
Oral lichen planus and systemic diseases: casual association or causal?

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

Received: 2023-04-10 | Accepted: 2023-05-12 | Published: 2023-05-16

Suzeli Sampaio Porto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9883-5687>
Hospital Universitário de Brasília/EBSERH, Brasil
E-mail: suzeli.porto@ebserh.gov.br

Paulo Tadeu de Souza Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7285-7869>
Universidade de Brasília (UNB), Brasil
E-mail: paulofigueiredo@unb.br

Nisley de Sousa Tocchio dos Anjos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-238X>
Universidade de Brasília (UNB), Brasil
E-mail: nisleyanjos@gmail.com

Tyffane Andrade Dristig

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8148-6568>
Hospital Universitário de Brasília/EBSERH, Brasil
E-mail: tyffanedristig@gmail.com

Nilce Santos de Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7268-485X>
Universidade de Brasília (UNB), Brasil
E-mail: nilce@unb.br

ABSTRACT

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease, mediated by T cells, with a multifactorial etiology, being associated with various diseases and systemic conditions. The objectives of this study are to determine, through the analysis of the literature, the casuistic or causal relationship in the concomitant presentation of Oral Lichen Planus (OLP) and other systemic diseases, and to analyze a series of cases treated at the University Hospital of Brasília (HUB) between 2015 and 2020. Methodology: This study was developed through a review of the literature published between 2016 and 2022, relating systemic diseases with OLP and the analysis of series of OLP cases treated at the HUB. Results: The review showed evidence of the relationship between OLP and Thyroid Disease (TD), Psychiatric Disease (PD), HPV virus and oxidative stress. Furthermore, it was observed that alterations in the oral bacterial microbiota are associated with the progression of OLP. Analysis of the case series identified a relationship between TD and PD with OLP. Conclusion: It is observed that there is strong evidence of the relationship between OLP and DT, DP, HPV virus, oxidative stress and the presence of periodontal bacteria in the oral cavity.

Keywords: Oral lichen planus, Etiopathogenesis, Systemic diseases, Chronic diseases.

RESUMO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, mediada por células T, de etiologia multifatorial, sendo associado a várias doenças e condições sistêmicas. Os objetivos deste estudo são determinar, por meio da análise da literatura, a relação casuística ou de causalidade na apresentação concomitante do Líquen Plano Oral (LPO) e outras doenças sistêmicas, e analisar uma série de casos de LPO atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) entre de 2015 e 2020. Metodologia: Este estudo foi desenvolvido através da revisão de literatura publicada entre 2016 e 2022, relacionando as doenças sistêmicas com LPO e a análise de série de casos atendidos no HUB. Resultados: A revisão 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 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 DT,DP, vírus HPV, estresse oxidativo e presença de bactérias periodontais na cavidade oral.

Palavras-chave: Líquen plano oral, etiopatogênese, doenças sistêmicas, doenças crônicas.

INTRODUÇÃO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença imunológica crônica, mediada por células T, de etiologia desconhecida. 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 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, erosiva 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).

O LPO reticular é o subtipo mais comum e geralmente é assintomático. É caracterizado por listras brancas cercadas por bordas eritematosas bem definidas. O LPO reticular pode eventualmente evoluir para os outros subtipos, incluindo o erosivo. O LPO em forma de placa é caracterizado por manchas brancas homogêneas. Neste caso, uma leucoplasia maligna deve sempre ser descartada. As características clínicas do LPO erosiva são representadas por ulcerações e erosões atróficas ou eritematosas. Normalmente, ele mostra um padrão multifocal de distribuição. O subtipo atrófico tem semelhanças com o subtipo erosivo, mas mostra lesões atróficas mais proeminentes em um fundo de eritema. Além disso, o LPO atrófico afeta principalmente a gengiva e a mucosa bucal nas áreas póstero-inferiores adjacentes ao segundo e terceiro molares (DIDONA et al., 2022).

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).

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 (XIA 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 (CARROZZO 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 tireoidianas (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).

OBJETIVOS

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.

MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da saúde com o número 28117019.4.0000.0030. Este estudo foi desenvolvido em duas etapas: 1) revisão de literatura publicada entre 2016 e 2022, relacionando as doenças sistêmicas com LPO. Os artigos foram resgatados nas seguintes bases de dados: PubMed (em inglês) e LILACS (em inglês, português e espanhol) e 2) análise de série de casos de LPO atendidos no HUB.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho optou-se por selecionar publicações entre os anos de 2016 e 2022, 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. Neste estudo foram avaliadas cinco alterações:

- (1) Vírus da Hepatite (hepatite B e C) e outros vírus;
- (2) Doenças da tireoide (nódulo, bócio, hipotireoidismo, tireoidite de Hashimoto);
- (3) Desordens psíquicas (depressão, estresse, ansiedade);
- (4) Estresse oxidativo; e
- (5) Presença de bactérias na cavidade oral.

Associação com o VHC e outros vírus:

Não foi encontrada uma correlação consistente, nesta revisão, sobre a associação do LPO e VHC. 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% (ALAIZARI 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 (ALAIZARI et al., 2016; MOHD HANAFIAH et al., 2013).

Em relação ao HPV observa-se 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 às leucoplasias. Os cofatores de risco incluíram lesões erosivas e região geográfica (SHANG et al., 2020).

Associação com Doenças da Glândula da Tireoide (DGT):

As DGT são doenças endócrinas sistêmicas comuns que causam sérios problemas de saúde pública (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) (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 doenças autoimunes da tireoide 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).

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). Tal circunstância foi corroborada pelo estudo de Karthikeyan; Aswath (2016), que indica que o estresse psicológico tem um papel importante nas manifestações do LPO. 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.

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. Tvarijonavičiute et al. (2017) (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.

No estudo de Merhy R, et al. (2022), 11% dos pacientes pediátricos que apresentaram LPO também apresentavam outras enfermidades crônicas não transmissíveis de etiologia correlacionada com dano oxidativo potencial contra células e tecidos, sendo elas: vitiligo, alopecia, dermatite atópica, cardiopatia congênita, doença inflamatória intestinal, anemia, deficiência imunológica congênita e distúrbio da tireoide (MERHY et al., 2022).

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). 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) (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.

SÉRIE DE CASOS

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.

As informações referentes à idade, sexo, características das lesões 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.

Varição	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

*A coloração não é considerada um critério de apresentação clínica. Fonte: Elaboração própria

Em conformidade com o registrado na maioria dos estudos (ALRASHDAN; CIRILLO; MCCULLOUGH, 2016; 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); na seleção de casos, dos 35 pacientes, 29 apresentavam múltiplas lesões.

A apresentação mais frequente do LPO, como apresentada na literatura (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 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; VAN DER WAAL, 2015). No estudo de caso e controle de Garcia-Pola et al. (2016) (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) (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). 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 de 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.

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	
Hipotireoidismo	8
Insônia	4
Depressão	3
Nódulo na Tireoide	2
Carcinoma de Tireoide	1
Ansiedade	1
Transtorno bipolar	1
Carcinoma Espinocelular de Língua	1
DM	6
Doenças Cardiovasculares	10
Doenças Gastrointestinais	5
Nenhum	9

Fonte: elaboração própria

Quadro 3- 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

No quadro 3, 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

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; MOZAFFARI et al., 2019; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019), que relaciona os episódios de exacerbação com o estresse, ansiedade e depressão. Além disso, 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.

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.

CONCLUSÕES

Pela revisão, foram encontradas fortes evidências científicas da associação entre LPO e GT, 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.

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. Independentemente do tipo de associação que possa ser feita, causal, casual, de concorrência, coexistência, de comorbidade este estudo mostra pela revisão 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.

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.

REFERÊNCIAS

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. **Chemistry and Biology**, v. 21, n. 3, p. 319–329, 2014.

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.

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.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- DIDONA, D. et al. Therapeutic strategies for oral lichen planus: State of the art and new insights. **Frontiers in Medicine**, v. 9, n. II, 2022.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

KATS, L. et al. Oral lichen planus and thyroid gland diseases: possible associations. **BMC oral health**, v. 19, n. 1, p. 169, 2019.

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.

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.

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.

MERHY, R. et al. Pediatric lichen planus: a systematic review of 985 published cases. **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 4, p. 416–421, 2022.

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.

MITRAN, M. I. et al. Reactive Carbonyl Species as Potential Pro-Oxidant Factors Involved in Lichen Planus Pathogenesis. **Metabolites**, v. 9, n. 10, 2019.

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.

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.

MOZAFFARI, H. R. et al. **Evaluation of serum and salivary interferon- γ levels in patients with oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis of case-control studies** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2019.

MUTAFCHIEVA, M. Z. et al. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. **Folia medica**, v. 60, n. 4, p. 528–535, 2018.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

SHAVIT, E.; KLIEB, H.; SHEAR, N. H. **Oral lichen planus: A novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know**F1000Research, 2020.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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

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

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.

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.

WANG, J.; VAN DER WAAL, I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 20, n. 2, p. e199–e204, 2015.

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.

WU, P. et al. **Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis Mediators of Inflammation** Hindawi Limited, , 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32089646/>>. Acesso em: 19 out. 2020

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.

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.