

Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira Mares

Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças
Tireoideana: Revisão Integrativa

Brasília
2022

Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira Mares

Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças
Tireoideana: Revisão Integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Profa. Dra. Nilce Santos de Melo

Brasília
2022

A Deus, Senhor da minha vida e dono dos meus dias.

AGRADECIMENTOS

É, aqui chegamos. Nota-se, pela conjugação do verbo, que não foi sozinha que alcancei este degrau da minha trajetória acadêmica. São muitos para agradecer, mas preciso começar agradecendo ao meu Deus, que é minha âncora, meu porto seguro, meu refúgio, amigo fiel, e a quem dedico minha vida. No livro de Romanos, capítulo 11 e verso 36 diz que “Dele, por meio Dele e para Ele são todas as coisas”, e este trabalho não poderia ser diferente. Obrigada por tanto, meu Deus!

Aos meus pais, por não medirem esforços para me apoiarem, vocês são sinônimos de força e ousadia. Enfrentamos tanto juntos, e não é que deu certo? Prometo honrá-los enquanto houver fôlego de vida em mim. Às minhas irmãs amadas, Fernanda e Giovanna, vocês duas acreditaram em mim quando nem eu conseguia mais fazer isso. Aos meus cunhados e sobrinhos, por fazerem tanto por mim. Essa vitória é nossa! Amo vocês incondicionalmente.

Aos meus familiares, pelo amparo de sempre.

Ao Daniel, meu namorado, por ser um lar para mim. Obrigada pelo apoio, incentivo diário, e por ser uma inspiração. Amo-te.

Aos meus sogros, Lucinéia e Kléber, por acreditarem no meu propósito e por oferecerem o melhor para que eu tivesse mais tempo e disposição para estudar. Devo muito a vocês.

Aos meus amigos, de perto e de longe. Aos da Bahia, por constantemente me darem ânimo, lembrando-me da minha essência, e pelas várias mensagens de carinho e de saudades,

fazendo-me sentir especial quando me sentia só. Aos de Brasília, por terem se tornado uma família, especialmente Artur, Louise, João, Nayara e minha dupla, Isla, que suportou esse longo processo comigo com paciência, ensinando-me todos os dias. Sou muito afortunada em tê-los.

À minha orientadora, Profa. Dra. Nilce Santos de Melo, que desde o 4º semestre acreditou em mim, dando-me a oportunidade na Iniciação Científica, que floresceu neste trabalho, além de ser uma fonte constante de inspiração com sua bela trajetória na Odontologia. Obrigada por tanto, professora.

Aos professores do curso, colegas de turma, funcionários do HUB, FS e aos pacientes a mim confiados, por construírem isso comigo.

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para que isso tudo fosse possível. Vocês têm toda minha gratidão.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que tivesse o dom de profecia, **e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência**, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, **e não tivesse amor, nada seria**”.

Apóstolo Paulo

MARES, Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira. Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças Tireoideana: Revisão Integrativa 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica mucocutânea de etiologia desconhecida, mas considerado por alguns como uma doença imunomediada. Uma vez que o LPO é considerado por alguns como uma doença imunomediada, é razoável supor que pode estar associada a outra doença imunomediada, incluindo doenças da Tireóide (DT). Dessa forma, este estudo buscou responder a seguinte questão: o Líquen Plano Oral é uma comorbidade das doenças tireoidianas? Para a construção da pesquisa, foram seguidos os passos da revisão integrativa, usando as bases de dados Pubmed, Scopus e Lilacs. A busca foi realizada por um pesquisador (JM) em julho de 2021. Os critérios de inclusão para análise de dados foram: estudos experimentais, ensaios clínicos, e revisões sistemáticas ou não, publicados em Inglês, Português, Espanhol ou Francês, que tivessem como foco responder a pergunta norteadora deste estudo, sendo excluídos relatos de caso e carta ao editor, além dos que não apresentavam dados, ou que tratassem de outros temas (embora tivesse os descritores no texto). Outros cinco estudos complementares considerados importantes para a fundamentação teórica foram encontrados com pesquisa manual. Inicialmente, 271 artigos foram encontrados, dos quais 17 foram selecionados. Após a leitura completa dos artigos, cinco foram direcionados à análise de dados, nove serviram para a fundamentação teórica da pesquisa e três excluídos. A leitura dos estudos que foram eleitos para análise de dados seguiu o

protocolo de leitura da análise textual discursiva para a categorização dos dados. Da análise dos estudos selecionados, emergiram 4 temas integrativos, sendo eles: 1) eventos imunológicos, 2) relações com medicamentos, 3) expressões de proteínas em análises histopatológicas e 4) hipotireoidismo. Dos estudos selecionados para a análise de dados, 80% concordam que LPO e DT são comorbidades.

ABSTRACT

MARES, Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira. Occurrence of Oral Lichen Planus in Patients with Thyroid Diseases: Integrative Review 2022. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Oral Lichen Planus (OLP) is a chronic mucocutaneous inflammatory disease of unknown etiology, but considered by some to be an immune-mediated disease. Since OLP is considered by some to be an immune-mediated disease, it is reasonable to assume that it may be associated with another immune-mediated disease, including thyroid disease (TD). Thus, this study sought to answer the following question: is oral lichen planus a comorbidity for thyroid diseases? For the construction of the research, the five stages of the integrative review were followed, using the Pubmed, Scopus and Lilacs databases. The search was carried out by a researcher (JM) in July 2021. The inclusion criteria for data analysis were: experimental studies, clinical trials, and systematic or non-systematic reviews, published in English, Portuguese, Spanish or French, which had as focus is to answer the guiding question of this study, excluding case reports and letters to the editor, in addition to those that did not present data, or that dealt with other topics (although there were descriptors in the text). Another five complementary studies considered important for the theoretical foundation were found with manual research. Initially, 271 articles were found, of which 17 studies were selected. After reading the articles in full, five were directed to data analysis, nine were used for the theoretical foundation of the research and three were excluded. The reading of the studies that were chosen for data analysis followed the reading protocol of the discursive textual analysis for the categorization of the data. From the analysis of the selected

studies, 4 integrative themes emerged: 1) immunological events, 2) relationships with drugs, 3) protein expressions in histopathological analyzes and 4) hypothyroidism. Of those selected studies for data analysis, 80% agree that OLP and TD are comorbidities.

INTRODUÇÃO	26
METODOLOGIA	27
REVISÃO INTEGRATIVA	27
BASE DE DADOS E DESCRITORES	27
CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
SELEÇÃO DE ESTUDOS	28
CARACTERÍSTICAS DE ESTUDOS SELECIONADOS	28
SELECIONADOS PARA REVISÃO DE LITERATURA	28
SELECIONADOS PARA ANÁLISE DE DADOS	29
REVISÃO DE LITERATURA E RESULTADOS	29
CATEGORIAS TEMÁTICAS	32
1) EVENTOS IMUNOLÓGICOS	34
2) RELAÇÕES COM MEDICAMENTOS	36
3) EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS EM ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS	36
4) HIPOTIROIDISMO	37
DISCUSSÃO	38
CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46
APÊNDICES	49
ANEXOS	55

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

MARES, Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira; DE MELO, Nilce Santos. Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças Tireoideana: Revisão Integrativa

Apresentado sob as normas de publicação do Revista *International Journal of Dentistry*.

FOLHA DE TÍTULO

Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças Tiroideanas: Revisão Integrativa

Occurrence of Oral Lichen Planus in Patients with Thyroid Diseases: Integrative Review

Julianna Lavígnia de Sousa Oliveira Mares¹
Nilce Santos de Melo²

¹ Aluna de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professor Titular de Estomatologia da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Profa. Dra. Nilce Santos de Melo
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 - Asa Norte - Brasília - DF

RESUMO

Ocorrência de Líquen Plano Oral em pacientes com Doenças Tireoideana: Revisão Integrativa

Resumo

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica mucocutânea de etiologia desconhecida, mas considerado por alguns como sendo imunomediado. Uma vez que o LPO é considerado por alguns como uma doença imunomediada, é razoável supor que pode estar associada a outra doença imunomediada, incluindo doenças da Tireóide (DT). Dessa forma, este estudo buscou responder a seguinte questão: o Líquen Plano Oral é uma comorbidade das doenças tireoidianas? Para a construção da pesquisa, foram seguidos os passos da revisão integrativa, usando as bases de dados Pubmed, Scopus e Lilacs. A busca foi realizada por um pesquisador (JM) em julho de 2021. Os critérios de inclusão para análise de dados foram: estudos experimentais, ensaios clínicos, e revisões sistemáticas ou não, publicados em Inglês, Português, Espanhol ou Francês, que tivessem como foco responder a pergunta norteadora deste estudo, sendo excluídos relatos de caso e carta ao editor, além dos que não apresentavam dados, ou que tratassem de outros temas (embora tivesse os descritores no texto). Outros cinco estudos complementares considerados importantes para a fundamentação teórica foram encontrados com pesquisa manual. Inicialmente, 271 artigos foram encontrados, dos quais 17 foram selecionados. Após a leitura completa dos artigos, cinco foram direcionados à análise de dados, nove serviram para a fundamentação teórica da pesquisa e três excluídos. A leitura dos estudos que foram eleitos para análise de dados seguiu o protocolo de leitura da análise

textual discursiva para a categorização dos dados. Da análise dos estudos selecionados, emergiram 4 temas integrativos, sendo eles: 1) eventos imunológicos, 2) relações com medicamentos, 3) expressões de proteínas em análises histopatológicas e 4) Hipotireoidismo. Dos estudos selecionados para a análise de dados, 80% concordam que LPO e DT são comorbidades.

Palavras-chave

Tireoidite de Hashimoto, Hipotireoidismo, Hipertireoidismo, Doença da Tireóide, Líquen Plano Oral, comorbidade.

Relevância Clínica

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica que, embora de baixa prevalência, pode ser uma fonte de sofrimento nos pacientes por ela afetados. Recentemente foi associada a outras doenças de ordem sistêmica, e entre elas, às doenças da Tireóide. Se confirmada essa associação, é aberto um novo caminho para o dentista: suspeitar e encaminhar o paciente para o endocrinologista, o que, além de encurtar a jornada diagnóstica, seria uma oportunidade para a atuação como uma via de mão-dupla para dentistas e endocrinologistas.

ABSTRACT

Occurrence of Oral Lichen Planus in Patients with Thyroid Diseases: Integrative Review

Abstract

Oral Lichen Planus (OLP) is a chronic mucocutaneous inflammatory disease of unknown etiology, but considered by some to be an immune-mediated disease. Since OLP is considered by some to be an immune-mediated disease, it is reasonable to assume that it may be associated with another immune-mediated disease, including thyroid disease (TD). Thus, this study sought to answer the following question: is oral lichen planus a comorbidity for thyroid diseases? For the construction of the research, the five stages of the integrative review were followed, using the Pubmed, Scopus and Lilacs databases. The search was carried out by a researcher (JM) in July 2021. The inclusion criteria for data analysis were: experimental studies, clinical trials, and systematic or non-systematic reviews, published in English, Portuguese, Spanish or French, which had as focus is to answer the guiding question of this study, excluding case reports and letters to the editor, in addition to those that did not present data, or that dealt with other topics (although there were descriptors in the text). Another five complementary studies considered important for the theoretical foundation were found with manual research. Initially, 271 articles were found, of which 17 studies were selected. After reading the articles in full, five were directed to data analysis, nine were used for the theoretical foundation of the research and three were excluded. The reading of the studies that were chosen for data analysis followed the reading protocol of the discursive textual

analysis for the categorization of the data. From the analysis of the selected studies, 4 integrative themes emerged: 1) immunological events, 2) relationships with drugs, 3) protein expressions in histopathological analyzes and 4) hypothyroidism. Of those selected studies for data analysis, 80% agree that OLP and TD are comorbidities.

Keywords

Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid disease, oral lichen planus, comorbidity.

INTRODUÇÃO

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica mucocutânea de etiologia incerta, mas com envolvimento do componente imune. O LPO afeta entre 0,5% e 2,2% da população; a proporção de homens para mulheres é de 1: 2,5. Pessoas na faixa etária de 30 a 60 anos são as mais afetadas (1).

Clinicamente, o LPO pode apresentar seis tipos: papular, reticular, em placa, atrófica, erosiva e bolhosa. A mucosa bucal, língua e gengiva são os locais mais afetados, sendo as lesões reticulares as mais comuns (2). Para o diagnóstico do LPO, é mandatória a investigação clínica e histopatológica, combinadas (3). Uma vez que o LPO é considerado por alguns como uma doença imunomediada, é razoável supor que pode estar associada a outra doença imunomediada, incluindo doenças da Tireóide (DT).

A prevalência de DT em pacientes com LPO varia 6,2 a 15,3% em comparação com uma prevalência mais baixa de 1,6-8% nos grupos de controle com *odds ratio* (OR) variando entre 1,47 e 3,01. Uma investigação mais recente relatou uma prevalência de 72,4% entre pacientes com LPO e 49,4% em pacientes do grupo controle (4).

A Tireóide é um órgão secretor de hormônios tireoidianos que controlam muitos aspectos do crescimento, desenvolvimento, regeneração e metabolismo (5). A desregulação imunológica está provavelmente associada a mecanismos mediados por células T e citocinas, mas mecanismos de autoimunidade humoral também foram sugeridos como etiopatogênicos das doenças da Tireóide (5).

Apesar desses dados, os presentes estudos experimentais contribuem, mas não sustentam a evidência científica entre essa relação, sobretudo, por diferenças

metodológicas. Dada essas diferenças, este trabalho busca responder, por meio da revisão integrativa da literatura, a seguinte questão: o Líquen Plano Oral é uma comorbidade para as doenças tireoidianas?

METODOLOGIA

REVISÃO INTEGRATIVA

Revisões integrativas são importantes ferramentas de pesquisas por permitirem a inclusão simultânea de estudos experimentais e não experimentais. Este tipo de trabalho pode combinar dados teóricos, literatura empírica, e além disso, incorpora uma ampla gama de propósitos: definir conceitos, revisar teorias, revisar evidências e analisá-las (6).

Nesta revisão integrativa, foram contempladas a definição da pergunta norteadora (identificação do problema), busca da literatura nas bases de dados (limitação das palavras-chave, definição das bases de dados e aplicação dos critérios de elegibilidade dos artigos), seguidos da avaliação, análise dos dados obtidos e apresentação sintetizada dos dados.

BASE DE DADOS E DESCRITORES

Para a busca, um integrante foi responsável por realizar as buscas (JM), enquanto a outra (NM), corrigia a pesquisa e avaliava os resultados obtidos. As bases de dados para a pesquisa foram PubMed, Scopus e Lilacs. Para realização das buscas, as seguintes palavras-chave foram combinadas: Oral lichen planus AND thyroid disease, Oral lichen planus AND hashimoto's thyroiditis, Oral lichen planus AND hypothyroidism e (oral lichen planus) AND (thyroid

disease OR Hashimoto's thyroiditis OR hypothyroidism OR hyperthyroidism). Os termos foram cruzados como descritores, palavras do título e do resumo. Essas palavras foram consideradas descritores do MeSH (Medical Subject Headings) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) - (Tabela 1 - Apêndices).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estudos experimentais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas ou não, publicados em Inglês, Português, Espanhol ou Francês, que tivessem como foco responder à pergunta norteadora deste estudo.

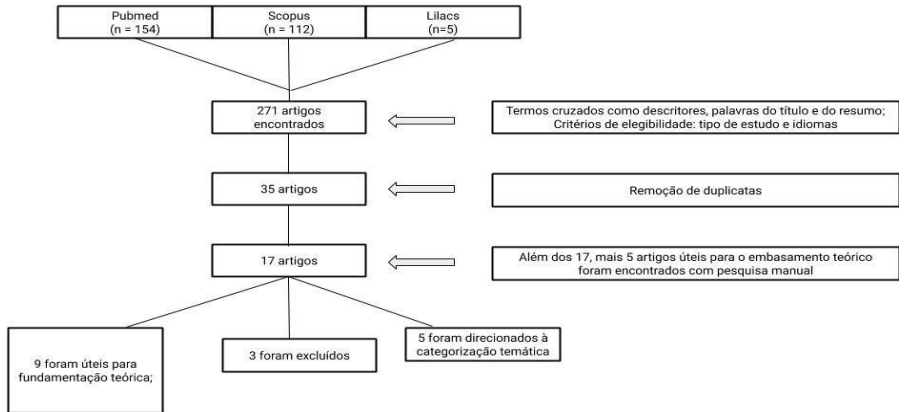
SELEÇÃO DE ESTUDOS

Foram encontrados 271 artigos e após a aplicação dos filtros para tipo de estudo, 35 artigos foram pré-selecionados. Após a remoção das duplicatas restaram 17 artigos, lidos na totalidade. Em sequência, os resumos foram avaliados, atentando-se para o tipo de estudo, pergunta norteadora/objetivo do estudo e metodologia utilizada.

CARACTERÍSTICAS DE ESTUDOS SELECIONADOS

Selecionados para revisão de literatura

Dos 17 estudos, nove foram selecionados para a fundamentação teórica do trabalho, como mostra o fluxograma abaixo.



Fluxograma 1. Busca na literatura. Fonte: Elaboração própria.

Selecionados para análise de dados

Dos oito restantes, cinco foram direcionados à análise de dados, dois foram eliminados por não estarem evidentes as metodologias usadas para a conclusão da pesquisa e/ou, terem perguntas norteadoras diferentes da deste trabalho. Um estudo, embora aparecesse o resumo, não tinha o trabalho completo publicado. Outros cinco estudos complementares considerados importantes para a fundamentação teórica foram encontrados com pesquisa manual. (Tabela 2 - Apêndices).

Cinco trabalhos foram selecionados para a análise de dados, que foi feita por meio de categorização temática. Desses, três eram estudos clínicos e/ou laboratoriais, um estudo era revisão de literatura, e o outro, revisão de literatura com metanálise (Tabela 3 - Apêndices).

REVISÃO DE LITERATURA E RESULTADOS

O Líquen Plano Oral é uma doença crônica inflamatória que atinge principalmente mulheres. Embora seja de baixa prevalência, pode causar incapacidades graves em indivíduos afetados. Apesar dos extensos esforços de pesquisa nas últimas décadas, os mecanismos responsáveis pela ativação do LPO não foram esclarecidos (7).

O diagnóstico de LPO geralmente é feito por exames clínicos e histopatológicos. No entanto, nas lesões clássicas (padrão reticular bilateral), é possível fazer um diagnóstico baseado apenas na aparência clínica (8). Embora de patogênese desconhecida, pesquisadores acreditam que eventos imunomodulados são responsáveis pela patogênese de LPO (7).

Em algumas populações, o LPO foi descrito em associação com doenças sistêmicas, como a Diabetes Mellitus e doenças da Tireóide. Descrita pela primeira vez em 1994, a relação entre LPO e doenças da Tireóide tem, atualmente, recebido muita atenção (9). Desde essa data, o LPO tem sido associado com distúrbios da glândula Tireóide, sem que tenha evidência científica fortemente estabelecida.

As diferentes metodologias usadas nos estudos têm dificultado a comparação, extrapolação e mesmo a confirmação da associação entre as duas entidades. Entre os autores que encontraram associação positiva entre LPO e DT estão Hirota *et al*, que encontraram um aumento no uso de medicamentos para Tireóide em pacientes com LPO (10).

Robledo-Sierra, 2018 (11) afirma que pacientes LPO positivos apresentaram altos níveis de hormônio estimulante da Tireóide e baixos níveis de Tiroxina livre, além de que o receptor do hormônio estimulante da Tireóide foi mais expresso nas lesões de LPO em pacientes com doença da Tireóide do que na mucosa bucal saudável. Em outro estudo, os níveis séricos de anticorpos tireoidianos estavam

aumentados em pacientes com LPO (12). Assim, parece existir evidência de que a doença da Tireóide, principalmente Hipotireoidismo, está envolvida na patogênese do LPO (13,14). Como os resultados dos estudos acima deixam dúvidas, seja por não deixarem clara a participação de um endocrinologista, seja por fazerem uso de dados que aparentemente não possuem relação direta com o mecanismo do LPO, seja pela ausência de forte evidência, torna-se necessário continuar estudando o tema.

A definição da associação entre LPO e DT abriria um novo papel para o dentista, que seria o de suspeitar e encaminhar o paciente para o endocrinologista. Sem dúvida esse caminho iria encurtar a jornada diagnóstica, já que o paciente visita o dentista mais vezes durante o tratamento odontológico. Seria uma janela de oportunidade. Já existem estudos nessa linha, considerando o dentista como o profissional que primeiramente iria suspeitar de DT (15). Assim, se confirmada a evidência de disfunção tireoidiana em pacientes recém-diagnosticados com Líquen Plano Bucal, seria oportuno que os endocrinologistas estivessem cientes.

Neste trabalho, dos 17 estudos, cinco foram direcionados à análise de dados. Destes, quatro encontraram a associação entre LPO e DT (Fluxograma 2).

Para apresentar os resultados usou-se a divisão em categorias temáticas. Para a construção dessas, seguiu-se o protocolo de leitura da Análise Textual Discursiva (16, 17) (Fluxograma 3). Essa técnica consistiu em:

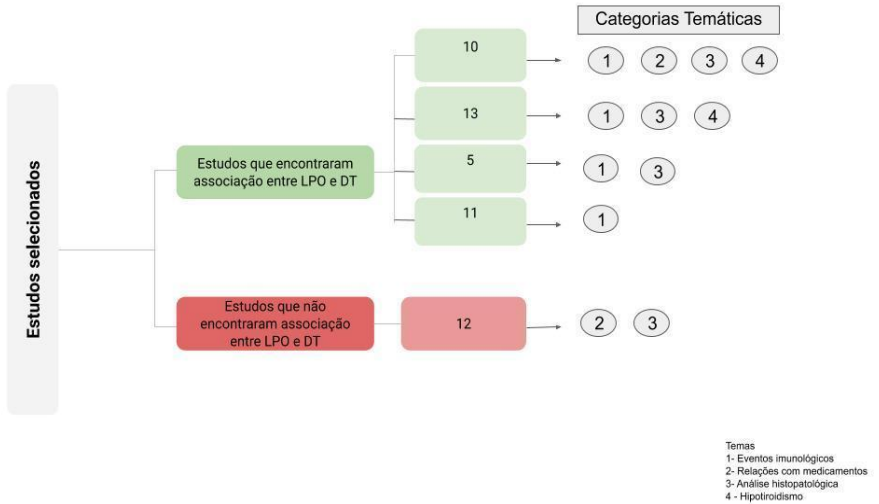
1. Desmontagem do texto: Os parágrafos eram lidos com a pergunta norteadora do estudo à frente. Desse modo, os textos foram fragmentados em temas. Cada tema recebeu um título e foi codificado com um número, tornando-se em unidades de análises.

2. Estabelecimento de relações: As unidades de análise foram combinadas e classificadas no sentido de compreender como esses elementos unitários poderiam ser unidos na formação de conjuntos maiores: as categorias. Daí, deu-se título às categorias.
3. Organização dos temas: Após a desconstrução do texto e da emergência das temáticas, fez-se uma síntese dos dados, levando à organização dos dados.

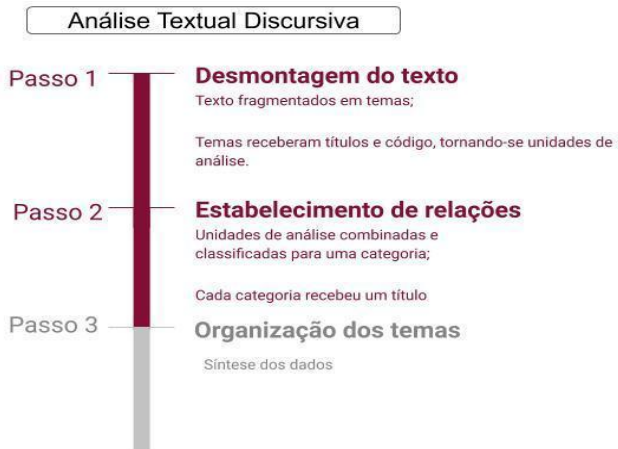
CATEGORIAS TEMÁTICAS

Os temas integrativos sobre a comorbidade entre LPO e DT são os 4 seguintes:

1) eventos imunológicos, 2) relações com medicamentos, 3) expressões de proteínas em análises histopatológicas e 4) Hipotireoidismo. (ver tabela 4 nos Apêndices). Eles serão comentados individualmente a seguir.



Fluxograma 2. Resultados da pesquisa. Fonte: Elaboração própria.



Fluxograma 3. Análise Textual Discursiva. Fonte: Elaboração própria.

1) Eventos imunológicos

Isolar uma parte de outras para entender determinado processo não é a melhor forma de se estudar, e sobre o LPO, Hasan *et al*, 2020 (18), disseram que não se deve considerá-la como uma entidade isolada, já que eventos imunológicos que afetam todo o funcionamento do organismo podem ser a chave da comorbidade entre DT's e LPO. Ou seja, a associação entre LPO e DT se dá também tendo a autoimunidade como pano de fundo.

A hipótese de mimetismo molecular mostra semelhanças estruturais entre antígenos microbianos e reações autoimunes humanas que podem transformar uma reação imunológica defensiva em uma reação autoimune (5). Esta suposição foi corroborada por uma metanálise onde se encontrou a associação entre LPO e doença da Tireóide com OR variando de 1,71 (IC de 95%: 0,98–2,99) a 4,16 (IC de 95%: 2,38–7,29), demonstrando uma diferença estatisticamente significativa na prevalência de doenças da Tireóide entre pacientes com LPO e controles. Este estudo mostrou também que pacientes com LPO eram significativamente mais propensos a ter doença da Tireóide do que os controles (OR 2,10, IC 95%: 1,47–3,01).

Outro estudo (11), após análise de exames de sangue dos anticorpos tireoidianos, destaca que, no geral, nenhuma associação foi encontrada entre os níveis de anticorpos antitireoidianos e LPO. No entanto, altos níveis de TSH (expressão do hormônio estimulador da Tireóide) e baixos

níveis de FT4 (Tiroxina livre) foram associados à presença de LPO, indicando uma maior prevalência de desordens tireoidianas, como o Hipotireoidismo, em pacientes com LPO. Neste estudo, embora com amostra pequena, viu-se que uma resposta autoimune específica do órgão semelhante pode ocorrer na mucosa oral, onde queratinócitos basais que expressam proteínas da Tireóide ou semelhantes à Tireóide tornam-se um alvo para células T citotóxicas, levando ao desenvolvimento de lesões de LPO.

Um outro trabalho (12), tentou avaliar não somente a relação entre LPO e DT, mas também o tipo/gravidade do LPO em pacientes portadores de doenças tireoidianas. Realizando análises bioquímicas de amostras de sangue colhidas, encontraram que a maioria dos pacientes com altos níveis de TPOAb (anticorpos anti-tireoperoxidase) apresentavam Líquen Plano Erosivo (LPOE), enquanto que no grupo controle, a maioria possuía Líquen Plano Não Erosivo (LPONE). Assim, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre a ocorrência de LPOE e TPOAb, indicando que a positividade de TPOAb está significativamente associada a uma chance aumentada de LPOE (OR = 4,02 em IC de 95%; 1,21–13,4; $p = 0,023$), bem como quando relacionado à IL-8 (Interleucina-8), pois uma diferença significativa também foi encontrada entre os grupos para o nível sérico de IL-8. Níveis aumentados de IL-8 foram

significativamente associados a uma chance aumentada de LPOE (OR = 1,276 em IC de 95%; 1,092-1,49; $p = 0,002$).

Desse modo, diante dos resultados obtidos, os autores acreditam que os anticorpos circulantes da Tireóide podem desencadear uma resposta autoimune na mucosa oral e causar o desenvolvimento de LPO. Essa resposta imune também pode ocorrer nos casos em que o LPO precede o início da disfunção tireoidiana.

2) Relações com medicamentos

Se comparados com os grupos controles, os pacientes com LPO são os que mais usam a Levotiroxina - uma forma sintética de tiroxina usada para tratar deficiência de hormônio da Tireóide. (11, 19).

Robledo Sierra *et al*, 2018 (11) encontraram uma forte associação entre LPO e o uso de Levotiroxina, destacando que, embora os desenhos dos estudos não possibilitam o estabelecimento de causalidade, é evidente que tanto uso de Levotiroxina quanto um conjunto de distúrbio da tireóide são importantes na etiologia do LPO em um subgrupo de pacientes.

3) Expressão de proteínas em análises histopatológicas

Análises de imunohistoquímica em lesões de LPO (11) mostraram coloração positiva para TSHR (receptor de TSH) na camada basal do epitélio em todo o grupo que tinha LPO e recebia suplementação de Levotiroxina, enquanto todas os cortes dos controles saudáveis eram negativos. Todas as lâminas desses dois grupos foram negativas para TG (Tireoglobulina) e TPO.

A análise qPCR demonstrou expressão significativamente maior de TSHR nos pacientes do que nos controles saudáveis ($p = 0,0008$). Isso sugere que alguns

mecanismos imunológicos ligados às doenças autoimunes da Tireóide desempenham um papel na etiologia do LPO.

Em contrapartida, Vehvilaine *et al*, 2020 (19), utilizando da mesma metodologia, encontraram que TSH e TSHR, tanto em nível de proteína quanto de gene, não eram, pelo menos comumente expressos em lesões de LPO. Contudo, citam que é possível que haja um subgrupo de pacientes de LPO com doença da Tireóide onde esses marcadores são expressos. Os autores encontraram como limitações do estudo um restrito número de amostras e falta de ensaios, o que pode justificar a divergência entre os resultados dos estudos.

Um outro grupo de pesquisa (20) aponta que as características histopatológicas de LPO e Tireoidite de Hashimoto (TH) indicam que a resposta imune mediada por células desempenha um papel importante em sua patogênese. Isso ocorre porque as características histológicas típicas do LPO e TH possuem semelhanças. A exemplo, a histologia do LPO inclui infiltrado subepitelial de linfócitos (principalmente linfócitos T), degeneração por liquefação de células epiteliais basais e hiperparaceratose e a TH é caracterizada por infiltração de linfócitos e fibrose tireoidiana. Estes autores encontraram que a expressão de CXCL10 (ligante 10 de quimiocina) na camada epitelial das lesões de LPO é significativamente maior do que em tecidos normais, e que a expressão de CXCL10 também está aumentada no soro e tecidos de pacientes com doenças autoimunes da Tireóide.

4) Hipotireoidismo

A patogênese da tireoidite de Hashimoto se assemelha à do LPO: células T autorreativas infiltram a Tireóide e causam a depleção dos tireócitos, resultando em uma produção prejudicada de hormônio da Tireóide. Em

alguns casos, o diagnóstico de doenças da Tireóide é complexo e os exames laboratoriais nem sempre estão alinhados com outros achados clínicos. Um estudo mostrou que mais pacientes no grupo LPO sem suplementação sistêmica apresentaram níveis de TSH acima da faixa normal e níveis de FT4 abaixo da faixa normal, em comparação com a população em geral. Isso apoia a noção de que pacientes com LPO, mas sem doença tireoidiana previamente diagnosticada, apresentam maior prevalência de Hipotireoidismo (11).

Wu *et al*, 2020 (20), citam que a coexistência de LPO e TH está relacionada à expressão de TG nos queratinócitos orais. Em resumo, a expressão de queratinócitos de TSHR e TG, que pode ser reconhecida e direcionada por TRAb (anticorpo inibidor da ligação de TSH) e TG em pacientes com TH, é a base para a ocorrência de LPO e TH. Um grupo que realizou metanálise incluiu para a análise dois trabalhos que abordavam especificamente o Hipotireoidismo. Os dados revelaram uma correlação entre LPO e hipotireoidismo (OR 1,83, IC 95%: 1,16–2,89), com heterogeneidade satisfatória ($I^2 = 0\%$, $<25\%$).

Diante das temáticas abordadas, a que mais sustenta uma explicação e relação entre LPO e DT é a primeira. Além de ser onde os autores mais concordam, a imunologia pode também afetar todos os outros temas abordados em algum nível. Assim, a ação de medicamentos, análises histopatológicas e a relação com o Hipotireoidismo são influenciadas por mecanismos imunológicos.

DISCUSSÃO

Essa revisão norteou-se perguntando se Líquen Plano Oral e Doenças Tireoideanas são comorbidades. De acordo

com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), comorbidade pode ser definida como a presença de doenças coexistentes ou adicionais com relação ao diagnóstico inicial ou com relação à doença índice. Nesse sentido, essa revisão buscou sintetizar os possíveis temas que podem ser o elo entre essas duas doenças.

Dos nove artigos que foram usados para o embasamento teórico, apenas dois (4,21) (22,2% dos artigos) dizem não ter encontrado relação entre LPO e DT. Dos cinco artigos selecionados para a categorização temática, apenas 1 (20%) (19) não encontrou uma associação entre LPO e DT. Mesmo assim, consideraram a possibilidade de se ter um subgrupo de pacientes de LPO com doença da Tireóide em que esses marcadores são expressos e poderiam, portanto, explicar, pelo menos em partes, a associação entre LPO e doença autoimune da Tireóide. Nesta abordagem, torna-se apropriado investigar a possível coexistência de LPO e endocrinopatias e o CD (cirurgião-dentista), frente a um caso de LPO, pode solicitar exames de triagem de doença tireoideana. Como as doenças crônicas estão em aumentando, provavelmente pelo envelhecimento populacional, e as associações entre lesões orais e doenças sistêmicas estão cada vez mais robustas, torna-se necessário que o CD auxilie no controle das doenças crônicas de forma mais incisiva.

Desde 1994, quando foi descrita pela primeira vez (9), esta associação não saiu da mera apresentação na literatura para uma prática de dentistas e médicos. Contudo, sabe-se que como a população está envelhecendo, uma atenção maior tem sido direcionada para os estudos de doenças crônicas por conta dos seus impactos na qualidade de vida das pessoas. Essa linha de pesquisa se estabelece como fundamental, já que encontra associações entre lesões orais

e doenças sistêmicas que podem auxiliar no controle destas doenças.

O LPO, uma doença crônica, pode causar incapacidades graves em indivíduos afetados (7) e ainda é considerado como potencialmente maligno. Apesar dos extensos esforços de pesquisa nas últimas décadas, os mecanismos responsáveis pela ativação do LPO não foram esclarecidos (7).

Li *et al*, 2017 (5), realizaram uma metanálise, e encontraram como principal conclusão uma correlação positiva e estatisticamente significativa entre LPO e doenças da Tireóide (OR 2,10, IC 95%: 1,47–3,01). Este resultado está em concordância com Amato *et al*, 2019 (17), que encontraram uma prevalência significativamente maior de doença tireoidiana, especificamente Hipotireoidismo, em pacientes com LPO (35,7%) em comparação com toda população estudada (3,9%).

Um outro estudo (13) confirmou que o LPO e doença tireoidiana são comorbidades e pacientes com LPO estavam em maior risco de apresentar doença mais grave da Tireóide e que pacientes com LPO sofrem de doença da Tireóide mais frequentemente do que a população em geral, particularmente de hipotireoidismo. Mas, apesar dos números, esta análise, por si só, não explica a totalidade dos casos onde o LP mostrou-se associado a doenças tireoidianas. Outras, que não as de ordem imunológicas, como o bócio, (13) foram também sugeridas como relacionadas ao LPO. Sobre isso, Garcia-Pola *et al*, 2016 (13) afirmam que os mecanismos imunológicos do bócio e do LPO são semelhantes: as células da Tireóide produzem interleucina-6, fator de necrose tumoral, fatores de crescimento e moléculas de adesão. Os mesmos tipos de células estão envolvidas na patogênese do LPO, o que poderia justificar essa associação.

Hirota *et al*, 2018 (10) encontraram um aumento no uso de medicamentos para Tireóide em pacientes com LPO. Robledo-Sierra *et al*, 2018 (11) afirmam que pacientes LPO positivos apresentaram altos níveis de Hormônio estimulante da Tireóide e baixos níveis de Tiroxina livre, além de que o receptor do hormônio estimulante da Tireóide foi mais expresso nas lesões de LPO em pacientes com doença da Tireóide do que na mucosa bucal saudável. Em outro estudo, os níveis séricos de anticorpos tireoidianos estavam aumentados em pacientes com LPO (12).

Outro ponto chave para o estabelecimento ou não desta associação é a etiologia do LPO. Wu *et al*, 2020 (20), concluíram que a patogênese pode estar relacionada a uma série de fatores imunológicos, ambientais, endócrinos e genéticos. Esses fatores podem, eventualmente, levar à ocorrência ou co-ocorrência de LPO e DT por meio de vários mecanismos que afetam o equilíbrio de hormônios tireoidianos.

Em um trabalho que avaliou a causalidade ou casualidade entre LPO e diversas doenças sistêmicas (22), entre elas, as doenças da glândula Tireóide (DGT), também revisão integrativa, observaram que há uma provável associação entre LPO e DGT; mas, elas ocorreram com diferentes DT (Hipotireoidismo, bócio, TH). Como parte ainda, deste estudo, foi realizado um estudo retrospectivo analisando-se 35 prontuários de pacientes entre 2011 e 2020 do Hospital Universitário de Brasília. Nesta seleção de casos, viu-se a ocorrência de Hipotireoidismo em 22,8% dos pacientes (oito dos 35 totais) com LPO, sendo que ao considerar as demais DT's observadas (2 tinham nódulos e 1 possuía carcinoma da Tireóide), além do Hipotireoidismo, esta porcentagem sobe para 31,4%. Destes, 9 pacientes faziam uso de Levotiroxina, e em relação à apresentação da lesão,

nove pacientes a apresentavam com sintomas, nas formas atróficas-erosivas, que incluem as variáveis atrófica, erosiva, bolhosa e tipos mistos, enquanto 2 pacientes apresentavam assintomática, nas formas de lesões não atróficas, que incluem o reticular na forma de pápula ou placa. Os autores concluíram que os pacientes com LPO são diagnosticados mais frequentemente com DT, principalmente o Hipotireoidismo. Além disso, os autores citados obtiveram resultados similares e complementares na revisão narrativa e na análise da casuística do serviço. As duas metodologias permitiram encontrar resultados semelhantes, como se vê no quadro abaixo:

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)

Em contrapartida, um outro estudo (19) que fez análises histológicas de tecidos com a presença LPO em comparação ao grupo controle (tecidos saudáveis) afirma que hormônios tireoideanos podem não estar comumente envolvidos no mecanismo patogênico que poderia explicar a associação entre LPO e hipotireoidismo. Além desse, Kats *et al*, 2019 (4) em um estudo retrospectivo, não encontraram associações significativas entre a coexistência de LPO e DT ($p = 0.748$ (para $p > 0.05$), grupo LPO = 16.6% e controle 15.7%).

Embora haja estudos discordantes, em um percentual bem menor, esta revisão integrativa pode apontar que Líquen Plano Oral e Doenças Tireoidianas podem ser vistos como comorbidades, o que pode ser explicado, principalmente, por eventos imunológicos.

Como limitações da pesquisa há a falta de padronização na metodologia dos estudos, sobretudo no que diz respeito aos tipos de exames solicitados e divergências nos valores de referência. Além disso, percebeu-se também que, embora não seja explicado pelos autores, o uso da palavra “associação” nem sempre envolve a análise estatística nos estudos, e nem mesmo exploram a causalidade. O uso da palavra associação parece ser semântico, mais que estatístico. Outros limitantes foram: tamanhos das amostras, além da necessidade de integração entre endocrinologistas e dentistas para o desenho das pesquisas, já que algumas situações clínicas não são suportadas apenas pelo resultado dos exames e necessita uma interpretação que só a clínica endocrinológica pode dar, e, por fim, o pequeno número de estudos selecionados para essa pesquisa.

Sob uma perspectiva futura, os próximos estudos devem explorar os mecanismos moleculares entre LPO e DT

para que se tenha subsídios e evidência científica a fim de definir a associação entre as duas patologias. No entanto, a partir dos resultados dessa revisão, é possível alterar o protocolo clínico-terapêutico tanto do LPO quanto das doenças tireoidianas. Baseada na literatura atual, é pertinente, inclusive, seguindo um novo algoritmo terapêutico para diagnóstico e encaminhamento dos casos de LPO (anexo 1) (22), para que pacientes com LPO sejam submetidos aos exames laboratoriais da Tireóide. Conforme sugere Porto *et al*, 2021 (22), os exames que devem ser solicitados são TSH; T3 total e livre e T4 livre; Anticorpos Antiperoxidase (Anti-TPO); Anticorpos Antitireoglobulina (Anti-TG); e Anticorpos Anti-receptores de TSH (TRAb).

Além disso, no tratamento do LPO, deve ser inserido a avaliação periodontal concomitantemente, pois foi visto na literatura, como resultado da revisão realizada por Porto *et al*, 2021 (22), que as bactérias presentes na cavidade oral podem ter um papel importante no desencadeamento e na progressão do LPO.

Há, também, uma tendência no desenvolvimento do uso de Inteligência Artificial para diagnóstico de lesões bucais. Pinho, 2022 (23), viu que o uso de algoritmos foi capaz de realizar uma distinção da expressão de citocinas inflamatórias e diferenciar o LPO de outras lesões da mucosa. Com este desenvolvimento, o diagnóstico ocorreria de forma mais rápida, e assim, o tratamento poderia começar previamente, embora essa ainda seja uma realidade distante.

Tais ações oferecerão uma visão mais holística aos pacientes, afinal, como elucida Hasan *et al*, 2019 (18), o LPO não deve ser visto como uma doença isolada, devendo-se tomar o máximo de cuidado para rastrear e tratar as manifestações sistêmicas associadas. Portanto, ainda de acordo com o autor, é essencial que o CD esteja ciente das

várias associações sistêmicas do Líquen Plano Oral e trabalhe em estreita ligação com os médicos para descartar os fatores predisponentes para as comorbidades associadas.

CONCLUSÃO

Consoante os resultados obtidos, assume-se que há uma associação entre LPO e DT. Na prática, isso pode significar que o LPO pode ser uma manifestação de doenças tireoidianas, ou que DT pode estar relacionado com a etiologia do LPO. Assim, considerando a literatura, essa associação, embora ainda com dúvidas, pode significar uma via de mão-dupla aos cirurgiões-dentistas e endocrinologistas, como uma janela de oportunidade. Nesta janela, o CD deve realizar a investigação sorológica para doença tireoidiana sempre que estiver com um caso de Líquen Plano Oral.

Como as doenças crônicas estão aumentando, provavelmente pelo envelhecimento populacional, encontrar associações entre lesões orais e doenças sistêmicas pode auxiliar no controle destas doenças.

REFERÊNCIAS

- 1 - Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova M, Zagorchev PI, Tomov GT. 2018. Oral Lichen Planus - Known and Unknown: a Review. *Folia medica*, 60(4), 528–535.
- 2 - Andreasen JO. 1968. Oral lichen planus. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 25(1), 31–42.
- 3 - Chitturi RT, Devy AS, Nirmal RM, Sunil PM. 2014. Oral Lichen Planus: A Review of Etiopathogenesis, Clinical, Histological and Treatment Aspects. *J Interdiscipl Med Dent Sci* 2:142.
- 4 - Kats L, Goldman Y, Kahn A, Goldman V, Gorsky M. 2019. Oral lichen planus and thyroid gland diseases: possible associations. *BMC oral health*, 19(1), 169.
- 5 - Li D, Li J, Li C, Chen Q, Hua H. 2017. The Association of Thyroid Disease and Oral Lichen Planus: A Literature Review and Meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 8, 310.
- 6 - Whittemore R, Knafk K. 2005. The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
- 7 - Payeras MR, Cherubini, Figueiredo MA, Salum, FG. 2013. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Archives of oral biology*, 58(9), 1057–1069. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.04.004>
- 8 - Mozaffari HR, Sharifi R, Hayati M, Imani MM, Lopez-Jornet P, Golshah A, Moradpoor H, Rezaei R, Sadeghi M. 2019. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. Mar;127(3):210-217.

- 9 - Kurgansky D, Burnett JW. 1994. Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. *Cutis*, 54(2), 108–110.
- 10 - Hirota SK., Moreno RA., dos Santos CH., Seo J, Migliari DA. 2011. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 16(6), e750–e756.
- 11 - Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Filipsson Nyström H, Eggertsen R, Larsson L, Dafar A, Warfvinge G, Mattsson U, Jontell M. 2018. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. *Oral diseases*, 24(6), 1001–1011. <https://doi.org/10.1111/odi.12850>
- 12 - Alikhani M, Ghalaiani P, Askariyan E, Khunsaraki ZA, Tavangar A, Naderi A. 2017. Association between the clinical severity of oral lichen planus and anti-TPO level in thyroid patients. *Brazilian oral research*, 31, e10. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0010>
- 13 - Garcia-Pola MJ, Llorente-Pendás S, Seoane-Romero JM, Berasaluce MJ, García-Martín JM. 2016. Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 232(2), 214–219. <https://doi.org/10.1159/000442438>
- 14 - Lo Muzio L, Santarelli A, Campisi G, Lacaíta M, Favia G. 2013. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. *Clin Oral Investig*. Jan;17(1):333-6. doi: 10.1007/s00784-012-0767-4.
- 15 - Arduino PG, Karimi D, Tirone F, Sciannameo V, Ricceri F, Cabras M, Gambino A, Conrotto D, Salzano S, Carbone M, Broccoletti R. 2017. Evidence of earlier thyroid dysfunction in newly diagnosed oral lichen planus patients: a hint for endocrinologists. *Endocr Connect*. Nov;6(8):726-730.
- 16 - Moraes, R. 2003. Uma tempestade de luz: a compreensão possibilitada pela análise textual discursiva.

- Ciência & Educação (Bauru), 9(2), 191-211.
<https://doi.org/10.1590/S1516-73132003000200004>
- 17 - Souza, MT, Silva MD, Carvalho R. 2010. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), 8(1), 102-106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- 18 - Hasan S., Ahmed S, Kiran R, Panigrahi R, Thachil JM, Saeed S. 2019. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. Journal of family medicine and primary care, 8(11), 3504–3517. https://doi.org/10.4103/jfmipc.jfmipc_749_19
- 19 - Vehviläinen M, Salem A, Asghar M, Salo T, Siponen M. 2020. No detection of TSH or TSHR in oral lichen planus lesions in patients with or without hypothyroidism. Acta.
- 20 - Wu P, Luo S, Zhou T, Wang, R, Qiu X, Yuan P, Yang Y, Han Q, Jiang L. 2020. Possible Mechanisms Involved in the Cooccurrence of Oral Lichen Planus and Hashimoto's Thyroiditis. Mediators of inflammation, 2020, 6309238. <https://doi.org/10.1155/2020/6309238>
- 21 - Lavaee, F, Majd, M. 2016. Evaluation of the Association between Oral Lichen Planus and Hypothyroidism: a Retrospective Comparative Study. Journal of dentistry (Shiraz, Iran), 17(1), 38–42.
- 22 - Porto SS. 2021. Líquen plano oral e doenças sistêmicas: associação casual ou causal?. 101 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Universidade de Brasília, Brasília.
- 23 - Pinho RFC. 2022. Inteligência artificial no processo de diagnóstico: utilização de software para comparação de imagens e perspectivas futuras. Tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo. de www.teses.usp.br

APÊNDICES

Tabela 1. Descritores da pesquisa nas bases de dados e número de estudos encontrados. Fonte: Elaboração própria.

Base	Palavra-chave	Nº de referências encontradas	Resumos avaliadas (filtro: tipo de estudo e idioma)	Selecionados
PUBMED	Oral lichen planus AND thyroid disease	42*	Total: 17 *Repetidos	Os 17 foram lidos, e desses, 5 foram para a categorização temática e outros 3 excluídos (seja porque não possuíam foco na pergunta norteadora ou por outros viés). Assim, 5 foram selecionados para a análise de dados 9 foram selecionados para fundamentação teórica.
	Oral lichen planus AND hashimoto's thyroiditis	19*		
	Oral lichen planus AND hypothyroidism	29*		
	Oral lichen planus AND hyperthyroidism	4*		
	(oral lichen planus) AND (thyroid disease OR Hashimoto's thyroiditis OR hypothyroidism OR hyperthyroidism)	60*		
SCOPUS	"Oral lichen planus" AND "thyroid disease"	31*	Total: 16 *Repetidos	Esses 16 estão dentro do 17 encontrados no PUBMED. Eram artigos repetidos.
	"Oral lichen planus" AND "hashimoto's thyroiditis"	8*		
	"Oral lichen planus" AND hypothyroidism	26*		

	"Oral lichen planus" AND hyperthyroidism	4*		
	"Oral lichen planus" AND "thyroid disease" OR "Hashimoto's thyroiditis" OR hypothyroidism OR hyperthyroidism	43*		
LILACS	Oral lichen planus AND thyroid disease	2*	Total: 5 *Repetidos	Esses 5 resultados estão dentro dos 17 encontrados no PUBMED. Eram artigos repetidos.
	Oral lichen planus AND hashimoto's thyroiditis	0		
	Oral lichen planus AND hypothyroidism	1*		
	Oral lichen planus AND hyperthyroidism	0		
	Oral lichen planus AND thyroid disease OR Hashimoto's thyroiditis OR hypothyroidism OR hyperthyroidism	2*		

Tabela 2. Estudos incluídos para a revisão de literatura encontrados por pesquisa manual.

Fonte: Elaboração própria.

1 Payeras, M. R., Cherubini, K., Figueiredo, M. A., & Salum, F. G. (2013). Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. <i>Archives of oral biology</i> , 58(9), 1057–1069. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.04.004
2 -Kurgansky, D., & Burnett, J. W. (1994). Widespread lichen planus in association with Turner's syndrome and multiple endocrinopathies. <i>Cutis</i> , 54(2), 108–110.
3 - Hirota, S. K., Moreno, R. A., dos Santos, C. H., Seo, J., & Migliari, D. A. (2011). Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. <i>Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal</i> , 16(6), e750–e756. https://doi.org/10.4317/medoral.17095
4 - Garcia-Pola, M. J., Llorente-Pendás, S., Seoane-Romero, J. M., Berasaluce, M. J., & García-Martín, J. M. (2016). Thyroid Disease and Oral Lichen Planus as Comorbidity: A Prospective Case-Control Study. <i>Dermatology (Basel, Switzerland)</i> , 232(2), 214–219. https://doi.org/10.1159/000442438
5 - Hasan, S., Ahmed, S., Kiran, R., Panigrahi, R., Thachil, J. M., & Saeed, S. (2019). Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health. <i>Journal of family medicine and primary care</i> , 8(11), 3504–3517. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_749_19

Tabela 3. Características dos estudos selecionados para a revisão integrativa. (Selecionados para a revisão estão marcados com *. Já os excluídos estão com "", enquanto os sem marcação foram úteis para fundamentação teórica). Fonte: Elaboração própria.

Ano	País	Autor	Sujeitos de pesquisa	Tipo de estudo	Principal conclusão
2019	Israel	Kats <i>et al.</i>	Pacientes com LPO x controle (que foram pct sem LPO)	Observacional (Retrospectivo)	Não encontraram associações significativas entre a coexistência de OLP e TGD ou medicamentos relacionados.
2019	Colômbia	Amato <i>et al.</i>	Pacientes com LPO	Observacional (Retrospectivo)	Prevalência maior de DT em paciente com LPO em comparação com toda população estudada.

2018	China	Zhou <i>et al.</i>	Pacientes com LPO e reação liquenóide x controle (pacientes saudáveis ou com outras doenças)***	Observacional	Demonstrou que a LPO estava intimamente associada à TH e nódulo tireoidiano, mas não ao hipotireoidismo.
2016	Espanha	Garcia-Pola <i>et al.</i>	Pacientes com LPO x controle (paciente com patologias orais benignas)	Observacional (Prospectivo)	Paciente com LPO possuem DT mais frequentemente que a população em geral. Confirmou que LPO e DT são comorbidades.
2018	Suécia	Robledo Sierra <i>et al.</i> *	Pacientes com LPO sem DT x 2 grupos controles(ambos com DT, porém, grupo 1 tinha LPO e fazia terapia medicamentosa com LT4, enquanto que o grupo 2 eram pacientes sem LPO que também faziam terapia medicamentosa LT4)	Experimental (Clínico)	Pacientes com LPO apresentaram níveis anormais de TSH e FT 4, indicando a presença de hipotireoidismo subclínico ou não diagnosticado, em comparação à população geral. No entanto, o LPO não foi associado a níveis anormais de anticorpos antitireoidiano.
2016	Irã	Lavaee <i>et al.</i>	Pacientes com LPO x pacientes com patologias orais benignas *avaliou especificamente relação entre LPO e Hipotireoidismo	Observacional (Retrospectivo comparativo)	Não observou associação entre hipotireoidismo e LPO na população avaliada.
2017	China	Li <i>et al.</i> *	Artigos publicados sobre o tema até junho de 2016, incluindo estudos clínicos (caso-controle, transversais e de coorte, com ou sem grupo controle)	Revisão de Literatura e metanálise	Correlação positiva e estatisticamente significativa entre LPO e doenças da Tireóide .
2015	Suécia	Robledo Sierra <i>et a.l</i>	Pacientes com LPO e DT x pacientes diagnosticados com DT (e faziam uso de Levotiroxina)	Observacional	A doença da Tireóide foi mais prevalente em pacientes com LPO do que em indivíduos da população geral.
2012	Itália	Lo Muzio <i>et al.</i>	Pacientes com LPO e Tireoidite de Hashimoto	Observacional (Transversal)	Prevalência de DT em pacientes com LPO foram considerados mais elevados do que na população geral.

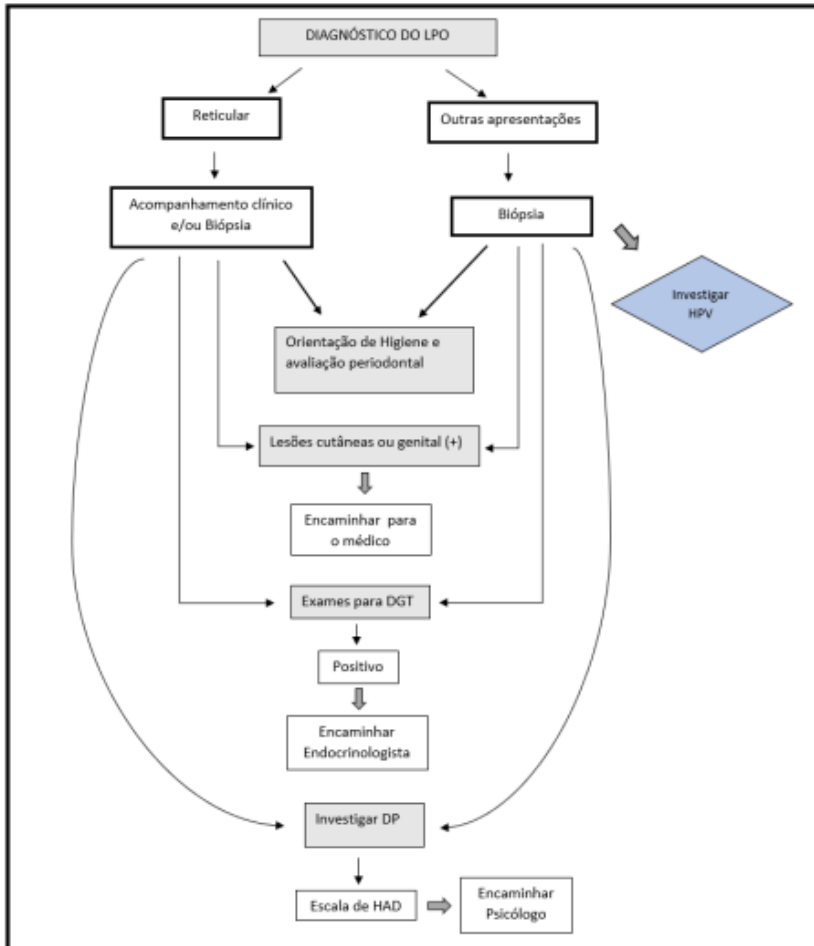
2017	Irã	Alikhani <i>et al.</i> *	Pacientes com LPO e DT, buscando se a expressão de anti-TPO afeta a severidade de LPO.	Experimental (Clínico)	O padrão erosivo de LPO é associado a resultados positivos de TPOAb em pacientes com doença da Tireóide. Isso pode ser clinicamente útil para permitir o diagnóstico de desordens ocultas da Tireóide.
2010	Finlândia	Siponne <i>et al.</i>	Pacientes com LPO x controle (pacientes sem LPO)	Observacional (Retrospectivo)	A doença da Tireóide, em particular, o hipotireoidismo, está associada ao LPO.
2020	China	Wu <i>et al.</i> *	Artigos que tratassem dos mecanismos entre LPO X DT (tiroidite de Hashimoto)	Revisão de literatura	Podem estar relacionados a uma série de fatores imunológicos, ambientais, endócrinos e genéticos. Esses fatores podem eventualmente levar à ocorrência ou coocorrência de LPO e TH
2020	Finlândia	Vehviläinen <i>et al.</i> *	Pacientes com LPO e TH x Pacientes com LPO sem TH	Experimental (Laboratorial)	TSH e TSHR podem não estar comumente envolvidos no mecanismo patogênico que poderia explicar a associação entre LPO e hipotireoidismo.
2020	China	Tang <i>et al.</i>	Paciente com LPO X Paciente saudável	Observacional (Transversal)	LPO está associado a uma alta probabilidade de desenvolver doenças da Tireóide, principalmente tiroidite de Hashimoto.
2017	Itália	Arduino <i>et al.</i>	Paciente com LPO x saudável	Observacional (Prospectivo)	Pacientes com DT foram associados a um aumento de quase 3 vezes nas chances de ter LPO
2011	-	Compilato <i>et al.</i> '''	Trabalho não disponível	-	Trabalho não disponível
2020	Brasil	Hirota <i>et al.</i> '''	Pacientes com DT	Clínico	Apenas um pequeno subconjunto de pacientes pode ter LPO relacionado ao hipotireoidismo, enquanto a maioria significativa não.

Tabela 4. Categorias temáticas da revisão integrativa. Fonte: Elaboração própria.

Tema	Estudo
Eventos imunológicos	5, 11, 12 e 20.
Medicamentos	11 e 19.
Expressão de proteínas em análise histopatológica	11, 19 e 20.
Hipotiroidismo	5, 11 e 20.

ANEXOS

Anexo 1. Figura do Algoritmo Terapêutico para diagnóstico e encaminhamentos dos casos de LPO. Fonte: Porto SS. 2021. Líquen plano oral e doenças sistêmicas: associação casual ou causal?. 101 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) — Universidade de Brasília, Brasília.



Anexo 2. Normas da revista.

O The Journal Of Dental Research preconiza que:

- Para revisões: Os manuscritos submetidos como revisões têm um limite estrito de 4.000 palavras (incluindo introdução, métodos resultados dos métodos, discussão e; excluindo resumos, agradecimentos, legendas de figuras e referências); um total de 6 figuras ou tabelas; até um máximo de 60 referências; e deve conter um resumo de 300 palavras. Manuscritos acima o limite de 4.000 palavras / 6 números ou tabela pode usar apêndices suplementares para outros apoios, informações que estariam disponíveis apenas online.

Limite as fontes usadas em qualquer figura a Times, Times New Roman, Arial, Frutiger e Sabon. Não é possível garantir a reprodução adequada de outras fontes.

Para outras informações sobre as normas da revista, acesso o link a seguir:
<http://www.iadr.org/Portals/69/docs/Publications/JDRInstructionstoAuthors.pdf>.