotodinâmica mediada por azul de metileno (aPDT) ou a fotobiomodulação com o laser de baixa intensidade (FBM) como tratamento de primeira escolha. Nos estudos analisados nesta revisão integrativa, tais terapias apresentaram resultados semelhantes ao do uso do corticoide, sem o inconveniente dos efeitos adversos (BAKHTIARI et al., 2017; HOSEINPOUR JAJARM et al., 2018; LAVAE; SHADMANPOUR, 2019; MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017). Esta sugestão significa uma mudança de paradigma terapêutico no serviço odontológico, onde a corticoterapia tópica é tradicionalmente empregada.

Em caso de não regressão das lesões, o uso de corticoide tópico é indicado, associado à terapia com aPDT ou ao laser de baixa intensidade. Se necessário, deve-se associar o uso de corticoide sistêmico. Na série de casos, pode-se observar que essa conduta foi a principal arma terapêutica de enfrentamento do LPO. Além disso,

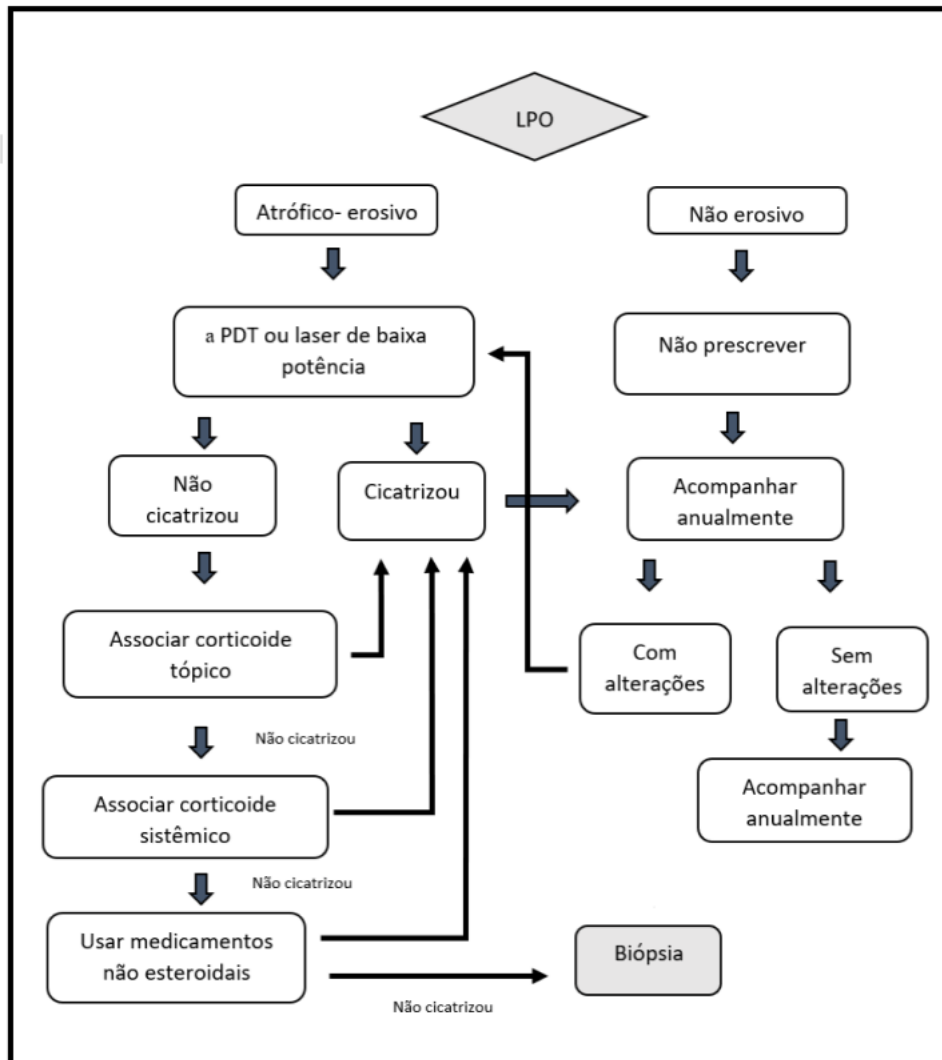
suporte e gerenciamento psicológico devem ser fornecidos junto com o tratamento sintomático das lesões de LPO (ASENSI ANTA et al., 2019; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016).

Devido ao potencial de transformação maligna, os pacientes com LPO devem ser acompanhados anualmente; apresentando agravamento do quadro ou das lesões, deve-se realizar a biópsia, como apresentado na Figura 4.

Apesar das fortes evidências de que o estresse oxidativo seja um fator etiológico do LPO (ALAMIR et al., 2019; HUMBERTO et al., 2018; MITRAN et al., 2019; SHIVA et al., 2020; TVARIJONAVICIUTE et al., 2017), há poucos trabalhos que apresentem as drogas antioxidantes como um tratamento. No estudo de caso e controle realizada por Shiva et al. (2020), os autores consideram os antioxidantes como um possível tratamento, no entanto, não indicaram nenhuma droga. Xia et al. (2020) indica o ômega-3 como uma terapia adjuvante, já Qataya et al. (2020) indicou o Selênio tópico e sistêmico para o tratamento das lesões de LPO. Apesar do potencial, tais drogas ainda não são recomendadas, por não ser registrado seu respaldo na literatura científica.

O uso de medicamentos não-esteroidais para o tratamento de LPO só deve ser indicado nos casos em que não há resposta aos tratamentos propostos anteriormente, devido ao grande número de efeitos colaterais. As demais terapias relacionadas na revisão integrativa necessitam de estudos adicionais para confirmar as suas eficácias. Na Figura 5, tem-se o algoritmo terapêutico para o tratamento das lesões de LPO.

Figura 5 – Algoritmo Terapêutico para o tratamento das lesões LPO



Fonte: elaboração própria

5- DISCUSSÃO

5.1 Análise Comparada

Neste trabalho optou-se por selecionar publicações entre os anos de 2016 e 2020, as quais relacionavam o LPO com alterações sistêmicas. A escolha deste período visou à busca de trabalhos mais recentes sobre o assunto, além de permitir maior compatibilidade com as variações epidemiológicas das doenças sistêmicas relacionadas.

No total, encontramos 21 associações de LPO com alterações sistêmicas, as quais foram agrupadas em dez diferentes grupos:

- (1) Vírus da Hepatite (hepatite B e C);
- (2) Outras doenças virais (HPV, HHV e VEB);
- (3) Doenças da tireoide (nódulo, bócio, hipotireoidismo, tireoidite de Hashimoto);
- (4) Diabetes mellitus;
- (5) Desordens psíquicas (depressão, estresse, ansiedade);
- (6) Alterações cardiovasculares (alteração no metabolismo lipídico, aumento da dispersão de onda P, aumento na condução atrial, hipertensão);
- (7) Gastrointestinais;
- (8) Carência de Vit. D;
- (9) Estresse oxidativo; e
- (10) Presença de bactérias na cavidade oral.

5.1.1 Associação com o Vírus da Hepatite

5.1.1.1 Associação com o VHC

Não foi encontrada uma correlação consistente, nesta revisão integrativa, sobre a associação do LPO e VHC, como apresentado na Tabela 1. Da mesma forma, não foi identificada nenhuma ocorrência de VHC na **série de casos**, possivelmente porque a região centro-oeste é a que apresenta a menor incidência (4,39%) desta condição no país (DA SILVA et al., 2021).

As infecções pelo VHC em pacientes com LPO variaram, nos estudos analisados, entre zero (DONEMPUDI et al., 2016; NOSRATZAH; RAIESI; SHAHRYARI, 2018; SHAH, 2016) e 35% (ALAZARI et al., 2016; MESTER et al., 2018), o que pode estar relacionado com a variabilidade da incidência de hepatite C em diferentes regiões, sendo mais prevalente nos países asiáticos e mediterrâneos (ALAZARI et al., 2016; MOHD HANAFIAH et al., 2013).

Na revisão sistemática e meta-análise realizada por Alaizari et al. (2016), há uma diferença estatística significativa na proporção de soropositividade entre os pacientes com LPO, em comparação com o controle. No entanto, a maioria dos

trabalhos selecionados nessa revisão foi realizada em áreas endêmicas para hepatite, assim justificando os resultados encontrados.

5.1.1.2 Associação com o VHB

A revisão integrativa não identificou a associação entre LPO e VHB; do mesmo modo, não houve nenhum relato sobre tal condição na **série de casos**.

5.1.2 Outras doenças virais

5.1.2.1 Associação com o VEB – vírus Epstein Barr

Neste trabalho, não foram encontradas evidências suficientes para confirmar a associação (Tabela 2 e Quadro 2). Dos trabalhos analisados na revisão integrativa, os estudos de Vieira et al. (2016) e de Danielsson et al. (2018) não identificaram a relação. Já o de Raybaud et al. (2018) mostrou a associação, entretanto, devido a metodologia empregada (estudo retrospectivo) e à alta incidência de VEB na população mundial (aproximadamente 95% infectada), essa confirmação pode ter sido uma coincidência (44). Assim, estima-se que seria possível encontrar uma associação entre VEB e qualquer doença sistêmica, independentemente da população testada. Este é um ponto crucial na análise de associações entre um quadro localizado bucal e alterações sistêmicas.

A meta-análise de Ashraf et al. (2020) sugere uma associação entre LPO e VEB, porém, apenas dois dos oito estudos elegíveis foram considerados de alta qualidade. Segundo os autores, os resultados devem ser interpretados com cautela devido ao limitado número de estudos e à heterogeneidade metodológica.

Na **série de casos**, não foi possível avaliar a presença de VEB.

5.1.2.2 Associação com HPV

A **série de casos** é um estudo retrospectivo e a investigação sobre o HPV não fez parte da anamnese e das análises histopatológicas dos pacientes com suspeita de LPO no HUB, assim, não foi possível avaliar sua eventual relação com o HPV.

No entanto, a associação entre o LPO e o HPV merece uma especial atenção, pois os casos de infecção pelo HPV aumentaram muito nos últimos anos (GILLISON et al., 2012). O HPV tem sido citado como um fator causal dos cânceres orais e de orofaringe (CHAITANYA et al., 2016). Na meta-análise realizada por Ma et al. (2016), o HPV foi encontrado mais frequentemente nos LPO atrófico-erosivo, sendo o tipo de LPO com maior possibilidade de transformação maligna (CARROZZO et al., 2004). Além disso, no trabalho realizado por Sameeira et al. (2019), foram encontrados os vírus HPV-18 em 86,6% dos pacientes com LPO e nenhum caso no controle (Quadro 2).

5.1.3 Associação com Doenças da Glândula da Tireoide

Na **série de casos**, foram encontrados 11 pacientes com DGT (um com tumor maligno de tireoide, oito com hipotireoidismo e dois com nódulos na tireoide), como apresentado no Quadro 1. Além disso, nove pacientes com DGT apresentavam a forma atrófica-erosiva do LPO (Quadro 6).

A associação entre LPO e Doenças da Tireoide (DT) foi relatada pela primeira vez em 1994 (KURGANSKY; BURNETT, 1994) e a literatura tem reforçado isso (ARDUINO et al., 2017; GARCIA-POLA et al., 2016; ROBLEDO-SIERRA et al., 2018; TANG et al., 2019; ZHOU et al., 2018). Principalmente com o hipotireoidismo, esta associação pode ser parcialmente comprovada porque várias doenças autoimunes tendem a se manifestar agrupadas. O LPO é considerado por alguns autores como uma doença imunomediada, assim justificando a relação (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016). Pacientes com alterações na tireoide possuem quase três vezes mais chance de desenvolverem LPO (ARDUINO et al., 2017), como mostrado na Tabela 3.

A severidade das lesões de LPO pode ser relacionada ao nível de TPOAb, sendo que pacientes com TPOAb positivo são até quatro vezes mais propensos a desenvolverem LPO erosivo do que os negativos. Assim, pacientes com quadro grave de LPO possuem maior probabilidade de desenvolverem marcadores autoimunes para doenças da tireoide (ALIKHANI et al., 2017). Portanto, esta informação pode ser clinicamente útil para os pacientes com LPO agressivo, habilitando um diagnóstico de doenças ocultas da tireoide. Este ponto tem uma aplicabilidade imediata e pode significar mais uma janela de oportunidade para diagnóstico (*screening* oportunístico). Desta maneira, somando-se os achados da revisão integrativa e da série de casos, identifica-se a existência de elementos que evidenciam a associação entre LPO e DGT.

Sugere-se que o CD solicite os seguintes exames hematológicos: TSH; Anti-Tiroglobulina; T3 livre e T4 total e livre; Anticorpos Antiperoxidase (Anti-TPO); Anticorpos Antitireoglobulina (Anti-Tg); e Anticorpos Anti-receptores de TSH (TRAb) para os pacientes com LPO. Nos casos que forem encontradas alterações da tireoide o CD deverá encaminhar para um especialista.

5.1.4 Associação com a Diabetes Mellitus

Em relação à DM, uma doença que acomete milhões de pessoas, esta revisão integrativa não identificou elementos suficientes para confirmar a associação (Tabela 4). Na **série de casos**, 17,14% dos pacientes possuem o diagnóstico de DM, estando de acordo com a prevalência brasileira desta doença, que é de 19,7% (SCHMIDT et al., 2014).

5.1.5 Associação com Desordens Psíquicas

Na **série de casos**, cinco pacientes apresentaram desordens psíquicas (três com depressão, um com ansiedade e um com transtorno bipolar). Além disso, cinco pacientes relataram insônia, que não é classificada como uma DP, mas sim como uma causa para tal condição. Quatro deles tiveram a forma atrófica-erosiva de LPO. Esses quatro pacientes tiveram recidivas de sintomatologia do LPO, estando de acordo com

o que foi encontrado na literatura, que associa as recaídas do LPO com as DP (VILAR-VILLANUEVA et al., 2019).

Todos os trabalhos relacionando as desordens psíquicas e LPO selecionados confirmaram a associação (CERQUEIRA et al., 2018; HUMBERTO et al., 2018; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET et al., 2019; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019), como visto na Tabela 5. Além disso, é necessário enfatizar que existe um aumento significativo das desordens psicológicas na sociedade moderna, podendo variar de 20% a 56% da população brasileira (SANTOS; SIQUEIRA, 2010), assim, também pode haver um aumento no número de casos de LPO.

Em síntese, de acordo com a revisão integrativa e os dados coletados na série de casos, foi encontrada uma forte associação entre LPO e os transtornos emocionais.

Sugere-se que se aplique a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) em todos os pacientes com LPO.

5.1.6 Associação com alterações cardiovasculares

Na **série de casos**, onze pacientes apresentaram LPO e alterações cardiovasculares. Todos eles eram hipertensos, dois possuíam arritmias cardíacas, um com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e um teve acidente vascular hemorrágico. Devido ao envelhecimento da população, tais condições são esperadas.

A associação do LPO com alterações cardiovasculares raramente é encontrada na literatura. A inflamação produzida pelo LPO produz um distúrbio no metabolismo lipídico, podendo afetar o miocárdio (69), como visto na tabela 6. Nesta revisão, foram encontradas somente três publicações abordando o assunto; todas possuíam uma amostra pequena de participantes e sem acompanhamento de longo prazo, o que impossibilitou confirmar uma relação entre o LPO e alterações cardiovasculares. Pelo envelhecimento da população parece razoável esperar que essa associação seja confirmada no futuro próximo.

5.1.7 Associação com alterações gástricas – *H. pylori*

A relação entre a presença de *H. pylori* na cavidade oral e o LPO começou a ser investigada recentemente e, por isso, foram encontradas poucas pesquisas sobre o assunto (Tabela 7). O papel da cavidade oral como reservatório de *H. pylori* é muito controverso, pois alguns autores afirmam que serviria como uma fonte de infecção e reinfecção; outros consideram que a bactéria está presente na microbiota oral normal (ZOU; LI, 2011).

A contaminação pelo *H. pylori* é uma das infecções crônicas bacterianas mais comuns e sua prevalência é maior em grupos socialmente desfavorecidos (CHEY et al., 2017). A prevalência pode chegar a 50% nas populações da América do Sul e da Ásia (EUSEBI; ZAGARI; BAZZOLI, 2014).

Na **série de casos**, cinco pacientes relataram alguma alteração gástrica (três gastrites, uma úlcera gástrica e um com presença de *H. pylori*). Não foi possível confirmar a associação pela revisão integrativa, devido à reduzida amostra de participantes nas pesquisas (o primeiro trabalho possuía 72 pacientes com LPO e 40 controles e, no segundo, 28 com LPO e 2 controles). Assim, há necessidade de mais trabalhos e com um número maior de participantes.

5.1.8 Associação com a Vitamina D

A carência de vitamina D tem sido investigada como um fator que pode causar ou recidivar as lesões de LPO. No entanto, os estudos selecionados na revisão integrativa apresentaram resultados conflitantes, alguns confirmando a associação e outros não (Tabela 8). Na **série de casos** não foi possível fazer a relação, pois a carência de vitamina D não faz parte da investigação rotineira, inviabilizando a análise específica nos prontuários.

5.1.9 Associação com estresse oxidativo

O estresse oxidativo pode influenciar a patogênese do LPO. Todos os estudos selecionados na revisão integrativa (ALAMIR et al., 2019; HUMBERTO et al., 2018;

MITRAN et al., 2019; SHIVA et al., 2020; TVARIJONAVICIUTE et al., 2018) encontraram a associação. Observa-se uma elevação nos níveis séricos e salivares do óxido nítrico (NO) (ALAMIR et al., 2019; HUMBERTO et al., 2018; MITRAN et al., 2019; SHIVA et al., 2020) e uma redução dos antioxidantes nos pacientes com LPO (MITRAN et al., 2019). Estes dados apresentam potencial clínico relevante, pois podem ser empregados como marcadores para o monitoramento da doença e da resposta terapêutica (Tabela 9). Na **série de casos**, não foi possível fazer uma análise desses marcadores, pois não são exames de rotinas da prática odontológica.

5.1.10 Associação com as alterações na microbiota bacteriana

A alteração da microbiota bacteriana bucal (também chamada disbiose) nem sempre estará associada a uma alteração sistêmica, mas é relevante citá-la, pois pode estar associada à patogênese do LPO e à resposta terapêutica das doenças mais comuns da cavidade oral (cáries e doenças periodontais).

O desequilíbrio na composição dos microrganismos pode estar relacionado com o surgimento do LPO (LIU et al., 2017), como mostrado na Tabela 10. Outros autores (CHOI et al., 2016; DU et al., 2020; WANG et al., 2016) notaram a presença de uma porcentagem maior de patógenos periodontais nos pacientes com LPO. Além disso, Wang et al. (2020) acreditam que a disbiose microbiana pode ter um papel importante na patogênese do LPO, sendo extremamente importante fazer um controle do biofilme oral nesses pacientes.

Os diferentes microrganismos até agora descritos como supostos agentes causadores de doenças não cumprem os postulados de Koch; eles são, na verdade, não a causa, mas o resultado da doença que fornece as circunstâncias certas para a colonização microbiana. Isso significa que, neste estágio, e a menos que novos dados estejam disponíveis, nenhum microrganismo pode ser considerado o agente causador do líquen plano (VILLA; SÁNCHEZ-PÉREZ; SIEIRO, 2021)

5.2 Conclusão parcial da relação das doenças sistêmicas e LPO

Nas vinte e uma condições sistêmicas analisadas na revisão integrativa foi observada uma forte evidência da associação do LPO com DGT, DP, HPV, estresse oxidativo e presença de bactérias periodonto patógenas na cavidade oral. Cabe destacar que as DP podem estar mais relacionadas aos casos de recidivas do LPO do que com o surgimento das lesões (VILAR-VILLANUEVA et al., 2019). Outro destaque importante é sobre o HPV, que merece uma especial atenção devido à relação com os cânceres de orofaringe e potencial de transformação maligna do LPO. Neste caso, sugerimos que a investigação do LPO englobe a busca por HPV. A presença de bactérias está mais relacionada ao resultado da doença que fornece as circunstâncias certas para a colonização microbiana do que um agente causador (VILLA; SÁNCHEZ-PÉREZ; SIEIRO, 2021)

Na série de casos foi realizada apenas a análise da frequência das alterações sistêmicas encontradas nos prontuários. O pequeno número de pacientes e a elevada quantidade de variáveis (tipos de doenças e medicamentos) não permitiram a execução de uma regressão ou outro teste estatístico, o que veio a se configurar como uma importante limitação do presente estudo.

5.3 Tratamentos para as lesões de LPO

Os pacientes que possuem a forma do LPO atrófico-erosivo geralmente procuram tratamento por sentirem dor ou desconforto. O LPO geralmente é tratado com uso de corticoides tópicos e/ou sistêmicos, por um período prolongado (GUPTA; GHOSH; GUPTA, 2017). No entanto, o uso prolongado dessas medicações pode gerar algumas complicações, como: candidíase, atrofia da mucosa, insuficiência adrenal, distúrbios gastrointestinais, hipertensão e diabetes (BECKER, 2013). Por isso, há uma busca constante por terapias alternativas (Figura 11).

A terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno (aPDT) pode ser considerada uma boa estratégia terapêutica para o tratamento das lesões atróficas-erosivas do LPO (AKRAM et al., 2018; BAKHTIARI et al., 2017; LAVAE; SHADMANPOUR, 2019; MOSTAFA; MOUSSA; ALNOUAEM, 2017), assim como o

laser de baixa potência (HOSEINPOUR JAJARM et al., 2018), que possui a vantagem de não precisar daquele corante. Portanto, essas duas terapias parecem ser as melhores opções para as lesões de LPO, por apresentarem resultados semelhantes aos dos corticoides, sem efeitos colaterais conhecidos.

Os estudos que compararam o uso de drogas não esteroides, como os Inibidores da Calcineurina Tópica (ICT) (tacrolimus pimecrolimus e ciclosporina), dapsona oral e retinóide tópico, com o uso de corticoides tópicos mostraram resultados semelhantes entre as duas terapias (EZZATT; HELMY, 2019; SADEGHIAN et al., 2019; SINGH et al., 2017; SUN et al., 2019). No entanto, os efeitos adversos, principalmente com o Tacrolimus, foram mais graves do que os causados pelos corticoides tópicos (CT). Esses compostos só devem ser indicados quando não houver resposta com as outras terapias (SUN et al., 2019).

O uso de antioxidantes parece constituir uma terapia promissora para o LPO (SHIVA et al., 2020), considerando que esta revisão integrativa mostrou fortes evidências da associação do LPO com o estresse oxidativo. No entanto, não foram encontrados estudos suficientes sobre o uso dessas drogas para o tratamento do LPO. A revisão integrativa não indicou a eficácia comprovada das demais terapias citadas (água ozonizada, aloe vera e nano curcumina) para o tratamento do LPO.

5.4 Análise Explicativa

Pela revisão integrativa, foram encontradas fortes evidências científicas da associação entre LPO e DGT, DP, HPV, estresse oxidativo e presença de bactérias periodontais na cavidade oral. Na série de casos atendidos na USB do HUB, foram encontradas evidências quantitativas da associação entre o LPO com o DGT e DP, corroborando a literatura, conforme mostrado no Quadro 2.

No entanto, tais achados devem ser vistos com cautela em face das controvérsias apresentadas ao longo deste trabalho, para cada um dos grupos analisados. E por que a cautela? Por conta da limitação dos trabalhos analisados, pela limitação da própria revisão integrativa (RI), pela ausência de ferramentas que analisem a qualidade dos trabalhos originais. E por que usar a revisão integrativa? Exatamente onde reside sua força está seu ponto fraco. Ao permitir uma análise de

estudos mais amplos, a revisão integrativa perde em objetividade na análise. Entretanto, a opção pela RI foi acertada porque permite incluir as principais associações do LPO descritas na literatura. A RI pode ser considerada o primeiro passo para a análise de um tema, mais até que a própria revisão sistemática. Para exemplificar esta questão pode-se usar a associação entre LPO e Doenças da Tireoide, uma das mais citadas na literatura e que, apesar de muito estudada, apresenta controvérsias. Isso porque, em geral, os artigos pecam pela ausência de multidisciplinaridade, pela ausência de um especialista nas duas áreas: odontologia e endocrinologia. A metodologia é heterogênea, o que dificulta a análise comparativa entre os estudos. No entanto, pesam a favor da associação a etiologia comum a ambas e os distúrbios da autoimunidade, para os quais é comum o paciente apresentar duas ou mais condições do espectro de forma simultânea.

A definição do que é associação é outro ponto necessário para discussão, talvez o mais importante deles. Segundo o dicionário Aurélio, correlação significa relação mútua entre dois termos, qualidade de correlativo, correspondência. Correlacionar significa estabelecer relação ou correlação entre; ter correlação.

Em outro dicionário, associação é ação de aproximar, de ajuntar; aproximação, conexão, relação. Na literatura científica podemos usar associação como um conceito estatístico: em probabilidade e estatística, correlação, dependência ou associação é qualquer relação estatística (causal ou não causal) entre duas variáveis e correlação é qualquer relação dentro de uma ampla classe de relações estatísticas que envolva dependência entre duas variáveis.

O que se encontra em relação ao LPO e doenças sistêmicas na literatura em termos conceituais: associação e correlação, mas também se encontra coexistência, concomitância e comorbidade. A importância de se discutir esta terminologia é que ao se usar **associação** está implícito que se busca uma associação causal. As palavras **coexistência**, **coocorrência** ou **comorbidade** não nos remete a uma causalidade, mas a uma coincidência. Em quais situações houve associação, verdadeira, de causalidade? Em quais situações podemos afirmar que houve coexistência, concomitância?

De acordo com os resultados encontrados, a causalidade foi encontrada para a ligação de LPO e distúrbios autoimunes da tireoide e entre LPO e distúrbios

psicológicos. De outro lado, para a coexistência podemos citar LPO com doenças virais (lembrando aqui que a análise do viroma humano pode nos trazer a confirmação de muitas “associações” como sendo, na verdade, produto da coexistência), com diabetes, com alterações cardiológicas e com os microrganismos bucais, que são numerosos e “habitam” a boca, por exemplo.

Assim, faz-se necessário abordar os pontos em que a idade parece ser fundamental: a maioria dos portadores de LPO é do sexo feminino e de meia idade – faixa etária na qual aparece os sinais da menopausa, da hipertensão, das alterações metabólicas e das alterações autoimunes. A idade e o gênero são os fatores unificadores entre as duas entidades? Ou a base dos distúrbios da autoimunidade é a explicação? Pela análise realizada, encontramos fortes evidências para afirmar que a relação é de causalidade entre LPO e doenças da tireoide. E mais, de acordo com Wu et al. (2020), os mecanismos que explicam essa causalidade estão relacionados a uma variedade de fatores imunológicos, ambientais, endócrinos e genéticos, comuns à etiologia de ambas as entidades nosológicas.

Desta forma, este estudo mostra uma relação causal com doenças da glândula tireoidiana, doenças psiquiátricas e estresse oxidativo; de coexistência com o vírus HPV e doenças periodontais; e de casualidade com DM, alterações cardiovasculares, distúrbios metabólicos, carência de vitamina D, vírus hepatite B e C e vírus Epstein-Barr. Independentemente do tipo de associação que possa ser feita, causal, casual, de concorrência, coexistência, de comorbidade este estudo mostra pela revisão integrativa e pela análise de série de casos que o LPO não deve ser considerado uma doença isolada, assim deve ser aplicada uma abordagem sistêmica no seu manejo.

Portanto o LPO não deve ser visto como restrito ao sítio anatômico bucal, mas deve ser investigado, com exames laboratoriais, como uma doença sistêmica. Por isso sugere-se o uso do algoritmo terapêutico para diagnóstico e encaminhamentos dos casos de LPO (Figura 4).

A determinação da modalidade de relação, se causal ou casual, independentemente da palavra que a expressa, deve ser capaz de direcionar para uma abordagem terapêutica ampla, que contemple as comorbidades encontradas. A literatura atual é pródiga em artigos avaliando a associação de lesões ou condições bucais (como perda de dentes) com alterações sistêmicas. Mas não há mudança de

paradigmas. Não há mudança comportamental. Não há alteração de plano terapêutico. Assim, ao se avaliar a associação, a correlação, a coexistência, a comorbidade de uma lesão oral com uma alteração sistêmica, isto é, uma análise holística do paciente, torna-se necessário uma abordagem terapêutica também holística e que seja estabelecida como rotina. Só assim, poder-se-á confrontar tais associações com dados válidos.

A controvérsia é parte intrínseca da ciência e é seu motor impulsionador. Não foi objetivo deste estudo dirimir controvérsias sobre o LPO, até porque isso exigiria, como afirmado por vários autores, inclusive Wu et al. (2020), estudos longitudinais, com amostras verdadeiramente expressivas, ou estudos clínicos randomizados, também com amostras muito grandes. Mas o objetivo deste estudo foi analisar a literatura e a série de casos do HUB. De acordo com a literatura pesquisada, o LPO tem sido associado a várias conotações sistêmicas, como síndrome metabólica, diabetes mellitus, hipertensão, doenças da tireoide, doenças psicossomáticas, doença hepática crônica, doenças gastrointestinais e suscetibilidade genética ao câncer. A abordagem do LPO diante deste quadro pode exigir uma estratégia de tratamento multidisciplinar. O LPO não deve ser tratado como uma entidade isolada, mas se deve tomar o máximo cuidado para rastrear e tratar as manifestações sistêmicas associadas. O dentista e outros profissionais de saúde devem estar cientes dessas associações sistêmicas e trabalhar em estreita ligação com os médicos da atenção primária para descartar os fatores predisponentes para as comorbidades associadas. O diagnóstico de LPO pode significar uma janela de oportunidades para diagnóstico precoce de lesões sistêmicas.

Este ponto remete a um exercício de futurologia: qual será o papel do novo dentista? Do dentista do século XXI? Há um reconhecimento aceito sobre a necessidade do dentista ser capaz de diagnosticar e tratar uma população idosa, a qual é mais propensa a apresentar comorbidades. Portanto, no futuro, dentistas e outros profissionais da odontologia precisarão ampliar seu papel na prestação de cuidados gerais de saúde, fazendo com que pareça lógica a designação de um dentista como um “médico oral”. Para habilitar este papel em desenvolvimento, será necessário mudar o ensino de odontologia, que deve ser projetado de forma adequada para fornecer as habilidades clínicas necessárias aos “médicos orais” (LEWIS, 2017).

O quadro a seguir mostra uma síntese do trabalho (Quadro 8).

Quadro 8- Síntese do Trabalho

| Grupos | RI | SC | Associação | Conduta |
|-----------------------------|-----------|-----------|-------------------|--|
| LPO | | | | Algoritmo terapêutico |
| Lesões de LPO não orais | | | | Médico clínico geral |
| Doenças Sistêmicas | RI | SC | Associação | Conduta |
| VHC e VHB | - | - | Casual | x |
| HPV, HHV e VEB | - | - | Casual | x |
| HPV em LPO erosivo-atrófico | + | - | Causal | Investigação de malignidade |
| Doenças da tireoide | + | + | Causal | TSH; T3 total e livre; T4 livre; Anti-TPO; Anti-Tg; e anti-TRAb. |
| Diabete mellitus | - | - | Casual | x |
| Desordens psíquicas | + | + | Causal | Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HAD). |
| Alterações cardiovasculares | - | - | Casual | x |
| Gastrointestinais | - | - | Casual | x |
| Carência de Vitamina D | - | - | Casual | x |
| Estresse oxidativo | + | - | Causal | Avaliar o uso de terapias antioxidantes. |
| Bactérias periodontais | + | - | Causal | Controle de biofilme, terapêutica periodontal. |

Legenda: RI (revisão integrativa), SC (seleção de casos) , + (presença de associação), - (sem associação)

Fonte: elaboração própria

6 CONCLUSÃO

Pela revisão integrativa, observa-se que há forte associação entre LPO e doenças da glândula da tireoide (DGT), desordens psíquicas (DP), estresse oxidativo, HPV e presença de bactérias periodontais na cavidade oral. Na série de casos, houve a confirmação da associação entre o LPO com o DGT e DP pela frequência. Por questões relacionadas à rotina investigativa empregada pelo serviço da USB, em que

não se mensura estresse oxidativo e não há uma contagem ou identificação do tipo de bactéria presente no biofilme dental, estes itens não constaram na série de casos, embora existam evidências de suas associações com LPO. Além disso, infere-se que as alterações psicossomáticas estejam relacionadas com a recorrência das lesões. Do mesmo modo, observa-se a associação entre a recidiva e a gravidade das lesões nos pacientes com DGT. Cabe destacar que alterações e desordens psíquicas estão na ordem do dia, como as mais prevalentes queixas da sociedade. Além de tudo, a pandemia do COVID-19 parece ter contribuído muito para este quadro.

Por existir uma possível associação com DGT, DP, vírus HPV e estresse oxidativo, na literatura, e pelos achados da série de casos, ou seja, dados reais coletados do prontuário do paciente, pode-se inferir que o LPO deve ser considerado um distúrbio sistêmico. Assim, temos elementos para afirmar que a relação entre LPO e estas doenças sistêmicas é causal e que necessitam, diante delas, interpor uma abordagem multidisciplinar, inclusive com a solicitação de exames que configurem o “screening oportunístico” para estas alterações sistêmicas.

O controle do biofilme bacteriano deve ocorrer em todos os pacientes com LPO, pois o desequilíbrio bacteriano pode estar associado ao agravamento das lesões. Desta forma, o CD deve estar ciente dessas associações e deve trabalhar integrado com a equipe médica, para descartar os fatores predisponentes para as comorbidades associadas. Além disso, o cirurgião-dentista pode ser o primeiro profissional a diagnosticar essas doenças eventualmente ocultas, habilitando um tratamento precoce e ampliando a janela de oportunidades. Assim, criou-se um protocolo de manejo do LPO, baseado nesta análise, onde todos os pacientes devem ser investigados para a presença de lesões extraorais, DP e DAT e doença periodontal. Além disso, os pacientes com LPO atrófico-erosivo devem ser investigados para a presença do vírus HPV.

Em relação aos tratamentos das lesões de LPO fundamentados na literatura, sugere-se, como primeira escolha, a Terapia Fotodinâmica mediada por azul de metileno (aPDT) ou a terapia por biomodulação com o laser de baixa intensidade, por apresentarem resultados semelhantes ao do uso do corticoide, sem o inconveniente dos efeitos adversos. Além disso, o suporte e gerenciamento psicológico podem ser associados ao tratamento sintomático das lesões de LPO, bem como das doenças sistêmicas com as quais possui relação causal.

Finalmente, diante do encontrado na revisão integrativa de literatura e na análise de série de casos, nota-se que a odontologia de precisão ou personalizada deve ser o caminho a seguir. Cabe destacar que, a partir da determinação de causalidade ou casualidade de doenças orais em relação às alterações sistêmicas, é importante estabelecer uma abordagem terapêutica holística. Tal abordagem, no caso de LPO, deve ser entendida como um “*screening* oportunístico” para Doenças da Glândula Tireoidiana, HPV e Desordens Psíquicas, além do estabelecimento de diagnóstico e tratamento das condições periodontais. Para as associações de causalidade, sugere-se que, diante de queixas específicas, se estabeleça também o “*screening* oportunístico”.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ADITI, R.; SATHASIVASUBRAMANIAN, S.; BHASKAR, M. E. Association of Oral Lichen Planus and Electrocardiographic P-Wave Dispersion- An Original Research. **Brazilian Dental Journal**, v. 28, n. 6, p. 699–703, 2017. doi: 10.1590/0103-6440201701570. PMID: 29211124.

AGHA-HOSSEINI, F. et al. Oral Lichen Planus or Oral Lichenoid Reaction? A Literature Review. **Journal of Islamic Dental Association of IRAN**, v. 31, n. 1, p. 40–57, 2019. doi: 1030699/jdai.31.1.7.

AGHA-HOSSEINI, F.; SHEYKHBAHAEI, N.; SADRZADEH-AFSHAR, M. S. Evaluation of potential risk factors that contribute to malignant transformation of oral lichen planus: A literature review. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 17, n. 8, p. 692–701, 2016. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1914. PMID: 27659090.

AGHBARI, S. M. H. et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. **Oral Oncology**, v. 68, p. 92–102, 2017. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.012. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28438300.

AKRAM, Z. et al. Photodynamic therapy in the treatment of symptomatic oral lichen planus: A systematic review. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**, v. 34, n. 3, p. 167–174, 2018. doi: 10.1111/phpp.12371.

ALAIZARI, N. A. et al. Hepatitis C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Australian Dental Journal**, v. 61, n. 3, p. 282–287, 2016. doi: 10.1111/adj.12382. PMID: 26475515.

ALAMIR, A. W. H. et al. Association of nitric oxide with oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 5, p. 345–350, 2019. Al. doi: 10.1111/jop.12837. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30725513.

ALI, S.; WAHBI, W. The efficacy of aloe vera in management of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 23, n. 7, p. 913–918, 2017. doi: 10.1111/odi.12631. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28029732.

ALIKHANI, M. et al. Association between the clinical severity of oral lichen planus and

anti-TPO level in thyroid patients. **Brazilian Oral Research**, v. 31, 2017. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0010. PMID: 28076499.

ALRASHDAN, M. S.; CIRILLO, N.; MCCULLOUGH, M. Oral lichen planus: a literature review and update. **Archives of Dermatological Research**, v. 308, n. 8, p. 539–551, 2016. doi: 10.1007/s00403-016-1667-2. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27349424.

ARANEDA, S. et al. Probable Association Between Oral Lichen Planus and presence of Helicobacter Pylori: A Preliminary Study in a Chilean Population. **International journal of odontostomatology**, v. 14, n. 1, p. 131–135, mar. 2020. doi:10.4067/S0718-381X2020000100131.

ARDUINO, P. G. et al. Evidence of earlier thyroid dysfunction in newly diagnosed oral lichen planus patients: A hint for endocrinologists. **Endocrine Connections**, v. 6, n. 8, p. 726–730, 2017. doi: 10.1530/EC-17-0262. PMID: 29101247; PMCID: PMC5670272.

ARDUINO, P. G. et al. Changing epidemiology of HCV infection in patients with oral lichen planus in north-west Italy. **Oral Diseases**, v. 25, n. 5, p. 1414–1415, 2019. doi: 10.1111/odi.13099. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30938021.

ARORA, K. S. et al. Prevention of malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus using laser: An observational study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 12, p. 3635–3641, 2018. doi: 10.31557/APJCP.2018.19.12.3635. PMID: 30583693; PMCID: PMC6428544.

ASENSI ANTA, E. et al. Factors associated with the malignization of oral lichen planus. Review of the literature. **Avances en Odontoestomatologia**, v. 35, n. 3, p. 131–137, 2019. ISSN 0213-1285.

ASHRAF, S. et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, p. jop.13093, 2020. doi: 10.1111/jop.13093. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32746493.

BAEK, K.; CHOI, Y. The microbiology of oral lichen planus: Is microbial infection the cause of oral lichen planus? **Molecular Oral Microbiology**, v. 33, n. 1, p. 22–28, 2018. doi:10.1111/omi.12197.

BAHRAMIAN, A. et al. Comparing Vitamin D Serum Levels in Patients with Oral Lichen Planus and Healthy Subjects. **Journal of dentistry (Shiraz, Iran)**, v. 19, n. 3, p. 212–

216, 2018. PMID: 30175191; PMCID: PMC6092468.

BAKHSHI, M. et al. Combination Therapy with 1% Nanocurcumin Gel and 0.1% Triamcinolone Acetonide Mouth Rinse for Oral Lichen Planus: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial. **Dermatology research and practice**, v. 2020, p. 4298193, 2020. doi: 10.1155/2020/4298193.

BAKHTIARI, S. et al. Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of Oral Lichen Planus. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 20, p. 159–164, 2017. doi:10.1016/j.pdpdt.2017.06.002.

BARROS, M. B. DE A. et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020427, 2020. doi:10.1590/s1679-49742020000400018.

BATU, Ş. et al. Evaluation of prolidase activity and oxidative stress in patients with oral lichen planus and oral lichenoid contact reactions. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 45, n. 4, p. 281–288, 2016. doi: 10.1111/jop.12391. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26661727.

BECKER, D. E. Basic and clinical pharmacology of Glucocorticosteroids. **Anesthesia Progress**, v. 60, n. 1, p. 25–32, 2013. doi:10.2344/0003-3006-60.1.25.

BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. **Chemistry and Biology**, v. 21, n. 3, p. 319–329, 2014. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24529992; PMCID: PMC3968073.

CARBONE, M. et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. **Oral Diseases**, v. 15, n. 3, p. 235–243, 2009. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01516.x.

CARROZZO, M. et al. Tumor Necrosis Factor- α and Interferon- γ Polymorphisms Contribute to Susceptibility to Oral Lichen Planus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 122, n. 1, p. 87–94, 2004. doi: 10.1046/j.0022-202X.2003.22108.x

CASSOL-SPANEMBERG, J. et al. Oral lichen planus and its relationship with systemic

diseases. A review of evidence. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 10, n. 9, p. e938–e944, 2018. doi: 10.4317/jced.55145. PMID: 30386529; PMCID: PMC6203921.

CERQUEIRA, J. D. M. et al. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 9, n. 4, p. e12363, 2018. doi: 10.1111/jicd.12363. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30270524.

CHAITANYA, N. et al. Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 12, n. 2, p. 969–974, 2016. doi: 10.4103/0973-1482.179098. PMID: 27461683.

CHEY, W. D. et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 2, p. 212–238, 2017. doi: 10.1038/ajg.2016.563.

CHOI, Y. S. et al. The presence of bacteria within tissue provides insights into the pathogenesis of oral lichen planus. **Scientific Reports**, v. 6, n. December 2015, p. 1–13, 2016. doi: 10.1038/srep29186. PMID: 27383402; PMCID: PMC4935860.

DA SILVA, A. P. et al. Incidence of viral hepatitis in Brazil from 2009 to 2018: An epidemiological study of confirmed cases of viral hepatitis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 54, n. July 2020, p. 1–4, 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0089-2020. PMID: 33338106; PMCID: PMC7747823.

DANIELSSON, K. et al. Epstein-barr virus is not detected in mucosal lichen planus. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 23, n. 5, p. 560–563, 2018. doi: 10.4317/medoral.22617. PMID: 30148472; PMCID: PMC6167091.

DE LIMA, S. L. G. et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 12, p. 1–11, 2019. doi: 10.4317/jced.56379; PMID: 31824590.

DEANGELIS, L. M.; CIRILLO, N.; MCCULLOUGH, M. J. The immunopathogenesis of oral lichen planus—Is there a role for mucosal associated invariant T cells? **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 48, n. 7, p. 552–559, 2019. doi: 10.1111/jop.12898. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31172572.

DONEMPUDI, P. et al. Association of oral lichen planus with hepatitis C virus, surface

antigen of hepatitis B virus, and diabetes: A clinical and biochemical study. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 28, n. 3, p. 256, 2016. doi:10.4103/0972-1363.195661.

DORFER, C. et al. The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. **International Dental J.**, v. 67, p. 14–18, 2017. doi: 10.1111/idj.12360. PMID: 29023744.

DU, G. HUAN et al. Potential association between *Fusobacterium nucleatum* enrichment on oral mucosal surface and oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 26, n. 1, p. 122–130, 2020. doi: 10.1111/odi.13232. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31710746.

DU, J. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 11, p. 2495–2506, 2015. doi: 10.1097/MIB: 0000000000000526.

DUMAN, H. et al. Decreased left atrial strain parameters are associated with prolonged total atrial conduction time in lichen planus. **Interventional Medicine and Applied Science**, v. 10, n. 3, p. 150–156, 2018. doi: 10.1556/1646.10.2018.11.

EDWARDS, P. C.; KELSCH, R. Reticular OLP. **J Can Dent Assoc.**, v. 68, n. 8, p. 494–499, 2002.

EUSEBI, L. H.; ZAGARI, R. M.; BAZZOLI, F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. **Helicobacter (Wiley & Sons)**, v. 19, n. 1, p. 1–5, 2014. doi: 10.1111/hel.12165. PMID: 25167938.

EZZATT, O. M.; HELMY, I. M. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. **Clinical Oral Investig**, v. 23, n. 2, p. 947–956, 2019. doi: 10.1007/s00784-018-2519-6. Epub 2018 Jun 16. PMID: 29909565.

GANDOLFO, S. et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: A follow-up study in an Italian population. **Oral Oncology**, v. 40, n. 1, p. 77–83, 2004. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00139-8. PMID: 14662419.

GARCIA-POLA, M. J. et al. Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. **Dermatology**, v. 232, n. 2, p. 214–219, 2016. doi: 10.1159/000442438; PMID: 2678745.

GHOLIZADEH, N. et al. Relationship between salivary vitamin D deficiency and oral

lichen planus. **Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine**, v. 36, n. 5, p. 384–386, 2020. doi: 10.1111/phpp.12567. Epub 2020 May 27. PMID: 32335958.

GILLISON, M. L. et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. **J. American Medical Association**, v. 307, n. 7, 2012. doi: 10.1001/jama.2012.101.

GONZÁLEZ-MOLES, M. Á. et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. **Oral Oncology**, v. 96, n. May, p. 121–130, 2019. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31422203.

GUPTA, S.; GHOSH, S.; GUPTA, S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. **Oral Diseases**, v. 23, n. 8, p. 1029–1042, 2017. doi: 10.1111/odi.12634.

HASAN, S. et al. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 8, n. 11, p. 3504, 2019. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_749_19. PMID: 31803644; PMCID: PMC6881968.

HIROTA, S.; MARUI, S.; MIGLIARI, D. Does autoimmune thyroid disorder act as a predisposing factor in the development of oral lichen planus? **Oral Diseases**, v. 26, n. 6, p. 1337–1339, 2020. doi: 10.1111/odi.13339.

HOSEINPOUR JAJARM, H. et al. The effects of photodynamic and low-level laser therapy for treatment of oral lichen planus—A systematic review and meta-analysis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 23, p. 254–260, 2018. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.07.001. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30006319.

HUMBERTO, J. S. M. et al. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. **Brazilian oral research**, v. 32, p. e82, 2018. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0082. PMID: 30110084.

IDREES, M. et al. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 00, n. January, p. 1–12, 2020. doi:10.1111/jop.12996.

ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S.; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions:

etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. **Journal of oral science**, v. 49, n. 2, p. 89–106, 2007. doi: 10.2334/josnugd.49.89.

KARTHIKEYAN, P.; ASWATH, N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. **Journal of Oral Science**, v. 58, n. 2, p. 237–240, 2016. doi:10.2334/josnugd.15-0610.

KATS, L. et al. Oral lichen planus and thyroid gland diseases: possible associations. **BMC oral health**, v. 19, n. 1, p. 169, 2019. doi: 10.1186/s12903-019-0859-5. PMID: 31366342; PMCID: PMC6670207.

KAZANOWSKA-DYGDAŁA, M.; DUŚ, I.; RADWAN-OCZKO, M. The presence of *Helicobacter pylori* in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus. **Journal of Applied Oral Science**, v. 24, n. 1, p. 18–23, 2016. doi:10590/1678.

KIS, A. et al. Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. **European Journal of Oral Sciences**, v. 117, n. 5, p. 536–540, 2009. doi:10.1111/j.1600-0722.2009.00660.x.

KITKHAJORNKIAT, A. et al. The expression of Cathepsin L in oral lichen planus. **Journal of oral biology and craniofacial research**, v. 10, n. 3, p. 281–286, 2020. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.06.003. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32612918; PMCID: PMC7322187.

KUMATA, R. et al. A tissue level atlas of the healthy human virome. **BMC Biology**, v. 18, n. 55, p. 1–15, 2020. doi:10.1186/s12915-020-00785-5.

KURGANSKY, D.; BURNETT, J. W. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. **Cutis**, v. 54, n. 2, p. 108–110, 1994. PMID: 7956333.

LAVAE, F.; SHADMANPOUR, M. Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions. **Oral Diseases**, v. 25, n. 8, p. 1954–1963, 1 nov. 2019. doi: 10.1111/odi.13188. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31478283.

LEWIS, M. A. O. The Dentist of the Future: Dental Surgeon or Oral Physician? **Primary dental journal**, v. 6, n. 3, p. 34–37, 2017. doi: 10.1308/205016817821930962. PMID: 28987151.

LI, C. et al. Global Prevalence and Incidence Estimates of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **JAMA Dermatology**, v. 156, n. 2, p. 172–181, 2020. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3797. PMID: 31895418; PMCID: PMC6990670.

LIU, J. et al. The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Dental Association**, v. 148, n. 10, p. 743- 749.e9, 1 out. 2017. doi: 10.1016/j.adaj.2017.05.007. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28712412.

LODI, G. et al. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 2, 28 fev. 2020. doi: 10.1002/14651858.CD001168.pub3. PMID: 32108333; PMCID: PMC7047223.

LOPEZ-JORNET, P. et al. Evaluation of the salivary level of cortisol in patients with oral lichen planus: A meta-analysis. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 5, p. 213–217, 2019. doi: 10.3390/medicina55050213. PMID: 31137861; PMCID: PMC6571959.

MA, J. et al. The MAGNITUDE OF THE ASSOCIATION BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND ORAL LICHEN PLANUS: A META-ANALYSIS. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0161339.

MELGAÇO, T. B. et al. Polifarmácia e ocorrência de possíveis interações medicamentosas. **Rev. Para. Med.**, v. 25, n. 1, p. 8, 2011.

MESTER, A. et al. Clinical features and management of oral lichen planus (OLP) with emphasis on the management of hepatitis c virus (HCV)-related OLP. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 18, n. 3, p. 217–223, 2018. doi: 10.17305/bjbms.2018.3133. PMID: 29984679; PMCID: PMC6087560.

MITRAN, M. I. et al. Reactive Carbonyl Species as Potential Pro-Oxidant Factors Involved in Lichen Planus Pathogenesis. **Metabolites**, v. 9, n. 10, 2019. doi: 10.3390/metabo9100213. PMID: 31623383; PMCID: PMC6836031.

MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333–1342, 2013. doi: 10.1002/hep26141.

MONTI, J. M. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento Primary insomnia:

differential diagnosis and treatment. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 22, n. 1, p. 31–35, 2000. doi: 101590/51516; ISSN: 1809-45x.

MOSTAFA, D.; MOUSSA, E.; ALNOUAEM, M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 19, p. 56–66, 2017. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.04.014. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28450262.

MOZAFFARI, H. R.; SHARIFI, R.; SADEGHI, M. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus: A meta-analysis study. **Acta Informatica Medica**, v. 24, n. 6, p. 390–393, 2016. doi: 10.1111/j.1601-0825.1998.tb00253.x. PMID: 9655043.

MÜNZ, C. **Epstein Barr virus**. [s.l: s.n.]. v. 1

MUTAFCHIEVA, M. Z. et al. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review **Folia medica**, v.60, n. 4, p. 528-535, 2018. doi: 10.2478/folmed-2018-0017. PMID: 31188760.

N.D. **Principais Exames da Tireoide – Departamento de Tireoide da SBEM**. Disponível em: <<https://www.tireoide.org.br/principais-exames-da-tireoide/>>. Acesso em: 2 mar. 2021.

NAHIDI, Y. et al. Association of classic lichen planus with human herpesvirus-7 infection. **International Journal of Dermatology**, v. 56, n. 1, p. 49–53, 2017. doi: 10.1111/ijd.13416. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27778320.

NOSRATZAH, T.; RAIESI, M.; SHAHRYARI, B. Lack of association between oral lichen planus and hepatitis B and C virus infection - A report from southeast Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 6, p. 1633–1637, 1 jun. 2018. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1633. PMID: 29936791; PMCID: PMC6103594.

OTERO-REY, E. M. ARI. et al. Malignant transformation of oral lichen planus by a chronic inflammatory process. Use of topical corticosteroids to prevent this progression? **Acta odontologica Scandinavica**, v. 72, n. 8, p. 570–577, 2014. doi: 10.3109/00016357.2014.914570. Epub 2014 May 22. PMID: 24850508.

OTERO REY, E. M. et al. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 25, n. 5, p. 1253–1264, 2019. doi: 10.1111/odi.12977. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30203902.

OZBAGCIVAN, O. et al. Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 2, p. 719–725, 1 fev. 2020. doi: 101007/s0078401902961-6.

QATAYA, P. O. et al. Selenium: A sole treatment for erosive oral lichen planus (Randomized controlled clinical trial). **Oral Diseases**, v. 26, n. 4, p. 789–804, 1 maio 2020. doi: 10.1111/odi.13285. Epub 2020 Feb 10. PMID: 31975475.

QIAN, H. et al. Analysis of immunologic function changes in lichen planus after clinical treatment. **Medical Science Monitor**, v. 24, p. 8716–8721, 2018. doi: 10.12659/MSM.910931. PMID: 30504759; PMCID: PMC6287452.

RAYBAUD, H. et al. Epstein-Barr Virus–Infected Plasma Cells Infiltrate Erosive Oral Lichen Planus. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 13, p. 1494–1500, 2018. doi: 10.1177/0022034518788282. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30004820.

ROBLEDO-SIERRA, J. et al. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. **Oral Diseases**, v. 24, n. 6, p. 1001–1011, 1 set. 2018. doi: 101111/odi.12850.

ROBLEDO-SIERRA, J.; VAN DER WAAL, I. How general dentists could manage a patient with oral lichen planus. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 23, n. 2, p. e198–e202, 2018. doi: 10.4317/medoral.22368. PMID: 29476684; PMCID: PMC5911349.

SADEGHIAN, R. et al. Comparison of therapeutic effect of mucoadhesive nano-triamcinolone gel and conventional triamcinolone gel on oral lichen planus. **Dental research journal**, v. 16, n. 5, p. 277–282, 2019. PMID: 31543932; PMCID: PMC6749862.

SAMEERA, A. et al. Molecular Detection of Human Papillomavirus DNA in Oral Lichen Planus Patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 13, n. 1, 2019. doi: 10.5301/jbm.2010.754. PMID: 20108214.

SANJEEVI, N. et al. Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 12, n. 5, p. OE01–OE08, 2018. doi: 10.7860/JCDR/2018/35026.11541. PMID: 29911075; PMCID: PMC5998684.

SANTOS, É. G.; SIQUEIRA, M. M. Prevalência dos transtornos mentais na população

adulta brasileira: uma revisão sistemática de 1997 a 2009 Prevalence of mental disorders in the Brazilian adult population: a systematic review from 1997 to 2009. **J. Bras. Psiquiatr.**, v. 59, n. 3, p. 238–246, 2010. doi: 101590/s0047.

SCHMIDT, M. I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia-The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 123, p. 1–9, 2014. doi: 10.1186/1758-5996-6-123. PMID: 25788987; PMCID: PMC4363046.

SHAH, S. M. Association of Oral Lichen Planus With Hepatitis-C and Diabetes Mellitus. **Pakistan Oral & Dental Journal**, v. 36, n. 1, p. 35–38, 2016. ISSN: 1996-4439.

SHANG, Q. et al. Association of Human Papillomavirus With Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia: A Meta-analysis. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, v. 20, n. 4, p. 101485, 2020. doi: 101016/jebdp.2020.101485.

SHAVIT, E.; KLIEB, H.; SHEAR, N. H. Oral lichen planus: A novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. **F1000Research**, v. 9, p. 1–12, 2020. doi: 10.12688/f1000research.18713.1. PMID: 32226613; PMCID: PMC7096219.

SHEN, H. et al. Vitamin D receptor genetic polymorphisms are associated with oral lichen planus susceptibility in a Chinese Han population. **BMC Oral Health**, v. 20, n. 1, p. 4–9, 2020. doi: 10.1186/s12903-020-1002-3. PMID: 32000758; PMCID: PMC6993400.

SHIVA, A. et al. Serum and Salivary Level of Nitric Oxide (NOx) and CRP in Oral Lichen Planus (OLP) Patients. **Journal of Dentistry (Shiraz University of Medical Sciences)**, v. 21, n. 1, p. 6–11, 2020. doi: 10.30476/DENTJODS.2019.77842. PMID: 32158779; PMCID: PMC7036349.

SINGH, A. R. et al. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: A randomised, open-label study. **Journal of Laryngology and Otology**, v. 131, n. 1, p. 69–76, 2017. doi: 10.1017/S0022215116009658. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27917729.

SOARES, C. B. et al. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

STILLWELL, B. S. B. et al. Searching for the Evidence. **American Journal of Nursing**,

v. 110, n. 5, p. 41–47, 2010. doi: 101097/01.Naj.00000372071.24134.7e

SUGERMAN, P. B. et al. **The pathogenesis of oral lichen planus** *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 2002.

SUN, S. L. et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1166–1176, 2019. doi: 10.1111/bjd.17898. Epub 2019 Jul 15. PMID: 30903622.

TAMPA, M. et al. Markers of oral lichen planus malignant transformation. **Disease Markers**, v. 2018, p. 1–13, 2018. doi: 10.1155/2018/1959506. PMID: 29682099; PMCID: PMC5846459.

TANG, Y. et al. A Cross-Sectional Study of Oral Lichen Planus Associated With Thyroid Diseases in East China. **Frontiers in endocrinology**, v. 10, p. 928, 2019. doi: 10.3389/fendo.2019.00928. PMID: 32038488; PMCID: PMC6992563.

TAVANGAR, A. et al. Serum level of Interleukin-8 in subjects with diabetes, diabetes plus oral lichen planus, and oral lichen planus: A biochemical study. **Dental Research Journal**, v. 13, n. 5, p. 413–418, 2016. doi: 10.4103/1735-3327.192277. PMID: 27857766; PMCID: PMC5090999.

TÓTHOVÁ, L. et al. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, n. OCT, p. 1–23, 2015. doi:103389/fcimb.2015.00073

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Evaluation of salivary oxidate stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 46, n. 5, p. 387–392, 1 maio 2017..doi: 10.1111/jop.12522. Epub 2016 Dec 11. PMID: 27862315.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Salivary Antioxidant Status in Patients with Oral Lichen Planus: Correlation with Clinical Signs and Evolution during Treatment with *Chamaemelum nobile*. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018. doi: 10.1155/2018/5187549. PMID: 29992150; PMCID: PMC5994308.

VADIVEL, J. K. et al. Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v. 10, n. 4, p. e12457, 2019.

VALTER, K. et al. The influence of psychological state on oral lichen planus. **Acta**

Clinica Croatica, v. 52, n. 2, p. 145–150, 2013. PMID: 24053073.

VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 14, n. 7, p. 310–314, 2009. PMID: 19300362.

VANDERPUMP, M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. **British Medical Bulletin**, v. 99, n. 1, p. 39–51, 2011. doi: 10.1093/bmb/ldr030.

VEHVILÄINEN, M. et al. No detection of TSH or TSHR in oral lichen planus lesions in patients with or without hypothyroidism. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 78, n. 5, p. 337–344, 2020. doi: 10.1080/00016357.2020.1720798. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32031461.

VENERI, F. et al. Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 25, n. 5, p. e675–e682, 2020. doi: 10.4317/medoral.23693. PMID: 32683383; PMCID: PMC7473429.

VIEIRA, R. D. R. et al. Detection of Epstein-Barr virus in different sources of materials from patients with oral lichen planus: A case-control study. **Journal of Clinical Pathology**, v. 69, n. 4, p. 358–363, 2016. doi:10.1136/jclinpath2015-203325.

VILAR-VILLANUEVA, M. et al. Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. **Oral Diseases**, v. 25, n. 6, p. 1645–1651, 2019. doi: 10.1111/odi.13106. Epub 2019 May 29. PMID: 30993798.

VILLA, T. G.; SÁNCHEZ-PÉREZ, Á.; SIEIRO, C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. **International Microbiology**, p. 1–15, 2021. doi: 10.1007/s10123-021-00168-y, PMID: 33751292

WANG, H. et al. The association and potentially destructive role of Th9/IL-9 is synergistic with Th17 cells by elevating MMP9 production in local lesions of oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 47, n. 4, p. 425–433, 2018. doi: 10.1111/jop.12690. Epub 2018 Mar 6. PMID: 29412487.

WANG, J.; VAN DER WAAL, I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 20, n. 2, p. e199–e204, 2015. doi: 10.4317/medoral.20524. PMID: 25681372; PMCID: PMC4393983.

WANG, K. et al. Preliminary analysis of salivary microbiome and their potential roles in oral lichen planus. **Scientific Reports**, v. 6, n. 22943, p. 1–10, 2016. doi: 10.1038/srep22943. PMID: 26961389; PMCID: PMC4785528.

WANG, X. et al. Microbial Community Analysis of Saliva and Biopsies in Patients With Oral Lichen Planus. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. May, p. 1–12, 2020. PMID: 32435231; PMCID: PMC7219021.

WU, P. et al. Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis. **Mediators of Inflammation**, doi: 10.1155/2020/6309238. PMID: 32089646; PMCID: PMC7024099.

XIA, D. N. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a promising approach for the management of oral lichen planus. **Inflammation Research**, v. 69, n. 10, p. 989–999, 2020. doi: 10.1007/s00011-020-01388-0.

YANG, J. Y.; ZHANG, J.; ZHOU, G. Black pepper and its bioactive constituent piperine: promising therapeutic strategies for oral lichen planus. **Inflammopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 5–13, 1 fev. 2019. doi: 10.1007/s10787-018-0540-7. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30343451.

YANG, Q. et al. Metabolic changes during malignant transformation in primary cells of oral lichen planus: Succinate accumulation and tumour suppression. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 2, p. 1179–1188, 2020. doi: 101111/jcmm.14367.

ZHAO, B. et al. LPS-induced Vitamin D Receptor Decrease in Oral Keratinocytes Is Associated with Oral Lichen Planus. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018. doi: 10.1038/s41598-018-19234-z. PMID: 29335479; PMCID: PMC5768778

ZHOU, T. et al. Correlation Between Oral Lichen Planus and Thyroid Disease in China: A Case-Control Study. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, n. JUN, p. 330, 2018. .doi: 10.3389/fendo.2018.00330.

ZOU, Q.-H.; LI, R.-Q. Helicobacter pylori in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 40, n. 4, p. 317–324, 2011. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01006.x.

ANEXO A- Comprovante de Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa

UNB - FACULDADE DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LÍQUEN PLANO ORAL E DOENÇAS AUTOIMUNES DA TIREOIDE: ASSOCIAÇÃO CAUSAL OU CASUAL

Pesquisador: SUZELI SAMPAIO PORTO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 28117019.4.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.930.087

Apresentação do Projeto:

"Resumo:

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória comum, frequente em mulheres (22), de natureza imunológica (2). Algumas pesquisas têm associado o LPO a doenças sistêmicas autoimunes, como as doenças da tireoide (12,14,15 e 23) e também, relacionam a gravidade das lesões de LPO com anticorpos da tireoide (1), mas estas associações ainda não possuem grandes evidências (5). Como não existe nenhum fator causador ainda confirmado e a cura permanece inespecífica os pacientes com LPO são monitorados periodicamente (16). O presente estudo tem o objetivo de determinar, por intermédio de um estudo ambispectivo e da análise da expressão de genes relacionados à resposta autoimune do LPO, se existe associação entre Doenças Autoimunes da Tireoide (DAT) e LPO nos pacientes atendidos no HUB. Primeiramente será avaliado o perfil epidemiológico dos pacientes que foram diagnosticados com LPO no HUB no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2019. Estes pacientes serão contatos e avaliados por um cirurgião dentista, os que assinaram o TCLE serão atendidos por um endocrinologista que avaliará a presença de DAT. Os pacientes que fazem tratamento no HUB para DAT serão avaliadas por um cirurgião dentista que observará se existem lesões em cavidade oral e realizará a biopsia incisional, removendo dois fragmentos, um será analisado histologicamente para confirmar o diagnóstico de LPO, havendo a confirmação será feito a análise da expressão gÊNica, através da extração do RNA."

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1947

E-mail: cepfsunb@gmail.com

ANEXO B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Convidamos o(a) Senhor(a) a participar do projeto de pesquisa “**Líquen Plano Oral e doenças autoimunes da tireoide: associação causal ou casual**”, sob a responsabilidade da pesquisadora Suzeli Sampaio Porto e de sua professora orientadora Nilce Santos de Melo. Sua participação é voluntária.

Nesta pesquisa nós estudamos se existe uma associação entre Doenças Autoimunes da Tireoide (DAT) e Líquen Plano Oral (LPO) nos pacientes atendidos no HUB. Para participar da pesquisa, este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será apresentado ao (a) Senhor(a) pela pesquisadora Suzeli Sampaio Porto, e equipe, antes de sua consulta inicial no Ambulatório de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do Hospital Universitário de Brasília. Se concordar em participar, o(a) Senhor(a) precisa assinar este TCLE. Se o(a) Senhor(a) já é paciente e possui o diagnóstico de LPO e foi chamado para a consulta de retorno, que ocorre a cada 6 meses como rotina no serviço, também será convidado(a) a participar da pesquisa, depois da apresentação deste TCLE. Se concordar, também deverá assinar o presente TCLE.

Com a sua participação na pesquisa, o(a) Senhor(a) vai ser examinado pela pesquisadora, Dra Suzeli Sampaio Porto, na Unidade de Saúde Bucal do HUB. Neste exame será verificado se o Senhor(a) possui alguma alteração na boca, especialmente Líquen plano oral (lesões brancas na mucosa bucal). Neste caso, a biópsia é obrigatória para o diagnóstico e tratamento da lesão de Líquen plano oral. A biópsia é uma pequena cirurgia feita na Unidade de Saúde Bucal do HUB. Para a biópsia, após a anestesia local, dois pequenos pedaços de material serão colhidos e o local será fechado por pontos. O material colhido será enviado ao Laboratório de Patologia do HUB. Se o exame do laboratório confirmar o diagnóstico de LPO, o(a) Senhor(a) será tratado pela pesquisadora e será encaminhado para a avaliação com médico endocrinologista para verificar se tem alguma doença autoimune da tireoide. Para saber se o(a) Senhor(a) tem problemas na tireoide o médico poderá pedir exames de sangue. As avaliações serão feitas por profissionais especializados, médicos e dentistas, e havendo qualquer alteração da normalidade em seus exames o(a) Senhor(a) será informado, diagnosticado e tratado.

O(a) Senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá. Os pesquisadores se comprometem com o mais rigoroso sigilo, pela omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). Os resultados da pesquisa serão divulgados em meio acadêmico, podendo ser publicados posteriormente, e ainda assim sua identidade será preservada. Os resultados também serão divulgados para os participantes da pesquisa, caso queiram. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por cinco anos, após este período serão destruídas e a qualquer momento o(a) Senhor(a) poderá solicitar o acesso e/ou a retirada dos dados e do material.

O(a) Senhor(a) não terá nenhum ganho financeiro por participar na pesquisa. Todas as despesas diretamente relacionadas ao projeto de pesquisa (tais como, passagem para o local da pesquisa, alimentação no local da pesquisa ou exames para realização da pesquisa) que você e seu acompanhante tiverem, serão cobertas pelo pesquisador responsável. Caso haja algum dano direto ou indireto decorrente de sua participação na pesquisa, o(a) Senhor(a) poderá ser indenizado, obedecendo-se as disposições legais vigentes no Brasil e terá todo apoio da equipe e da instituição para correção e/ou tratamento de possíveis riscos da pesquisa que são: infecção pós-operatória, perda de sutura (deiscência), hemorragia (sangramento), hematomas (manchas arroxeadas) na área que foi realizada a biópsia, bem como reações a alguns medicamentos. Qualquer destas situações será tratada pela equipe responsável pela pesquisa no Hospital Universitário de Brasília. Após o término da pesquisa, como benefício direto, o(a) Senhor(a) continuará sendo acompanhado pela equipe do ambulatório de Cirurgia e Traumatologia do HUB, na rotina do serviço.

Rubrica paciente

Rubrica Pesquisador Responsável

O principal benefício direto desta pesquisa, para o(a) Senhor(a), será a avaliação da sua saúde bucal, com o diagnóstico de possíveis alterações na boca e avaliação da sua tireoide por um médico especialista. Com essa pesquisa poderemos demonstrar, para os profissionais de ambas as especialidades, estomatologia e endocrinologia, se a comorbidade existente entre o líquen plano oral e as principais doenças da tireoide, ambas de caráter autoimune, são casuais ou causais. Ou seja, se o aparecimento do líquen plano na boca pode ser o primeiro sinal de alteração na tireoide. Neste caso, como a consulta com o dentista acontece com mais frequência, a alteração na tireoide poderia ser identificada mais cedo, o que seria muito melhor para o paciente. O papel do dentista seria o de triagem de pacientes com suspeita de doença na tireoide, quando este paciente tivesse líquen plano na boca. A triagem se daria em ambiente odontológico, cujo acesso do paciente pode ser mais fácil do que no ambulatório médico. Assim, um benefício adicional dessa pesquisa é estimular o diagnóstico precoce de manifestações orais de doenças sistêmicas, bem como seu tratamento.

Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento e pode se recusar a participar de qualquer procedimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou coação para o(a) Senhor(a).

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre Esclarecido ficará com o(a) Senhor(a). Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Suzeli Sampaio Porto, pelo telefone: (61)981196140 (podendo inclusive fazer ligação a cobrar), ou diretamente no Ambulatório do HUB, pelo telefone: (61)20285000 ou por e-mail: suzeli.porto@gmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília - Campus Universitário Darcy Ribeiro- Faculdade de Ciências da Saúde - Asa Norte - DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser respondidas através do telefone: (61) 31071947 ou do e-mail cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento de 10:00hs às 12:00hs e de 13:30hs às 15:30hs, de segunda a sexta-feira.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o(a) Senhor(a). Todas as folhas do TCLE deverão ser rubricadas pelo(a) Senhor(a) responsável e pelo pesquisador responsável.

Brasília, _____ de _____ de _____

Assinatura do pesquisador

ANEXO C - Instrumento validado por Ursi (2005), adaptado para esta pesquisa

| A- Identificação | |
|---|--|
| Título do Artigo | _____ |
| Título do Periódico | _____ |
| Autores (Nome | _____ |
| Local de Trabalho | _____ |
| Graduação | _____ |
| País | _____ |
| Idioma | _____ Ano da Publicação _____ |
| B- Instituição sede do estudo | |
| Hospital | _____ |
| Universidade | _____ |
| Centro de Pesquisa | _____ |
| Instituição Única | _____ |
| Pesquisa Multicentrica | _____ |
| Outras instituições | _____ |
| Não identifica o Local | _____ |
| C- Tipo de Publicação | |
| Publicação de enfermagem | _____ Publicação médica _____ |
| Publicação de outra área da saúde | _____ |
| D- Características Metodológicas do Estudo | |
| 1. Tipo de Publicação | |
| 1.1. Pesquisa | |
| <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa | <input type="checkbox"/> Delineamento Experimental |
| <input type="checkbox"/> Delineamento quase experimental | <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental |
| <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa | |
| 1.2. Não pesquisa | |
| <input type="checkbox"/> Revisão de literatura | <input type="checkbox"/> Relato de Experiência |
| <input type="checkbox"/> Outros | |
| 2. Objetivo ou questão de investigação | _____ |
| 3. Amostra | |
| 3.1. Seleção | |
| <input type="checkbox"/> Randômica | <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra _____ |
| 3.2. Tamanho (n) | |
| Inicial | Final |
| 3.3. Características | |
| Idade | Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F |
| Raça | |
| Tipo de Cirurgia | Diagnóstico _____ |
| 3.4. Critérios de Inclusão/Exclusão | _____ |
| 4. Tratamento dos dados | _____ |
| 5. Intervenções Realizadas | |
| 5.1. Variável Independente | |
| 5.2. Variável dependente | |
| 5.3. Grupo Controle: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | |
| 5.4. Instrumento de medida: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não | |
| 5.5. Duração do estudo | _____ |
| 5.6. Métodos empregados para mensuração da intervenção | _____ |
| 6. Resultados | _____ |
| 7. Análise | |
| 7.1. Tratamento estatístico | |
| 7.2. Nível de significância | |
| 8. Implicações | |
| 8.1. As conclusões são justificadas com base nos | _____ |
| 8.2. Quais são recomendações dos autores | |
| 9. Nível de evidência | _____ - |
| E. Avaliação do rigor metodológico | |
| Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão | _____ |
| Identificação de limitações ou vieses | _____ |

ANEXO D- Tabela com os dados brutos dos Casos de LPO atendido no HUB

| Nº | DATA NASC | DATA DIAG | IDADE DIAG | SEXO | SINT | TRATAMENTO LPO | OUTRAS DOENÇAS | MEDICAMENTOS EM USO | LOCAL DAS LESÕES |
|----|------------|------------|------------|------|------|----------------|--|--|----------------------|
| 1 | 09/06/1967 | 15/08/2018 | 51 | M | S | CT/LT | 0 | 0 | M/JED/L |
| 2 | 18/09/1976 | 10/01/2019 | 42 | F | S | NT | HN/FM/HPT | PU/AM | M/JED/L |
| 3 | 27/09/1962 | 08/08/2018 | 55 | F | S | CT/LT | HAS/ DM/HL/GA/NA/HPT | LT/GL/MT/OMZ/LO/AT/SF | M/JED/L/RRM/MB |
| 4 | 27/08/1968 | 11/01/2019 | 50 | F | A | NT | HAS, AC | AT | P |
| 5 | 14/10/1941 | 11/10/2011 | 69 | F | S | CT/CS | HAS/HPT/DM | HCTZ/LO/LT/MT | M/LP/MJ/AB/G |
| 6 | 15/07/1946 | 23/01/2012 | 65 | F | S | CT | LP | RQ, HC | M/JED/G/RRM |
| 7 | 06/09/1947 | 30/09/2014 | 67 | M | S | CT | 0 | 0 | M/JED/ LE, |
| 8 | 21/03/1970 | 27/01/2014 | 43 | M | A | NT | 0 | 0 | L |
| 9 | 13/06/1977 | 10/07/2015 | 38 | F | S | CT/CS | 0 | 0 | 0 M/JED/L/G/L/PE |
| 10 | 04/08/1978 | 20/08/2016 | 38 | F | S | CT/CS/LT | LP/AR/HPT/NA | VITB/PU/SF/PDN | GM/JPL |
| 11 | 17/10/1987 | 05/01/2017 | 29 | M | A | 0 | 0 | 0 | M/LE/M/JED/L/ AB/RRM |
| 12 | 19/03/1958 | 17/04/2017 | 59 | M | A | 0 | 0 | 0 | M/JED |
| 13 | 17/08/1956 | 05/07/2017 | 60 | F | S | CT/CS/LT | PB/HHV/ AVH/HL/ HAS/ GA/HPT | MM/ACV/ OMZ/Ca/ VITD/ALD/AT/OM/LT/CLR/ OMZ | M/JED/G/CC |
| 14 | 16/07/1968 | 09/08/2017 | 49 | F | S | CT/CS/LT | ARO | 0 | M/JED/P/G/M/LS/L |
| 15 | 02/02/1948 | 08/04/2016 | 68 | M | S | CT | HAS/AC/OP/ HL/NGT/DM | AMD/ SIV/ SM/OLM | L/M/JED |
| 16 | 16/01/1954 | 03/03/2011 | 57 | F | S | CT/OT | CP/HL/ HAS/HPT | SIV/VTN/HBP/TMZ/PU | ML |
| 17 | 23/06/1953 | 08/03/2007 | 53 | F | S | CT/CS/OT | ARO/HL/IS/CAT | SIV/MT/LT | M/JED/G |
| 18 | 15/04/1951 | 08/01/2015 | 63 | F | S | CT/LT/OT | GA/HL/AN | CNZ/SIV/ AAS/Ca/OMZ | L/ G |
| 20 | 02/02/2002 | 13/08/2019 | 17 | M | S | CT | 0 | 0 | M/JED |
| 21 | 28/03/1983 | 24/04/2019 | 36 | F | A | NT | 0 | 0 | M/JED |
| 22 | 25/07/1962 | 15/08/2016 | 54 | F | S | OT | HPT | PU | G/ MDE/D/L |
| 23 | 17/07/1980 | 05/04/2019 | 38 | F | S | CT/OT | 0 | 0 | M/JL |
| 24 | 12/02/1970 | 07/03/2014 | 44 | M | S | CT | OS | CBS/ACV | M/JE/L/MMI/ CC |
| 25 | 14/11/1980 | 01/04/2017 | 36 | M | S | CT/LT | LU/ DP | HC/RXB | M/LP/MJ/L/RRM |
| 26 | 15/06/1983 | 25/10/2017 | 34 | F | S | CT | HPT | LT | G |
| 27 | 25/10/1967 | 07/07/2017 | 49 | F | S | LT | CAE | PLS/PMT/LRT | M/JED |
| 28 | 03/08/1961 | 19/01/2018 | 56 | F | A | NT | DP/ FM | FLT/HCT | G/ RRMED |
| 29 | 20/08/1961 | 19/02/2014 | 52 | F | S | LT | AR/FM/NA/HAS/DP/IS | ZPD/PLS/VFX | MJE |
| 30 | 22/02/1954 | 18/03/2013 | 59 | M | A | CT | HL/HAS | VITB/ SIV/AML/LO | P/G |
| 31 | 30/11/1947 | 26/02/2016 | 68 | F | S | NT | ASM/ DPOC/ HAS/ DM/ GL/ CAA/ NM/ HL/ NGT | SLT/BRG/MT/CPT/SIV/OMZ | M/JED/L/RRM |
| 32 | 04/04/1969 | 08/02/2019 | 49 | F | S | NT | CEC/ CAM/HP/SL/LI | OMZ/CNZ | G/P |
| 33 | 30/12/1965 | 05/02/2018 | 52 | M | S | CT | 0 | 0 | G 13, 23, 24, 33 |
| 34 | 09/04/1958 | 24/10/2019 | 61 | F | A | NT | HAS/OP | LO/AML/ALD | M/JED |
| 35 | 29/11/1958 | 16/11/2017 | 58 | M | S | NT | HAS | IDP/LO | M/JED |
| 36 | 29/08/1966 | 29/11/2018 | 52 | F | S | NT | HAS/ IAM/ HL/DM | LO/IDP/SIV/ AAS/MTP/BEA | L/MJ/L |

Abreviaturas dos dados Brutos

| | |
|------------------------------------|-------------------------------|
| A- Assintomático | BEA- Besilato de Anlodipino |
| AAS- Ácido Acetilsalicílico | BRG- Brometo de Glicopirrônio |
| AB- Assoalho Bucal | Ca- Cálcio |
| AC- Arritmia Cardíaca | CAA- Catarata |
| ACV- Aciclovir | CAE- Câncer de Estomago |
| ALD- Alendronato | CAM- Câncer de Mama |
| AM- Amitriptilina | CAT- Câncer na Tireoide |
| AMD- Amiodarona | CBS- Clobetasol |
| AML- Amlodipina | CC- Couro cabeludo |
| AN- Anemia | CEC- Carcinoma Espinoelular |
| AR- Artrite | CLR- Cloreto de Ranitidina |
| ARO- Artrose | CNZ- Clonazepam (Rivotril) |
| AS- Ansiedade | CP- Cardiopatia |
| ASM- Asma | CPT- Captopril |
| AT- Atenolol | CS- Corticoide sistêmico |
| AVH- Acidente Vascular Hemorrágico | CT- Corticoide tópico |

| | |
|--|-------------------------------------|
| D- Direita | LP- Lúpus |
| DM- Diabetes Mellitus | LRT- Loratadina |
| DP- Depressão | LT- Laser terapia de baixa potência |
| DP- Derrame Pleural | LT- Levotiroxina |
| DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica | M- Masculino |
| E- Esquerda | MB- Mucosa Bucal |
| F- Feminino | MJ- Mucosa Jugal |
| FM- Fibromialgia | ML- Mucosa Labial |
| FXT- Fluoxetina | MM- Mofetil micofenotato |
| G- Gengiva | MMI- Membros Inferiores |
| GA- Gastrite | MT- Metformina |
| GL- Glaucoma | MTN- Melatonina |
| GL- Glicazida | MTP- Metoprolol |
| HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica | NGT- Nódulo Glândula de Tireoide |
| HBP- Hemifumarato de Bisoprolol | NM- Nódulos em Mama |
| HC- Hidroxicloroquina | NT- Nenhum tratamento |
| HCT- Hidrocortisona | OLM- Olmesartana Medoxomila |
| HCTZ- Hidroclorotiazida | OMZ- omeprazol |
| HHV- Herpes Vírus Humano | OP- Osteopenia |
| HL- Hiperlipidemia | OP- Osteoporose |
| HN- Hanseníase | OT- Outros tratamentos |
| HP- H. pylori | P- Palato |
| HPT- Hipotireoidismo | PB- Penfigóide Bolhoso |
| I- Inferior | PDN- Prednisona |
| IAM- Infarto Agudo do Miocárdio | PL- Pele |
| IDP- Indapamida | PLS- Plasil |
| IL- Intolerância à lactose | PMT- Prometazina (Fenergan) |
| IS- Insônia | PS- Psoríase |
| L- Língua | PU- Puran |
| LO- Losartana | RQ- Reuquinol |

RRM- Região retro molar

RXB- Rivaroxabana (Xarelto)

S- Sintomático

S- Superior

SF- Sulfato Ferroso

SIV- Sinvastatina

SL- Síndrome de Lynch

SLT- Salmeterol/Fluticasona

SM- Succionato de Metoprolol

TMZ- Trimetazidina

VFX- Venlafaxina

VITB- Vitamina B

VTN- Valsartana

ZPD- Zolpidem

ANEXO E - Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week.
Don't take too long over you replies: your immediate is best.

| D | A | | D | A | |
|---|---|---|---|---|--|
| | | I feel tense or 'wound up': | | | I feel as if I am slowed down: |
| | 3 | Most of the time | 3 | | Nearly all the time |
| | 2 | A lot of the time | 2 | | Very often |
| | 1 | From time to time, occasionally | 1 | | Sometimes |
| | 0 | Not at all | 0 | | Not at all |
| | | I still enjoy the things I used to enjoy: | | | I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach: |
| 0 | | Definitely as much | | 0 | Not at all |
| 1 | | Not quite so much | | 1 | Occasionally |
| 2 | | Only a little | | 2 | Quite Often |
| 3 | | Hardly at all | | 3 | Very Often |
| | | I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen: | | | I have lost interest in my appearance: |
| | 3 | Very definitely and quite badly | 3 | | Definitely |
| | 2 | Yes, but not too badly | 2 | | I don't take as much care as I should |
| | 1 | A little, but it doesn't worry me | 1 | | I may not take quite as much care |
| | 0 | Not at all | 0 | | I take just as much care as ever |
| | | I can laugh and see the funny side of things: | | | I feel restless as I have to be on the move: |
| 0 | | As much as I always could | | 3 | Very much indeed |
| 1 | | Not quite so much now | | 2 | Quite a lot |
| 2 | | Definitely not so much now | | 1 | Not very much |
| 3 | | Not at all | | 0 | Not at all |
| | | Worrying thoughts go through my mind: | | | I look forward with enjoyment to things: |
| | 3 | A great deal of the time | 0 | | As much as I ever did |
| | 2 | A lot of the time | 1 | | Rather less than I used to |
| | 1 | From time to time, but not too often | 2 | | Definitely less than I used to |
| | 0 | Only occasionally | 3 | | Hardly at all |
| | | I feel cheerful: | | | I get sudden feelings of panic: |
| 3 | | Not at all | | 3 | Very often indeed |
| 2 | | Not often | | 2 | Quite often |
| 1 | | Sometimes | | 1 | Not very often |
| 0 | | Most of the time | | 0 | Not at all |
| | | I can sit at ease and feel relaxed: | | | I can enjoy a good book or radio or TV program: |
| | 0 | Definitely | 0 | | Often |
| | 1 | Usually | 1 | | Sometimes |
| | 2 | Not Often | 2 | | Not often |
| | 3 | Not at all | 3 | | Very seldom |

Please check you have answered all the questions

Scoring:

Total score: Depression (D) _____ Anxiety (A) _____

0-7 = Normal

8-10 = Borderline abnormal (borderline case)

11-21 = Abnormal (case)