

SÍLVIO KENJI HIROTA

LÍQUEN PLANO ORAL: ETIOPATOGENIA.
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO E USO DE
MEDICAMENTOS

São Paulo

2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍLVIO KENJI HIROTA

LÍQUEN PLANO ORAL: ETIOPATOGENIA.
TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO E USO DE
MEDICAMENTOS

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de concentração: Diagnóstico Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Dante Antônio Migliari

São Paulo

2007

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Hirota, Sílvio Kenji

Líquen plano oral: etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos / Sílvio Kenji Hirota; orientador Dante Antônio Migliari. -- São Paulo, 2007.

76p. : fig., tab., graf.; 30 cm.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Líquen plano bucal - Transtornos da ansiedade 2. Líquen plano bucal - Depressão 3. Líquen plano bucal – Medicamento – Uso 4. Diagnóstico bucal

CDD 617.63
BLACK D62

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ___/___/_____

Assinatura:

E-mail: silviohirota@yahoo.com.br

FOLHA DE APROVAÇÃO

Hirota SK. Líquen plano oral: etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

São Paulo, ___/___/_____.

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

4) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

5) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho às pessoas que, para mim, possuem significado especial para mim e muito contribuíram para que pudesse alcançar os meus objetivos. Aos meus pais, **Hitoshi Hirota** e **Miyoko Hirota**, exemplos de vida, dedicação e humildade, sempre incentivando, apoiando e respeitando minhas escolhas para que pudesse seguir minha jornada e, sem os quais, nunca poderia ter trilhado este árduo caminho. Não tenho palavras para descrever o quanto sou muito grato a eles. À **Cristina Miyuki Okumoto Hirota**, minha esposa e companheira, grávida de nossa primeira filha, com amor, admiração e gratidão que por sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste trabalho. À minha filha **Isabela Midori Hirota**, que está preste a vir a este mundo e, com certeza, trará muita alegria. Que ansiedade! Aos meus tios **Paulo Tomiho Hirota** e **Yukie Hirota** e a minha prima **Michely Mika Hirota**, que muito fizeram por mim durante anos de convivência, as minhas sinceras estimas de gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os Professores, pós-graduandos, estagiários e monitores da Disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela amizade, companheirismo e convivência científica compartilhada. Agradecimento especial ao meu orientador, **Prof. Dr. Dante Antônio Migliari**, pelos ensinamentos, dedicação, companheirismo e, principalmente pela imensa colaboração para conclusão deste trabalho. À monitora **Karina Sachi Hidema Suzuki** pelo auxílio no atendimento e coleta de dados clínicos dos pacientes participantes deste trabalho. À secretária **Iracema Mascarenhas (Nina)**, pela amizade e pela ajuda na resolução de questões burocráticas da pós-graduação.

Meus sinceros agradecimentos à equipe do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA), Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IP – HCFMUSP), principalmente ao **Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno**, pela importante colaboração a este trabalho e pela permissão concedida de encaminhar pacientes participantes desta pesquisa ao GRUDA para avaliação dos transtornos emocionais por profissional psiquiatra. Ao **Dr. Carlos Henrique Rodrigues dos Santos**, médico pesquisador do GRUDA, pela avaliação psiquiátrica de pacientes participantes desta pesquisa e, à secretária **Eliane Soares do Nascimento**, que efetuou o agendamento desses pacientes.

Agradeço também a **Profa. Associada Clarice Gorenstein**, do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICBUSP) e, do Instituto de Psiquiatria (HCFMUSP), pelos esclarecimentos sobre as escalas de rastreamento de distúrbios emocionais utilizadas nesta pesquisa.

Ao estatístico **Alessandro Deana**, que realizou a análise estatística dos dados deste trabalho com muita competência e seriedade.

Hirota SK. Líquen plano oral: etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

RESUMO

Este estudo teve por objetivo investigar a associação transtornos de ansiedade e depressão e do uso de medicamentos com o líquen plano oral (LPO). O grupo de estudo compreendeu pacientes com diagnóstico clínico e histopatológico de LPO, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1978), com ou sem envolvimento cutâneo ou de outras mucosas. Um grupo controle composto por indivíduos sem lesão de líquen plano cutâneo e/ou mucoso, com perfil semelhante ao dos pacientes com LPO em relação ao sexo, idade e cor, foi incluído. Para avaliação de transtornos de ansiedade e depressão foram aplicadas duas escalas de auto-avaliação, respectivamente, o *Inventário de Ansiedade Traço-Estado* (IDATE-T) e a *Escala de Rastreamento Populacional para Depressão – Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES–D), ambas as escalas validadas internacionalmente. O uso diário de medicamentos foi analisado de acordo com os seguintes critérios: (1) classificação de medicamentos de acordo com o código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical – classificação pela OMS, versão 2007), (2) quantidade de medicamentos utilizados – monofarmácia: 1 medicamento, polifarmácia menor: 2 a 4 medicamentos, e polifarmácia maior: 5 ou mais medicamentos, e (3) uso de medicamentos com potencial de induzir reação liquenóide a drogas. Sessenta e três pacientes LPO (média de idade = 54,2 anos, relação mulher/homem 6:1) e 35 do grupo controle (média de idade = 53,3 anos, relação mulher/homem 4:1) compuseram a casuística de pacientes avaliados. Os resultados demonstraram que não houve diferenças estatisticamente significantes ($P > 0,05$) entre o grupo LPO e o grupo controle com relação aos transtornos de ansiedade e depressão e o uso de medicamentos. Em conclusão, transtornos de ansiedade e depressão e o uso de medicamentos parecem não constituir fatores diretos na etiopatogenia do LPO. Todavia, esses fatores devem ser considerados na avaliação geral do paciente LPO, principalmente em termos de tratamento da lesão oral.

Palavras-Chaves: 1. Líquen plano bucal - Transtornos da ansiedade 2. Líquen plano bucal – Depressão 3. Líquen plano bucal – Medicamento – Uso 4. Diagnóstico bucal

Hirota SK. Oral lichen planus: etiopathogenesis. Anxiety and depression disorders and use of drugs [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

ABSTRACT

This study was aimed at investigating the possible association of the anxiety and depression disorders and the use of drugs with the oral lichen planus (OLP). The study group included patients with clinical and histopathologic diagnosis of OLP, according World Health Organization criteria (WHO, 1978), with or without skin and others mucosal involvement. A control group composed of individuals without skin and/or mucosal lichen planus, with similar characteristics to the OLP patients in respect to the sex, age and skin color, was included. For evaluation of anxiety and depression disorders a two self-administered scale the *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-T) and the *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES–D) scales were applied, both internationally validated scales. The daily drug intake was analyzed according to the following criteria: (1) classification of drugs according the ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical – classification by OMS, 2007 version), (2) amount of drugs used – monopharmacy: 1 drug, minor polipharmacy: 2 a 4 drugs, e major polipharmacy: 5 or more drugs, and (3) use of drugs with potential to induce a lichenoid drug reaction. Sixty-three patients (mean age = 54.4 years, ratio female/male = 6:1) and 35 individuals of control group (mean age = 53.3 years, ratio female/male = 4:1) composed the sample of patients evaluated. The results showed that there were no statistically significant differences ($P > 0.05$) between the OLP group and the control group with respect to anxiety and depression and the use of drugs. In conclusion, anxiety and depression disorders and the use of drugs seem to play no direct role in the etiopathogenesis of OLP. However, these factors should be considered for general evaluation of OLP patients, mainly for therapeutic purposes.

Key-words: 1. Lichen Planus, Oral – Anxiety Disorders 2. Lichen Planus, Oral – Depression 3. Lichen Planus, Oral – Drug – Use 4. Diagnosis, Oral

LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1 – Relação de medicamentos que podem causar reação liquenóide.33

LISTA DE FIGURAS

- Figura 5.1 – Gráfico QQ-normal de ansiedade para (a) grupo LPO e (b) grupo controle.42
- Figura 5.2 – Gráfico QQ-normal de depressão para (a) grupo LPO e (b) grupo controle.44
- Figura 5.3 – Esquema comparativo dos principais medicamentos usados pelos pacientes LPO comparados ao grupo controle.47

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Relação mulheres/homens com LPO (63 casos) versus relação mulheres/homens do grupo ambulatorial (183 casos).	38
Tabela 5.2 – Grupos etários: pacientes com LPO (63 casos) versus pacientes do grupo ambulatorial (183 casos).	39
Tabela 5.3 – Relação de pacientes brancos e não-brancos com LPO (63 casos) versus relação de pacientes brancos e não-brancos do grupo ambulatorial (183 casos).	39
Tabela 5.4 – Transtornos emocionais (ansiedade e depressão) em pacientes LPO e controle – Ambulatório de Diagnóstico Bucal da FOUSP.	41
Tabela 5.5 – Análise descritiva para escala de ansiedade.....	42
Tabela 5.6 – Valor de p para o teste de normalidade de Shapiro-Wilk - ansiedade..	42
Tabela 5.7 – Análise descritiva para escala de depressão.	43
Tabela 5.8 – Valor de p para o teste de normalidade de Shapiro-Wilk – depressão.	43
Tabela 5.9 – Classificação de pacientes LPO e grupo controle de acordo com a quantidade de medicamentos usados.	46
Tabela 5.10 – Medicamentos com potencial de causar reação liquenóide a droga (RLD) x medicamentos sem casos relatados de causar RLD.	48

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AINS	antiinflamatórios não-esteroidais
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
DP	desvio padrão
ECA	enzima convertidora de angiotensina
EP	erro padrão
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
IC	intervalo de confiança
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger
LP	líquen plano
LPO	líquen plano oral
M/H	mulher/homem
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	periodic acid-Schiff
QQ	Quantil-Quantil
RC	razão de chance
RLC	reação liquenóide por contato
RLD	reação liquenóide a drogas
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Epidemiologia.....	17
2.2 Características clínicas do LPO.....	17
2.3 Características histopatológicas do LPO.....	18
2.4 Diagnóstico do LPO	19
2.5 Etiopatogenia e etiologia	20
2.6 Distúrbios emocionais	20
2.7 Fatores Medicamentosos	23
2.7.1 Interações medicamentosas.....	25
2.8 Malignização do LPO	26
3 PROPOSIÇÃO	27
4 CAUSÍSTICA E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS	37
6 DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS	57
ANEXOS	64

1 INTRODUÇÃO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida, e de envolvimento mucocutâneo. Lesões orais do LP (LPO) estão entre as doenças orais não infecciosas mais comuns em pacientes referidos a clínicas de diagnóstico oral, e ocorrem entre 0,1% e 4% da população em geral, acometendo geralmente adultos de meia idade com predileção para o sexo feminino; a relação homem/mulher é de 1:2 (KRAGELUND et al., 2003; SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988).

Clinicamente, as lesões de LPO são geralmente bilaterais e simétricas, afetando mais freqüentemente a mucosa jugal, língua e gengiva. O LPO é doença polimorfa podendo manifestar-se sob 4 formas clínicas: reticular, atrófica, erosiva e em placa. Forma **reticular** é o tipo predominante e definido pela presença de estrias (de Wickham) e/ou pápulas brancas em disposição linear, entrelaçada ou irradiada, ou, ainda, em formações circinadas isoladas. Essas formações reticulares constituem critérios exigidos para o diagnóstico clínico de LPO e, normalmente compõem parte importante dos aspectos das outras formas da doença, como a **atrófica**, **erosiva**, e em **placa**. Nestas formas, principalmente em suas áreas periféricas, deve-se atentar para a presença de estrias e/ou pápulas brancas. A forma **atrófica** consiste da associação de eritemas e formações reticulares entremeadas ou periféricas, a **erosiva** inclui as características da forma atrófica mais a presença de ulceração. A forma em **placa** é composta por placa ou mancha branca de superfície lisa ou rugosa, se assemelhando à leucoplasia oral.

A etiologia do LPO é desconhecida e tema de bastante controvérsia entre os autores. Virtualmente todos os tipos de doenças resultam de uma inter-relação do hospedeiro, estilo de vida e fatores ambientais e o LPO não é exceção. Muitos fatores etiopatogênicos têm sido aventados para explicar a origem dessa doença: uso de medicamentos, materiais dentários (restaurações metálicas), distúrbios emocionais, hábitos nocivos, hábitos alimentares, agentes infecciosos e predisposição genética (FIGUEIREDO et al., 2002; KRAGELUND et al., 2003; LAMEY et al., 1995; POTTS; HAMBURGUER; SCULLY, 1987; SCULLY et al., 1998; SEGURA-EGEA; BULLÓN-FERNÁNDEZ, 2004).

A associação do LPO com outras doenças também tem sido de constante interesse na etiopatogenia do LPO. Nestas associações incluem-se a colite ulcerativa, o vitiligo, as infecções bacterianas e virais, a esclerose múltipla, a hipertensão, o diabetes, e, mais recentemente, as hepatopatias crônicas (EISEN, 2002; GANDOLFO; CARROZZO, 2002; SCULLY et al., 1998, VAN DIS; PARKS, 1995).

Dependendo do fator etiopatogênico suspeito algumas lesões de LPO são referidas como *reações liquenóides a drogas* (quando se presume que sejam induzidas por drogas), ou *reações liquenóides por contato* (quando aparece em contato com materiais dentários restauradores), ou ainda como *lesões semelhantes a LP*, em pacientes com doença de enxerto versus hospedeiro. Nos casos em que a etiologia das lesões orais de LPO não puder ser determinada, estas são referidas como *líquen plano idiopático*. As manifestações orais de *reações liquenóides* associadas ao uso de drogas ou por contato ao amálgama, ou ainda associadas à doença de enxerto versus hospedeiro, apresentam padrão clínico e histopatológico semelhantes às lesões do LPO *idiopático*. Desta forma, o diagnóstico histopatológico

de reações liquenóides a drogas ou por contato é apenas referido como LPO (McCARTAN; McCREARY, 1997; SCULLY et al., 1998).

As reações liquenóides a drogas (RLD) correspondem a erupções conseqüentemente a medicamentos de uso sistêmico ou de uso local que apresentem absorção sistêmica. Os medicamentos que podem estar associadas ao desenvolvimento das RLD são os anti-hipertensivos, diuréticos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipoglicemiantes orais, antimaláricos, antiinflamatórios não-esteroidais e antibióticos. O critério diagnóstico para RLD permanece amplamente subjetivo. O método mais aceito para diagnóstico de RLD é a remissão da lesão quando há suspensão da droga utilizada pelo paciente e ressurgimento da lesão após retorno da administração da droga. Entretanto, este procedimento nem sempre é possível devido a necessidade específica daquele medicamento pelo paciente. As *reações liquenóides por contato* (RLC) resultam do contato direto das restaurações dentárias, principalmente amálgamas, com a mucosa oral (SCULLY et al., 1998). Para estes casos, o teste de sensibilidade cutânea com substâncias presentes na composição do material restaurador é importante no auxílio do diagnóstico de RLC. A substituição do material restaurador por outro não-metálico resulta, na maioria dos casos, no desaparecimento da lesão oral (THORNHILL et al., 2003).

Outros fatores estudados são o “stress emocional”, a depressão e a ansiedade, porém trabalhos existentes não têm mostrado conclusivamente uma estreita relação entre fatores emocionais e a presença de lesões de LPO (ALLEN et al., 1986; BERGDAHL et al., 1995; CHAUDHARY, 2004; MCCARTAN, 1995). Alguns estudos, entretanto, mostram que transtornos de ansiedade e depressão apresentam-se mais acentuados em pacientes com LPO do que o observado no grupo controle (VALLEJO et al., 2001). Sintomatologia no LPO também pode ser

resultante ou intensificada por condições de ansiedade e depressão (CHAUDHARY et al., 2004; HAMPF et al., 1987). Transtornos emocionais também podem ser ocasionados pela cancerofobia em pacientes que associam o LPO às lesões malignas, o que pode contribuir na sintomatologia ou agravamento das lesões LPO.

Em nosso ambulatório, o LPO é uma doença verificada com muita freqüência entre os pacientes que procuram atendimento clínico. Aspecto de relevante importância é a grande variedade de medicamentos utilizados pelos indivíduos com LPO para controlar as diversas doenças sistêmicas que necessitam do uso constante desses medicamentos. Além disso, transtornos emocionais, ocasionados por diversos fatores – problemas financeiros, trabalhistas, familiares, de saúde e morte em membros da família – também são freqüentemente observados em pacientes com LPO. Portanto, a contribuição deste presente estudo fundamenta-se na análise do envolvimento de transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos na etiopatogenia do LPO.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia

O LP é uma doença inflamatória mucocutânea crônica que freqüentemente envolve as mucosas da cavidade oral, mas outros sítios como a pele, mucosa genital, couro cabeludo e unhas também podem estar envolvidos (AL-HASHIMI et al., 2007). O LPO é uma doença que acomete 1 a 4% indivíduos da população geral, dependendo da amostra populacional estudada (LODI et al., 2005; SCULLY et al., 1998; SUGERMAN et al., 2000). A ocorrência do LPO é verificada geralmente em indivíduos de meia-idade, cor de pele branca, e mulheres, cuja relação mulher/homem é de 2:1 (EISEN, 2002; INGAFU et al., 2006; SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988; XUE et al., 2005). A ocorrência de LPO em crianças e adolescentes é rara (EISEN, 2002; SCULLY et al., 1998).

2.2 Características clínicas do LPO

Lesões de LPO apresentam aspectos clínicos morfológicos distintos e distribuição característica. Geralmente múltiplas, normalmente apresentam-se como estrias brancas (estrias de Wickham) distribuídas bilateralmente e de forma simétrica, ocorrendo mais freqüentemente em mucosa jugal (aproximadamente 90%

dos casos), língua (aproximadamente 30%) e gengiva (aproximadamente 13%), mas raramente em palato e semimucosanas labial (AL-HASHIMI et al., 2007; INGAFUO et al., 2006; SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988; XUE et al., 2005). O LPO é doença polimorfa e pode apresentar 4 formas clínicas distintas: reticular, atrófica, erosiva e em placa. Estas formas podem ser encontradas isoladamente ou em múltiplas combinações (AL-HASHIMI et al., 2007; MIGLIARI, 2004; SCULLY et al., 1998), sendo predominante a forma reticular da doença (AL-HASHIMI et al., 2007; MACHADO et al., 2004; SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988; XUE et al., 2005).

Sintomatologia nas lesões LPO normalmente depende da apresentação clínica e varia de leve desconforto a dor severa, sendo queixa freqüente a sensação de queimação ou ardência bucal (MACHADO et al., 2004; XUE et al., 2005). As lesões reticulares, na maioria dos casos, são assintomáticas, entretanto sintomas têm sido descritos em aproximadamente 15 a 35% dos pacientes com LPO (MACHADO et al., 2004; XUE et al., 2005). Em lesões erosivas e atróficas a prevalência de pacientes que apresentam sintomatologia é de aproximadamente 50% e 100%, respectivamente (MACHADO et al., 2004; XUE et al., 2005).

2.3 Características histopatológicas do LPO

Para o diagnóstico histopatológico do LPO os principais critérios utilizados são hiperqueratose ou hiperparaqueratose, alterações degenerativas das células basais, e infiltrado subepitelial em banda composto de linfócitos e histiócitos. Histologicamente, os principais achados do LPO são o denso infiltrado linfocitário

subepitelial disposto em banda, degeneração hidrópica da camada basal, presença de queratinócitos necróticos (corpos citóides ou de Civatte), hiperqueratose e acantose regular (MIGLIARI, 2004; SCULLY et al., 1998; SUGERMAN et al., 2000).

2.4 Diagnóstico do LPO

O diagnóstico do LPO é assunto controverso em vários estudos consultados e não há consenso referente à utilização dos critérios clínicos e histopatológicos (AL-HASHIMI et al., 2007; KRAGELUND et al., 2003; McCARTAN; McCREARY; HEALY, 2003; XUE et al., 2005). O uso unicamente do critério clínico tem sido adotado por alguns autores (KRAGELUND et al., 2003), no entanto, constituem objeto de crítica (McCARTAN; McCREARY; HEALY, 2003), considerando que outras doenças tais como leucoplasia, lupus eritematoso, e mesmo o carcinoma de células escamosas, podem ter aparência clínica similar à do LPO. O diagnóstico histopatológico é essencial (McCARTAN; McCREARY; HEALY, 2003; MIGLIARI, 2004), entretanto, nem sempre os achados histopatológicos são evidentes para caracterizar um diagnóstico conclusivo de LPO, uma vez que depende da atividade da doença e da área biopsiada. Com base nesses aspectos, o diagnóstico histopatológico pode ser caracterizado como conclusivo de LP, compatível com LP e não-LP (MIGLIARI, 2004) .

2.5 Etiopatogenia e etiologia

A etiopatogênese do LP é complexa, envolvendo interações entre fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, provavelmente de origem multifatorial, ocasionalmente causado por drogas (DEROSSÌ; CIARROCCA, 2005; KRAGELUND et al., 2003), materiais dentários (THORNHILL et al., 2003), infecção pelo vírus da hepatite C (FIGUEIREDO et al., 2002; LODI et al., 2004), ou associado a transtornos emocionais (HAMPF et al., 1987; KORAY et al., 2003; VALLEJO et al., 2001), freqüentemente idiopático e com uma imunopatogênese envolvendo células T em particular (BOISNIC et al., 1995; EVERSOLE, 1997; ZHAO et al., 2002).

2.6 Distúrbios emocionais

O envolvimento psicossomático na etiologia ou sintomatologia do LPO é alvo de controvérsias entre os vários estudos (ALLEN et al., 1986; BERGDAHL et al., 1995; CHAUDHARY, 2004; HAMPF et al., 1987; KORAY et al., 2003; McCARTAN, 1995; ROJO-MORENO et al., 1998; VALLEJO et al., 2001). A verdadeira relação entre os distúrbios emocionais e o LPO não é bem estabelecida, mas possibilidade é colocada como fator etiológico, exacerbação do quadro clínico da doença ou como fator decorrente secundariamente ao conhecimento sobre a existência do LPO por parte do paciente.

Diferentes testes psicométricos têm sido usados para analisar a saúde mental dos pacientes com LPO, podendo ser citadas o *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory* (ALLEN et al., 1986; KORAY et al., 2003; ROJO-MORENO et al., 1998), *Hamilton Anxiety Scale* (VALLEJO et al., 2001), *Catell Personality Questionnaire 16F* (McCARTAN, 1995; ROJO-MORENO et al., 1998), *Social Readjustment Rating Scale* (ALLEN et al., 1986), *Cornell Medical Index psychological questionnaire* (HAMPF et al., 1987), *Hassanyeh Rating of Anxiety-Depression-Vulnerability* (ROJO-MORENO et al., 1998), *Covi Anxiety Screen* (ROJO-MORENO et al., 1998), *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (VALLEJO et al., 2001), *Multiphasic Personality Inventory* (MMPI)-202 (IVANOVSKI et al., 2005), além de outros.

Em seu estudo que incluía 100 pacientes com LPO e 50 pacientes do grupo controle, Rojo-Moreno et al. (1998) encontrou níveis de ansiedade estatisticamente significante em indivíduos do primeiro grupo. E mulheres com LPO erosivo demonstraram maiores níveis de depressão que as do grupo controle. Apesar disso, os autores afirmaram não ser possível estabelecer que as alterações psicológicas constituem fator etiológico direto do LPO, nem que tais alterações fossem uma consequência das lesões de LPO. Para analisar os transtornos emocionais nos pacientes foram utilizados 3 questionários para avaliação da ansiedade: o Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (IDATE), que mede tanto a ansiedade-estado como a ansiedade-traço; questionário de ansiedade-depressão-vulnerabilidade de Hassanyeh; e o questionário de ansiedade de Covi. Para avaliação da depressão também foram utilizados 3 questionários: a escala de depressão de Beck; questionário de ansiedade-depressão-vulnerabilidade de Hassanyeh; Escala de depressão da Raskin.

Outros autores, como Chaudhary (2004), acreditam que fatores estressantes podem ser responsáveis pelo desencadeamento de várias reações imunes, as quais tem sido contribuinte para a patogênese do LPO. Neste estudo foram comparados 3 diferentes grupos: pacientes com LPO; controles negativos, que consistia de indivíduos aparentemente saudáveis; e controles positivos, composto por pacientes com síndrome de ardência bucal, dor facial atípica e síndrome da disfunção da dor miofacial. Para avaliação do estresse, ansiedade e depressão foram utilizados respectivamente, o Questionário de Saúde Geral – versão 28, e a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar. As alterações psicológicas foram significativamente maiores em pacientes com LPO e controle positivo comparativamente ao controle negativo (população geral). Diferenças estatísticas entre os pacientes com LPO e os controles positivos (nos quais os fatores psicológicos são a única etiologia) não foram constatados.

Além da ampla discussão sobre a influência dos distúrbios emocionais na etiologia do LPO, o estudo de Hampf et al. (1987), na qual foram avaliados 56 pacientes LPO e 44 não-LPO, demonstrou piora do aspecto clínico e do sintoma das lesões orais durante os períodos de estresse emocional em pacientes LPO. Teste psicológico – *Cornell Medical Index* – e avaliação psiquiátrica foram utilizados nos 2 grupos e verificou-se diferença estatisticamente significativa de distúrbios emocionais em pacientes LPO comparativamente ao grupo não-LPO. Entretanto, os autores ressaltaram que muitos dos pacientes não apresentavam sensação subjetiva de transtornos emocionais e, por esta razão, não estavam motivados para realizar a avaliação e o tratamento psiquiátrico.

Alterações fisiológicas que ocorrem durante períodos de estresse também tem sido propostas para comprovar a relação do LPO com distúrbios emocionais.

Exemplo dessa correlação pode ser observado no estudo de Koray et al. (2003), que correlacionaram níveis de cortisol salivar, distúrbios emocionais e LPO. O cortisol é um hormônio corticosteróide produzido pelo córtex adrenal e mudanças no padrão de secreção dessa substância foram observadas associadas à depressão e estresse psicológico. Para avaliação dos transtornos emocionais foi utilizado o Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger e constatou-se que os níveis de cortisol salivar e ansiedade traço-estado eram significativamente maiores nos pacientes com LPO comparativamente ao grupo controle. Baseado nos dados obtidos, os autores concluíram que o estresse está intimamente relacionado ao LPO e também sugeriram suporte psicológico aos pacientes associadas a tratamentos convencionais para LPO.

2.7 Fatores Medicamentosos

Erupções em pele e mucosas ocasionadas pelo uso de drogas ou medicamentos podem ser idênticas ao líquen plano e utiliza-se o termo “reação liquenóide a drogas” (RLD) para descrever esta reação. Características clínicas e histológicas da RLD assemelham-se ao líquen plano idiopático e, por este motivo, nem sempre é possível distinguir ambas as lesões. Entretanto, a identificação da droga envolvida na RLD requer a análise de vários fatores como exposição a várias drogas, interações medicamentosas, e variabilidade no período latente entre a ingestão da droga e aparecimento das erupções, dificultando o diagnóstico da doença (HALEVY; SHAI, 1993).

Reação liquenóide a drogas (RLD) foi inicialmente reconhecida como uma variante LP em 1929, quando foram observadas erupções liquenóides após o uso de medicamentos contendo arsênico para tratamento da sífilis (ALMEYDA; LEVANTINE, 1971). Entretanto, foi durante a Segunda Guerra Mundial em que foram observados múltiplos casos de RLD em militares da Aliança no Pacífico e sul europeu, que faziam uso de drogas antimaláricas profiláticas. Após o término das hostilidades cessaram os relatos de RLD (McCARTAN; MCCREARY, 1997).

Posteriormente, uma variedade de outras drogas têm sido associadas com a RLD em mucosas orais, apresentando características clínicas e histológicas semelhantes ao LPO idiopático. Além dos antimaláricos (CUTLER, 1980; McCARTAN; MCCREARY, 1997), outras drogas com potencial de induzir a RLD incluem os agentes anti-hipertensivos (FIRTH; READE, 1989; WIESENFELD; SCULLY; MACFADYEN, 1982), diuréticos (WEST; BERGER; LEBOIT, 1990), hipoglicemiantes orais (LAMEY et al., 1990), sais de ouro (PENNEYS; ACKERMAN; GOTTLIEB; 1974), penicilina (BLASBERG et al., 1984; SEEHAFER et al., 1981), antiinflamatórios não-esteroidais (HAMBURGER; POTTS, 1983; POTTS; HAMBURGER; SCULLY, 1987), metais pesados e uma variedade de drogas mistas (CHAU et al., 1984), ocasionalmente atuando sinergisticamente em terapia de múltiplas drogas (WIESENFELD; SCULLY; MACFADYEN, 1982).

Não há ainda nenhum teste específico para diagnóstico da RLD, entretanto, Thompson e Skaehill (1994) descreveram critérios que podem auxiliar no diagnóstico da RLD e incluem a análise das características histológicas em combinação com a história médica do paciente e/ou como resultado da remoção e re-introdução da droga. Apesar da resolução e recorrência da RLD com a remoção e re-exposição à droga seja provavelmente diagnóstica (SCULLY; EL-KOM, 1985), as lesões podem

persistir por longos períodos após a remoção do medicamento (CONKLIN; BLASBERG, 1987), o que torna esta prática inviável na maioria dos casos devido à necessidade desses medicamentos em específico pelos pacientes. A substituição do medicamento suspeito de causar RLD pode ser uma opção para análise da evolução do LPO, porém existe a possibilidade do próprio medicamento substituto induzir reações liquenóides, dificultando o diagnóstico (McCARTAN; MCCREARY, 1997).

2.7.1 Interações medicamentosas

As interações medicamentosas tem sido associadas a reações adversas a drogas e ocorre quando um determinado medicamento afeta a atividade de um outro medicamento e, conseqüentemente, os efeitos são aumentados, reduzidos ou produzem novo efeito (BJERRUM et al., 1998; KRAGELUND et al., 2003). Indivíduos que fazem uso de múltiplos medicamentos (polifarmácia) possuem maior risco de apresentarem reações adversas. Tratamento com 2 ou 3 medicamentos pode não ocasionar reações a drogas, entretanto, o risco aumenta significativamente quando excede 4 medicamentos (BJERRUM et al., 1998; KRAGELUND et al., 2003).

2.8 Malignização do líquen plano oral

Vários estudos (EISEN, 2002; MATTSSON; JONTELL; HOLMSTRUP, 2002; RODSTROM et al., 2004; van der MEIJ; SCHEPMAN; van der WAAL, 2003) têm relatado potencial de desenvolvimento de lesões malignas em pacientes com LPO, predominantemente nas formas atrófica e erosiva da doença. A taxa de transformação maligna do LPO varia de 0 a 2% (EISEN, 2002; MATTSSON; JONTELL; HOLMSTRUP, 2002; van der MEIJ; SCHEPMAN; van der WAAL, 2003), entretanto, o potencial de malignização do LPO tem sido alvo de controvérsias (KRUTCHKOFF; EISENBERG, 1985) em decorrência da variabilidade do critério diagnóstico utilizado em várias pesquisas. Acredita-se que alguns relatos de transformação maligna de LPO não eram de fato LPO, mas lesões displásicas com características liquenóides. Métodos diagnósticos adequados poderiam identificar as displasias liquenóides – associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer (MATTSSON; JONTELL; HOLMSTRUP, 2002) – e diferenciá-las do LPO sem presença de displasia. Apesar disso, a tendência é considerar pacientes LPO com maior risco de desenvolver carcinoma de células escamosas do que indivíduos sem lesão LPO e, recomenda-se acompanhamento ambulatorial dos pacientes por tempo indefinido (EISEN, 2002; MATTSSON; JONTELL; HOLMSTRUP, 2002; RODSTROM et al., 2004; van der MEIJ; SCHEPMAN; van der WAAL, 2003).

3 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho teve por objetivo investigar transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos como fatores etiopatogênicos associados ao LPO. Esses mesmos fatores foram investigados em grupo controle composto por indivíduos, sem LP cutâneo e/ou mucoso, com perfil semelhante ao dos pacientes LPO, referente a sexo, idade e cor.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

O grupo de estudo compreendeu pacientes com LPO que compareceram ao ambulatório de Diagnóstico Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), no período compreendido entre 2005 e 2007, com lesões orais características ou sugestivas de LP.

4.2 Grupo controle

Foi composto por indivíduos sem lesão de LP ou de doenças auto-imunes, com perfil semelhante ao dos pacientes com LPO em relação ao sexo, idade e cor, que procuraram tratamento odontológico em nosso ambulatório.

4.3 Grupo ambulatorial

Foi composto por indivíduos que procuraram nosso ambulatório para tratamento dentário, sem lesão de LP ou de doenças auto-imunes, e selecionados

ao acaso, em semanas alternadas. Informações de sexo, idade e cor foram coletadas e, posteriormente analisadas para verificar se havia diferenças estatisticamente significantes entre o perfil de pacientes LPO com o de indivíduos que normalmente procuraram nosso ambulatório para tratamento odontológico.

4.4 Ética

Pacientes com LPO foram atendidos em conformidade com os procedimentos de rotina do ambulatório de Diagnóstico Bucal, que incluíam avaliação clínica, diagnóstico e tratamento das lesões orais. Pacientes com LPO e do grupo controle receberam informações detalhadas e de forma compreensível sobre a natureza do projeto de pesquisa do qual foram envolvidos. O consentimento por escrito para participação no estudo e para permissão do uso dos dados foi solicitado de cada paciente (Anexo A e B). Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (Anexo C).

4.5 Método

Pacientes com LPO foram avaliados na consulta inicial por dois examinadores com suficiente experiência em diagnóstico bucal. A padronização do exame foi obtida mediante a aplicação de protocolo clínico (Anexo D). Os dados coletados dos

pacientes incluíram sexo, idade e cor da pele, sinais e sintomas das lesões orais, tempo de duração da doença, sítios de envolvimento, presença de lesões cutâneas, e em outras mucosas, doenças sistêmicas, posologia e frequência de uso de medicações sistêmicas e tópicas (colutórios orais), distúrbios emocionais (ansiedade e depressão), e hábitos nocivos (consumo de álcool e tabaco).

4.5.1 Procedimento de diagnóstico do LPO

Clinicamente, lesões foram definidas pela presença de estrias e/ou pápulas esbranquiçadas isoladas ou associadas a outras formas do LPO (erosivo, atrófico ou placa) (SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988). Após caracterização das lesões, pacientes foram investigados quanto à presença de candidose superposta às lesões por meio de citologia esfoliativa coradas com PAS (periodic acid-Schiff), antes da realização da biópsia. Se positivo para *Candida ssp*, o paciente era tratado com antimicótico por duas semanas e o exame citológico repetido. Biópsia incisional foi adotada em todos os pacientes para análise histopatológica da lesão oral. Característica histopatológica foi baseada principalmente pela presença de infiltrado inflamatório linfocitário subepitelial disposto em banda e degeneração hidrópica da camada basal (KRAMER et al., 1978; THORN et al., 1988; XUE et al., 2005). Os exames citológicos e histopatológicos foram realizados no Serviço de Patologia Cirúrgica, Disciplina de Patologia Bucal-FOUSP.

4.5.2 Critério de diagnóstico LPO e exclusão de dados

Foram incluídos pacientes com dados clínicos e histopatológicos característicos ou sugestivos (compatível com) de LPO, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde (KRAMER et al., 1978). Dados de pacientes com lesões LPO estritamente em contato com restaurações de amálgama, caracterizadas como *reações liquenóides de contato*, foram excluídos.

4.5.3 Escalas psicométricas – avaliação de transtornos de ansiedade e depressão

A avaliação de transtornos de ansiedade e depressão consistiu na aplicação de duas escalas de auto-avaliação (preenchidas pelos próprios pacientes), uma para ansiedade e outra para depressão, ambas validadas internacionalmente. A escala “Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE-T)”, desenvolvido por Spielberger, Gorsuch e Lushene (1970) e traduzido e adaptado para o Brasil por Biaggio (BIAGGIO; NATALÍCIO, 1979 – Anexo E) foi utilizada para avaliação da ansiedade. Esta escala contém 20 perguntas às quais o paciente atribui valores que podem variar de 1 a 4, que correspondem à intensidade do dado subjetivo avaliado pelo próprio paciente. A pontuação final de cada questionário preenchido pode variar entre 20 e 80 pontos. Valores de pontuação menor que 33 indicam nível de ansiedade baixo; entre 33 e 49 pontos, ansiedade moderada, e maior que 49 pontos, ansiedade elevada.

A outra escala denominada “Escala de Rastreamento Populacional para Depressão – *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* – CES-D” elaborada por Radloff (1977), com tradução e retrotradução por E. Doering (Anexo F) foi utilizada para triagem de pacientes com suspeita de depressão. As respostas a cada uma das questões são dadas segundo a frequência com que cada sintoma esteve presente na semana precedência à aplicação do instrumento: “raramente ou nunca” correspondente à pontuação zero; “durante pouco ou algum tempo” correspondente à pontuação 1; “ocasionalmente ou durante um tempo moderado” corresponde à pontuação 2; e “durante a maior parte do tempo ou todo o tempo” corresponde à pontuação 3. A pontuação pode, portanto, variar entre 0 e 60 (pontuação de 0 a 3 em cada um dos 20 itens).

4.5.4 Análise da relação LPO e medicamentos

Pacientes LPO e grupo controle foram investigados quanto ao uso diário de medicamento de uso sistêmico ou tópico de uso oral, registrando-se o tempo de uso de medicamentos. Os pacientes LPO foram questionados se a lesão oral surgiu antes ou após o uso do medicamento. Critérios de análise em ambos os grupos consistiu de: (1) classificação de medicamentos de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas – código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical – classificação pela OMS (WHO, 2007), (2) quantidade de medicamentos utilizados diariamente, classificando os pacientes como monofarmacia: 1 medicamento, polifarmacia menor:

2 a 4 medicamentos, e polifarmácia maior: 5 ou mais medicamentos, e (3) uso de medicação com potencial de induzir reação liquenóide a drogas (RLD) de acordo com os estudos de Bong, Lucke e Douglas (2002), Halevy e Shai (1993), Horiuchi e Katagiri (1996), Lamey et al. (1995), Lazarov et al. (2002), McCartan e McCreary (1997), Ramallal et al. (2002), Roger et al. (1994), Ruiz Villaverde et al. (2003), Scully et al. (1998), Scully e Bagan (2004), Stoebner et al. (2003) (Quadro 4.1).

Quadro 4.1 – Relação de medicamentos que podem causar reação liquenóide.

Medicamento	ATC-code	Medicamento	ATC-code
Ácido acetilsalicílico	B01A agentes antitrombóticos	Isoniazida	J04A Drogas para tratamento de tuberculose
AINS	M01A produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos, não esteroideais	Labetalol	C07A agentes beta – bloqueadores
Allopurinol	M04A preparações antigota	Levamisole	P02C agentes antinematóides
Amifenzol	N02B analgésicos e antipiréticos	Levomepromazina	N05A antipsicóticos
Antimaláricos	P01B antimaláricos	Lincomicina	J01F macrolídeos, lincosamidas e estreptogramins
Barbitúricos	N03A anti-epiléticos	Lorazepam	N05B ansiolíticos
Captopril	C09A inibidores de ECA, simples	Mepacrina	P01A agentes contra amebiose e outras doenças por protozoários
Carbamazepina	N03A anti-epiléticos	Mesalazina	A07D Antipropulsivos
Carbimazol	H03B preparações antitiroidianos	Metiformina	A10B drogas de uso oral que diminuem a glicose sanguínea
Carbonato de lítio	N05A antipsicóticos	Metildopa	C02A agentes antiadrenérgicos de atuação central

Continua

Continuação

Medicamento	ATC-code	Medicamento	ATC-code
Cetoconazol	D01A Antifúngicos para uso tópico	Metopromazina	N05A antipsicóticos
cinarizina	N07C preparações antivertigem	Metronidazol	J01X Antibacterianos
Clofibrato	C10A agente modificadores de lipídeos, simples	Nifedipina	C08C bloqueadores seletivos de canais de cálcio, com efeito principalmente vascular
Cloral hidrato	N05C hipnóticos e sedativos	Niridazol	P02B Antitrematodais
Cloroquina	P01B antimaláricos	Omeprazol	A02B drogas para úlcera péptica e doença do refluxo gastro-esofágico
Clorpromazina	N05A antipsicóticos	Ouro	M01C agentes anti-reumáticos específicos
Clorpropamida	A10B drogas de uso oral que diminuem a glicose sanguínea	Oxprenolol	C07A agentes beta – bloqueadores
Colchicina	M04A preparações antigota	Para-aminosalicilato	J04A Drogas para tratamento de tuberculose
Contraceptivos orais	G03A contraceptivos hormonais para uso sistêmico	Penicilamina	M01C agentes anti-reumáticos específicos
Dapsona	J04B Drogas para tratamento de leproso	Penicilina	J01C antibacterianos beta-lactâmicos, penicilinas
Diazoxida	V03A Todos os outros produtos terapêuticos	Piritinol	N06B Psicoestimulantes
Dipiridamol	B01A agentes antitrombóticos	Piroxicam	M01A produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos, não estroídais
Diuréticos tiazidas	C03A diuréticos de baixa ação, tiazídicos	Practolol	C07A agentes beta – bloqueadores
Enalapril	C09A inibidores de ECA, simples	Prazosin	C02C agentes antiadrenérgicos de atuação periférica
Estreptomicina	J01G antibacteriano aminoglicosídeo	Procainamida	C01B Antiarrítmicos

Continua

Conclusão

Medicamento	ATC-code	Medicamento	ATC-code
Etambutol	J04A Drogas para tratamento de tuberculose	Propiltiouracil	H03B preparações anti-tireóide
Etionamida	J04A Drogas para tratamento de tuberculose	Propranolol	C07A agentes beta – bloqueadores
Fenilbutazona	M01A produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos, não esteroídais	Protionamida	J04A Drogas para tratamento de tuberculose
Fenindiona	B01A agentes antitrombóticos	Quinidina	C01B Antiarrítmicos
Fenitoína	N03A antiepiléticos	Quinina	P01B antimaláricos
Fenotiazina	R06A anti-histamínicos de uso sistêmico	Ranitidina	A02B drogas para úlcera péptica e doença do refluxo gastro-esofágico
Flunarizina	N07C preparações antivertigem	Rifampicina	J04A Drogas para tratamento de tuberculose
Fluorouracil	L01B Antimetabolitos	Sinvastatina	C10A agente modificadores de lipídeos, simples
Furosemida	C03C diuréticos de alta ação	Sulfasalazina	A07E agentes anti-inflamatórios intestinais
Guanoclor	C02C agentes antiadrenérgicos de atuação periférica	Sulfonamida	C03C diuréticos de alta ação
Hidroxicloroquina	P01B antimaláricos	Tetraciclina	J01A Tetraciclina
Hidroxiuréia	L01X agentes anti-neoplásicos	Tocainida	C01B Antiarrítmicos
Inibidores de ECA	C09A inibidores de ECA, simples	Tolbutamida	A10B drogas de uso oral que diminuem a glicose sanguínea
Inibidores de proteases	J05A antivirais de atuação direta	Tripolidina	R06A anti-histamínicos de uso sistêmico
Interferon-alfa	L03A citocinas e imunomoduladores	Vacina BCG	L03A citocinas e imunomoduladores

Medicamentos com potencial de induzir reação liquenóide a drogas (RLD) de acordo com os estudos de Bong, Lucke e Douglas (2002), Halevy e Shai (1993), Horiuchi e Katagiri (1996), Lamey et al. (1995), Lazarov et al. (2002), McCartan e McCreary (1997), Ramallal et al. (2002), Roger et al. (1994), Ruiz Villaverde et al. (2003), Scully et al. (1998), Scully e Bagan (2004), Stoeber et al. (2003)

4.4.5 Análise estatística

Análise estatística de dados obtidos em pacientes com LPO versus indivíduos do grupo controle referentes ao uso de medicamentos foi realizada pelo teste do Qui-quadrado e razão de chance (RC); de transtorno de ansiedade pelo teste de Mann-Whitney e transtorno de depressão pelo “t” teste. Nível de significância estatística foi estabelecido para $P \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais dos pacientes

5.1.1 Grupo LPO e grupo controle

Sessenta e três pacientes – 54 mulheres (85,7%) e 9 homens (14,3%); relação M/H 6:1 – com diagnóstico conclusivo ou sugestivo de LPO, foram incluídos nesse estudo. A média de idade dos pacientes foi 54,2 anos (variação 27–95 anos); 43 eram brancos (68,3%) e 20 não-brancos (31,7%); o tempo médio de duração do LPO foi 4,8 anos (variação 1 mês–33 anos). O grupo controle foi composto por trinta e cinco pacientes, 28 mulheres (80%) e 7 homens (20%); relação M/H 4:1, média idade 53,3 anos (variação 27–70 anos); 27 eram brancos (75%) e 8 não-brancos (22,9%).

5.1.2 Grupo LPO x grupo ambulatorial – análise comparativa referente a sexo, idade e cor

Dada a constatação de que a maioria dos pacientes com LPO era do sexo feminino, tinha mais de 45 anos e era predominantemente branca, foi realizado um estudo adicional no sentido de verificar se essas características estavam associadas

com o LPO ou se uma característica predominante de pacientes que normalmente procuram nosso ambulatório. Desse modo, realizou-se levantamento de dados referente ao perfil de pacientes que procuraram atendimento odontológico em nosso ambulatório. O processo de seleção de pacientes foi aleatório, realizado em semanas alternadas, tendo como critério único de exclusão a presença de lesões LPO ou de qualquer doença auto-imune. Cento e oitenta e três pacientes foram selecionados e subseqüentemente caracterizados como **grupo ambulatorial**. O perfil deste grupo mostrou que a presença do sexo feminino foi predominante (64,5%), enquanto indivíduos com idade acima de 45 anos representaram 53,6% e a cor branca totalizou 46,4%. A análise estatística comparativa entre o grupo LPO e o grupo ambulatorial mostrou que as características: sexo feminino, idade acima de 45 anos e cor branca foram estatisticamente associadas à doença LPO ($P < 0,05$). Estas características são sugestivas quanto ao perfil da população em geral mais freqüentemente acometida por LPO. Essas análises são mostradas nas Tabelas 5.1, 5.2 e 5.3.

Tabela 5.1 – Relação mulheres/homens com LPO (63 casos) versus relação mulheres/homens do grupo ambulatorial (183 casos)

Gênero	Grupos	
	LPO	Ambulatorial
Mulheres	54 (85,7%)	118 (64,5%)
Homens	9 (14,3%)	65 (35,5%)

significante: qui-quadrado: $P = 0,0015$; RC = 3,3; IC 95% (1,5-7,1)

Tabela 5.2 – Grupos etários: pacientes com LPO (63 casos) versus pacientes do grupo ambulatorial (183 casos)

Idade	Grupos	
	LPO	Ambulatorial
> 45 anos	50 (79,4%)	98 (53,6%)
≤ 45 anos	13 (20,6%)	85 (46,4%%)

significante: qui-quadrado: $P = 0,0003$; RC = 3,3; IC 95% (1,7-6,6)

Tabela 5.3 – Relação de pacientes brancos e não-brancos com LPO (63 casos) versus relação de pacientes brancos e não-brancos do grupo ambulatorial (183 casos)

Cor da pele	Grupos	
	LPO	Ambulatorial
Branco	43 (68,3%)	85 (46,4%%)
Não-branco	20 (31,7%)	98 (53,6%)

significante: qui-quadrado: $P = 0,0028$; RC = 2,5; IC 95% (1,4-4,5)

5.2 Avaliação de transtornos de ansiedade e depressão

5.2.1 Grupo LPO X grupo controle

No grupo LPO, dos 63 pacientes, 11 não concordaram em participar do estudo ou abandonaram o tratamento. Portanto, avaliação de transtorno emocional foi realizada em 52 indivíduos (43 mulheres e 9 homens, média de idade 52,3 anos). A aplicação do Inventário de Ansiedade Traço-Estado evidenciou nível elevado de

ansiedade em 23 pacientes (44,2%), moderado em 28 (53,9%) e baixo em 1 (1,9%). A comparação homens/mulheres, nível elevado de ansiedade foi verificado mais em mulheres (20/43; 46,5%) do que em homens (3/9; 33,3%), enquanto ansiedade moderada foi verificada mais em homens (6/9; 77,7%) do que em mulheres (28/52; 51,2%). Nível baixo de ansiedade foi encontrado apenas em 1 paciente (2,3%) do sexo feminino. Suspeita de depressão foi encontrada na maioria dos pacientes (33/52, 63,5%) em que foi aplicada a Escala de Rastreamento Populacional para Depressão. As mulheres (28/43; 65,1%) também apresentaram maior tendência a suspeita de depressão, comparativamente aos homens (5/9, 55,6%).

No grupo controle, dos 35 indivíduos, 28 (80,0%) eram mulheres e 7 (20,0%) homens. A aplicação do Inventário de Ansiedade Traço-Estado evidenciou nível elevado de ansiedade em 13 indivíduos (37,1%), moderado em 20 (57,1%) e baixo em 2 (5,7%). A comparação homens/mulheres, nível elevado de ansiedade foi verificado mais em homens (3/7; 42,9%) do que em mulheres (10/28; 35,7%), exatamente oposto ao que foi observado nos pacientes LPO. Entretanto, ansiedade moderada foi observada em igual frequência em ambos os sexos: mulheres 16/28 (57,1%); homens 4/7 (57,1%). Nível baixo de ansiedade foi encontrado apenas em 2 indivíduos (7,1%) do sexo feminino. Suspeita de depressão foi encontrada na maioria dos indivíduos do grupo controle (22/35, 62,9%). Os homens (5/7; 71,4%) apresentaram maior tendência a suspeita de depressão em relação às mulheres (16/28; 57,1%); dado este também oposto ao que foi observado em pacientes LPO. A análise da ansiedade e depressão não mostrou nenhuma diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre os grupos LPO e controle. Tabela 5.4 resume esses dados.

Tabela 5.4 – Transtornos emocionais (ansiedade e depressão) em pacientes LPO e controle – Ambulatório de Diagnóstico Bucal da FOUSP

	Grupo LPO			Grupo controle		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
	(n = 9)	(n = 43)	(n = 52)	(n = 7)	(n = 28)	(n = 35)
Ansiedade – IDATE-T*						
Alta (%)	3 (33,3)	20 (46,5)	23 (44,2)	3 (42,9)	10 (35,7)	13 (37,1)
Moderada (%)	6 (77,7)	22 (51,2)	28 (53,9)	4 (57,1)	16 (57,1)	20 (57,1)
Baixa (%)	-	1 (2,3)	1 (1,9)	-	2 (7,1)	2 (5,7)
Depressão– CES-D**						
Com suspeita (%)	5 (55,6)	28 (65,1)	33 (63,5)	5 (71,4)	16 (57,1)	21 (60,0)
Sem suspeita (%)	4 (44,4)	15 (33,9)	19 (36,5)	2 (28,6)	12 (42,9)	14 (40,0)

n = número de pacientes em que as escalas de ansiedade e depressão foram aplicadas.

*Inventário de Ansiedade Traço-Estado - IDATE-T (SPIELBERGER, GORSUCH E LUSHENE, 1970) versão traduzida e adaptada para o Brasil por Biaggio; Natalício, 1979.

** Escala de Rastreamento Populacional para Depressão - *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* - CES-D (RADLOFF,1977), com tradução e retrotradução por E. Doering.

Com relação ao **transtorno de ansiedade**, análise descritiva para a escala de ansiedade pode ser verificada na Tabela 5.5, na qual consta a pontuação mínima e pontuação máxima obtida na escala de ansiedade. Com auxílio do teste de **Shapiro-Wilk** (Tabela 5.6) e do gráfico **QQ-normal** (Figura 5.1), os grupos foram analisados quanto a sua normalidade. Pelo teste de Shapiro-Wilk, ao nível de significância de 5%, **há** indícios de que o **grupo LPO** tem distribuição Gaussiana e o grupo controle não a tem. No Figura 5.1 observa-se que os dados do grupo LPO se distribuem aleatoriamente ao redor da reta ajustada, enquanto os do controle são tendenciosos. Determinado a **não normalidade** dos dados, a aplicação do teste de **Mann-Whitney** mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com LPO e do grupo controle em relação à análise de transtorno de ansiedade ($P = 1,0$).

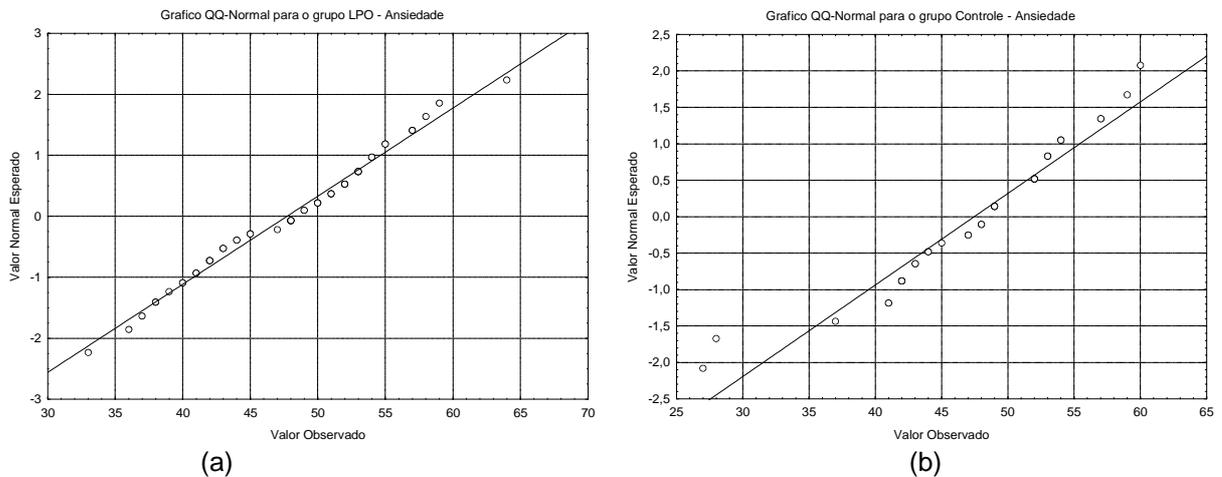
Tabela 5.5 – Análise descritiva para escala de Ansiedade

Grupo	Média	DP	N	EP	Mínimo	Máximo
LPO	47,71	6,71	52	0,93	33,00	64,00
Controle	47,5	7,4	35	1,3	27,0	60,0

DP = Desvio padrão; N = Número de pacientes; EP = Erro padrão

Tabela 5.6 – Valor de p para o teste de normalidade de Shapiro-Wilk - ansiedade

Grupo	P
LPO	0,72
Controle	0,044

**Figura 5.1** – Gráfico QQ-normal de ansiedade para (a) grupo LPO e (b) grupo controle

Com relação ao **transtorno de depressão**, análise descritiva para a escala de depressão pode ser verificada na Tabela 5.7, na qual consta a pontuação mínima e pontuação máxima obtida na escala de depressão. Com auxílio do teste de **Shapiro-Wilk** (Tabela 5.8) e do gráfico **QQ-normal** (Figura 5.2), os grupos foram analisados quanto a sua normalidade. Pelo teste de Shapiro-Wilk, ao nível de

significância de 5%, há indícios de que o **grupo LPO e grupo controle** tem distribuição Gaussiana. No Figura 5.2 observa-se que os dados do grupo LPO se distribuem aleatoriamente ao redor da reta ajustada. Determinado a **normalidade** dos dados, a aplicação do **teste t** mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dados dos pacientes com LPO e do grupo controle em relação a transtorno de depressão ($P = 0,33$).

Tabela 5.7 – Análise descritiva para escala de depressão

Grupo	Média	DP	N	EP	Mínimo	Máximo
LPO	18,8	9,1	52	1,3	0,0	36,0
Controle	19,7	10,7	35	1,8	1,0	42,0

DP = Desvio Padrão; N = Número de pacientes; EP = Erro Padrão

Tabela 5.8 – Valor de p para o teste de normalidade de Shapiro-Wilk - depressão

Grupo	P
LPO	0,32
Controle	0,45

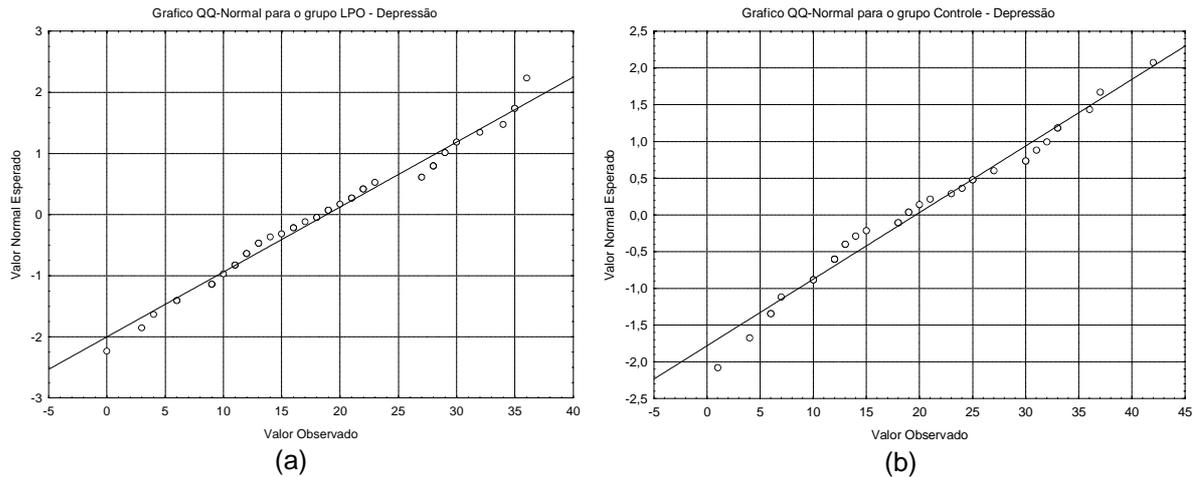


Figura 5.2 – Gráfico QQ-normal de depressão para (a) grupo LPO e (b) grupo controle.

5.3 Consumo de medicamentos em pacientes LPO e grupo controle

5.3.1 grupo LPO X grupo controle

No grupo LPO, a ingestão diária de medicamentos foi verificada em 51 pacientes, 42 mulheres (77,8%) e 9 homens (100%). A média de idade de pacientes não-medicados (48,3 anos) era menor do que a dos pacientes medicados (57,5 anos). Do total de pacientes LPO medicados constatou-se que apenas 41 indivíduos (32 mulheres e 9 homens, média de idade 57,5 anos) começaram o uso de medicamentos previamente ao aparecimento das lesões de LPO e, portanto, constituíram o grupo LPO para análise de associação das lesões orais com o uso de medicamentos. Dentre às mulheres que faziam uso de medicamentos previamente ao aparecimento das lesões LPO, 11 (34,4%) apresentavam

monofarmacia, 17 (53,1%) polifarmacia menor e 4 (12,5%) polifarmacia maior. Dentre os homens, 7 (77,8%) apresentaram monofarmacia e 2 (22,2%) polifarmacia maior. Nenhum paciente do sexo masculino apresentou polifarmacia menor. Entre os 41 pacientes que faziam uso de medicamentos previamente ao desenvolvimento de lesões de LPO nenhum deles relatou uso de medicação tópica oral diária.

No grupo controle, a ingestão diária de medicamentos foi verificada em 21 mulheres (75,0%) e em 3 homens (42,9%). A média de idade de pacientes não-medicadas (50,4 anos) era menor do que a dos pacientes medicados (54,7 anos). Dentre às mulheres que faziam uso de medicamentos, 12 (57,1%) apresentavam monofarmacia, 6 (28,6%) polifarmacia menor e 3 (14,3%) polifarmacia maior. Dentre os homens que faziam uso de medicamentos, 1 (33,3%) apresentava monofarmacia e 2 (66,7%) polifarmacia menor. Nenhum paciente do sexo masculino foi classificado como polifarmacia maior. Entre os 24 pacientes controle que faziam uso de medicamentos também nenhum relatou hábito de uso de medicação tópica oral diariamente. A análise comparativa entre pacientes LPO e do grupo controle em relação a monofarmacia, polifarmacia menor e polifarmacia maior não foi observada diferença estatisticamente significativa ($P > 0,05$). Tabela 5.9 resume esses dados.

Tabela 5.9 – Classificação de pacientes LPO e grupo controle de acordo com a quantidade de medicamentos usados

	Grupo LPO†			Grupo controle		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
	N = 9	n = 54	n = 63	n = 7	N = 28	n = 35
Monofarmacia (%)*	7 (77,8)	11 (20,4)	18 (28,6)	1 (14,3)	12 (42,9)	13 (37,1)
Polifarmacia menor (%)**	–	17 (31,5)	17 (27,0)	2 (28,6)	6 (21,4)	8 (22,9)
Polifarmacia maior (%)***	2 (22,2)	4 (7,4)	6 (9,5)	–	3 (10,7)	3 (8,6)
Nenhum (%)	–	22 (40,7)	22 (34,9)	4 (57,1)	7 (25,0)	11 (31,4)

n = número de pacientes

†considerados apenas os medicamentos iniciados antes do aparecimento do LPO

*não-significante: qui-quadrado: $P = 0,38$; RC = 0,7; IC 95% (0,2–1,8)

** não-significante: qui-quadrado $P = 0,65$; RC = 1,2; IC 95% (0,5–3,3)

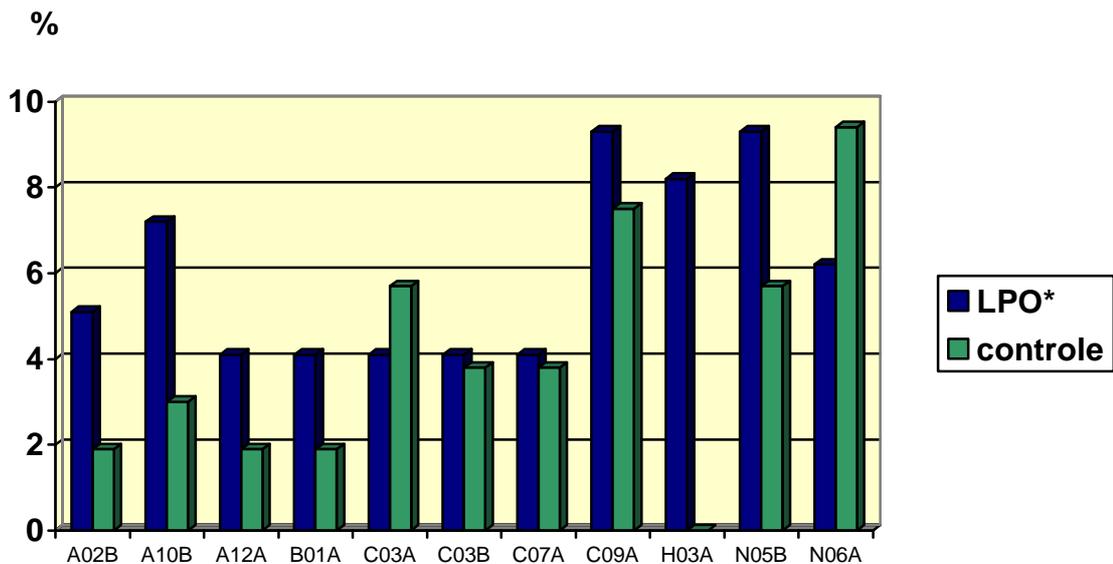
*** não-significante: qui-quadrado $P = 0,88$; RC = 1,1; IC 95% (0,3–4,8)

5.3.1.1 Medicamento mais utilizados pelos pacientes LPO e grupo controle

No grupo LPO, do total de medicamentos ($n = 97$) os mais utilizados pelos pacientes LPO foram os inibidores de ECA (9 medicamentos, 9,3%); ansiolíticos (9 medicamentos, 9,3%); drogas para reposição hormonal da tireóide (8 medicamentos, 8,2%); antidiabéticos de uso oral (7 medicamentos, 7,2%); antidepressivos (6 medicamentos, 6,2%); drogas antiúlcera do sistema gastroesofágico (5 medicamentos, 5,1%); cálcio, agentes anti-trombóticos, diuréticos tiazídicos e diuréticos não-tiazídicos (4 medicamentos cada, 4,1%). No grupo controle, do total de medicamentos ($n = 53$) os mais utilizados pelos pacientes do grupo controle foram os inibidores de ECA (5 medicamentos, 9,4%); anti-depressivos (5 medicamentos, 9,4%), diuréticos tiazídicos (4 medicamentos, 7,6%); anti-diabéticos de uso oral, anti-inflamatórios e anti-reumáticos não-esteroidais, anti-epiléticos e

ansiolíticos (3 medicamentos cada, 5,7%). Dados dos dois grupos são mostrados na Figura 5.3.

Figura 5.3 – Esquema comparativo dos principais medicamentos usados pelos pacientes LPO comparados ao grupo controle



%; porcentagem sobre o total de medicamentos utilizados (grupo LPO, n = 97; grupo controle, n = 53)

*considerados apenas os medicamentos iniciados antes do aparecimento do LPO

A02B – drogas para úlcera gástrica†, **A10B** – anti-diabéticos†, **A12A** – cálcio, **B01A** – agentes anti-trombóticos†, **C03A** – diuréticos tiazídicos†, **C03B** – diuréticos não-tiazídicos, **C07A** – beta-bloqueadores†, **C09A** – inibidores de ECA†, **H03A** – drogas para reposição hormonal da tireóide, **N05B** – ansiolíticos†, **N06A** – anti-depressivos.(†medicamentos com potencial de causar RLD)

5.3.1.2 Medicamento com potencial de causar RLD

No grupo LPO, com relação aos medicamentos com potencial de causar RLD utilizados pelos pacientes LPO, 61 de 97 medicamentos (62,9%) apresentavam potencial de causar RLD. Os homens usavam maior quantidade desses medicamentos (15 de 19 medicamentos, 79%) do que as mulheres (46 de 78

medicamentos, 59%). No grupo controle, com relação aos medicamentos com potencial de causar RLD utilizados pelos pacientes do grupo controle, 36 de 53 medicamentos (67,9%) apresentavam potencial de causar RLD. Ao contrário do que foi observado nos pacientes LPO, no grupo controle as mulheres usavam maior quantidade desses medicamentos (32 de 46 medicamentos, 69,6%) do que os homens (4 de 7 medicamentos, 57,1%). A análise estatística não mostrou diferença significativa em relação à quantidade de medicamentos com potencial de induzir RLD utilizada pelos dois grupos e entre os sexos ($P > 0,05$). Dados dos dois grupos são mostrados na Tabela 5.10.

Tabela 5.10 – Medicamentos com potencial de causar reação liquenóide a droga (RLD) x medicamentos sem potencial de causar RLD

		Grupo LPO†			Grupo controle		
		Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
		n = 19	n = 78	n = 97	n = 7	n = 46	n = 53
Medicamentos	COM	15 (79,0)	46 (59,0)	61 (62,9)	4 (57,1)	32 (69,6)	36 (67,9)
	potencial de causar RLD (%)						
Medicamentos	SEM	4 (21,0)	32 (41,0)	36 (37,1)	3 (42,9)	14 (30,4)	17 (32,1)
	potencial de causar RLD (%)						

n = número de medicamentos usados pelos pacientes

†considerados apenas os medicamentos iniciados antes do aparecimento do LPO

*não-significante: qui-quadrado $P = 0,66$; RC = 0,8; IC 95% (0,37–1,72)

Grupo LPO: homens/mulheres: não-significante: qui-quadrado: $P = 2,61$

Grupo Controle: homens/mulheres: não-significante: teste exato de Fischer: $P = 0,67$

6 DISCUSSÃO

A maioria dos estudos de LPO envolve a análise dos vários fatores etiopatogênicos do LPO. Aspectos imunopatogênicos da doença, principalmente relacionado ao mecanismo de apoptose de queratinócitos por ação de células T citotóxicas CD8⁺ tem sido amplamente estudadas (DORREGO et al., 2002; IJIMA et al., 2003; KHAN et al., 2003). Porém, fatores endógenos (predisposição genética) e, principalmente, exógenos (uso de medicamentos, restaurações dentárias) têm atraído o interesse dos pesquisadores.

Apesar da característica multifatorial do LPO, dados referentes a sexo, idade e cor da pele de pacientes podem indicar maior predisposição para ocorrência dessa doença. Na maioria dos trabalhos é descrito o predomínio do LPO em indivíduos do sexo feminino na proporção de 2 ou 3 mulheres para 1 homem (HAMPF et al., 1987; INGAFU et al., 2006; KRAGELUND et al., 2003; ROJO-MORENO et al., 1998; THORN et al., 1988; XUE et al., 2005). No presente trabalho, foi observada uma significativa predominância de mulheres (relação M/H de 6:1). Embora nenhum fator tenha sido identificado em associação com a maior predominância do LPO no sexo feminino, é muito provável a existência de predisposição genética ao LPO associada a fatores hormonais e/ou exógenos.

A idade e a cor da pele são outros aspectos relevantes na epidemiologia do LPO, que acomete, geralmente, indivíduos acima de 45 anos e de cor branca (WEST; BERGER; LEBIT, 1990; KRAGELUND et al., 2003; ROJO-MORENO et al., 1998). No presente estudo, dados referentes ao sexo, idade e cor de pacientes com LPO foram comparados com os de pacientes que procuraram tratamento dentário na FOU SP (grupo ambulatorial). A diferença estatisticamente significativa demonstrou

que mulheres (RC = 3,31), indivíduos acima de 45 anos (RC = 3,34) e da cor branca (RC = 2,48) representam o perfil de pacientes mais acometidos pelo LPO.

Obviamente, características de sexo, idade e cor por si só não são suficientes para determinar o desenvolvimento do LPO. Vários outros fatores estão envolvidos e requerem investigação científica. Por este motivo, interesse de pesquisadores tem aumentado para estudo da associação da etiopatogenia do LPO com o estilo de vida e fatores exógenos. Transtornos emocionais e uso de medicamentos têm sido cada vez mais explorados pelos autores com objetivo de estabelecer bases etiopatogênica do LPO (ALLEN et al., 1986; ALMEYDA; LEVANTINE, 1971; BERGDAHL et al., 1995; BLASBERG et al., 1984; CHAUDHARY, 2004; FIRTH; READE, 1989).

O envolvimento dos transtornos emocionais (estresse, ansiedade e depressão) na etiologia e/ou sintomatologia do LPO é assunto controverso, devido à divergência de resultados observados em vários estudos. A diversidade de questionários psicométricos utilizada bem como variabilidade de casuística adotada explicam as diferenças nos resultados dos estudos associando o LPO com distúrbios mentais (ALLEN et al., 1986; HAMPF et al., 1987; IVANOVSKI et al. 2005; KORAY et al., 2003; MCCARTAN, 1995; ROJO-MORENO et al., 1998; VALLEJO et al., 2001). Alguns autores consideram que transtornos emocionais são fatores de risco para o desenvolvimento de LPO, e sugerem tratamento psicológico adicional aos pacientes em complementação ao tratamento específico para as lesões orais (IVANOVSKI et al. 2005; KORAY et al., 2003; VALLEJO et al., 2001). Entretanto, outros autores não encontraram evidências suficientes para estabelecer associação direta de transtornos emocionais como fatores etiológicos do LPO. Em suas investigações, esses autores sugeriram que o elevado estresse emocional verificado

em muitos pacientes com LPO tenha sido resultante da própria condição oral do que um fator predisponente ao aparecimento da doença (SCULLY et al., 1998; McCARTAN, 1995; ROJO-MORENO et al., 1998).

Neste presente trabalho, não foi observado diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com LPO e grupo controle em relação à ansiedade e depressão, independentemente da intensidade desses dois fatores. Não obstante a análise estatística indicando não existir diferença significativa entre os dois grupos, a amplitude de nossa casuística não foi suficiente para definir se existe ou não associação dos transtornos emocionais com o LPO em nossos pacientes. A questão de casuística é fator relevante em análise de fatores subjetivos, como depressão e ansiedade. Estudos com casuísticas pouco expressivas (CHAUDHARY, 2004; HAMPF et al., 1987; IVANOVSKI et al. 2005; KORAY et al., 2003) indicando uma positiva associação LPO a transtornos emocionais têm sido publicados, e estas publicações têm causado mais controvérsias do que uma contribuição científica consistente sobre correlação dos transtornos emocionais e LPO. Embora os resultados obtidos não permitam estabelecer se transtornos emocionais estão ou não envolvidos na etiologia do LPO no ambulatório de Estomatologia Clínica da FOUSP, constatou-se dentro dos grupos, LPO e controle, uma predominância de indivíduos com suspeita de depressão e com nível elevado e moderado de ansiedade. Dentro do limite de nossa casuística, esses dados preliminares indicam que distúrbios emocionais possam estar presentes em parcela considerável da população em geral atendida em nosso ambulatório e não exclusivamente em pacientes LPO.

Em estudo realizado na Suécia (LUNDQVIST et al., 2006), envolvendo 49 pacientes LP e 352 de grupo controle, avaliou saúde mental desses indivíduos, em

especial, de pacientes com LP erosivo de localização oro-genital. Os autores observaram que estado de depressão, ansiedade e estresse foram significativamente mais freqüentes nos pacientes com LP do que no grupo controle. Neste referido estudo, é importante assinalar, que mesmo observando uma significância estatística para fatores emocionais em pacientes com LP erosivo oro-genital, os autores consideraram o estado de ansiedade elevado mais como resultado dos sintomas associados às lesões erosivas do que possível fator etiológico. E sobre os estados de depressão e estresse, os autores não estabeleceram se estes fatores também podiam ser conseqüências das lesões ou fatores interativos nos desenvolvimento das lesões e sintomatologia. Apesar dos resultados não conclusivos, os autores sugeriram tratamento multiprofissional para o LP erosivo oro-genital, envolvendo médicos, odontólogos e psicólogos.

O uso de medicamentos também tem sido intensamente estudado como fator causal ao LPO, e vários são os estudos investigando esta associação, que incluem pesquisas clínicas, artigos de revisão e relatos de casos, estes últimos compondo a maioria dos trabalhos (BONG; LUCKE; DOUGLAS, 2000; HALEVY; SHAI, 1993; HORIUCHI; KATAGIRI, 1996; LAMEY et al., 1995; LAZAROV et al., 2002; MCCARTAN; MCCREARY, 1997; RAMALLAL et al., 2002; ROGER et al., 1994; RUIZ VILLAVERDE et al., 2003; SCULLY et al., 1998; SCULLY; BAGAN, 2004; STOEBNER et al., 2003).

Como anteriormente descrito, lesões LPO presumivelmente associadas a drogas são denominadas *reações liquenóide a drogas* (RLD). Apesar de inúmeros medicamentos serem considerados como capazes de induzir as RLD, os mais citados são os antiinflamatórios não-esteroidais e os inibidores de enzima convertidora de angiotensina (HAMBURGER; POTTS, 1983; POTTS;

HAMBURGER; SCULLY, 1987; SCULLY; BAGAN, 2004; SCULLY et al., 1998). Embora algumas drogas tenham maior capacidade induzir RLD, estudos mostram que essas lesões possam resultar de interação medicamentosa em pacientes que fazem uso de muitos medicamentos. O risco de desenvolvimento de RLD aumenta significativamente à medida que aumenta o número de drogas utilizadas (BJERRUM et al., 1998; KRAGELUND et al., 2003).

O diagnóstico das RLD é ainda bastante subjetivo. O critério mais aceito é suspensão do medicamento associado a RLD com regressão das lesões e reaparecimento delas a reintrodução do medicamento. Na prática este critério é muito difícil de ser usado e o diagnóstico da RLD torna-se elusivo. Privar o paciente de determinado medicamento para fins diagnósticos é certamente inconcebível, e ainda, nem sempre a suspensão de medicamento pode apresentar remissão imediata das lesões LPO, podendo, em certos casos, demorar anos. Caso haja suspeita de que determinado medicamento possa estar causando algum tipo de reação, tentativa de substituição por outro medicamento pode ser uma das alternativas para auxiliar no tratamento das RLDs. Entretanto, deve-se atentar ao fato de que o próprio medicamento substituído poderá causar RLD.

A principal dificuldade para o diagnóstico da RLD é realizar descrição minuciosa do uso do medicamento(s), incluindo início do uso de medicamentos e se o paciente fazia uso em data anterior ao aparecimento das lesões. Entretanto, em alguns casos, o próprio paciente tem dificuldade de informar qual o tempo de duração das lesões LPO e qual o tempo de uso de medicamentos, dificultando o diagnóstico das RLDs. Por este motivo, estudos com ampla casuística são necessários para analisar a associação LPO e medicamentos, podendo ser citados,

como exemplos, os estudos de Kragelund et al. (2003) e Potts, Hamburger e Scully (1987).

O estudo desenvolvido por Kragelund et al. (2003) foi pioneiro ao associar o metabolismo da droga e as RLDs, e descreveu a importância da variabilidade genética que pode determinar se a taxa de metabolismo é baixa (quando expressa nenhuma ou parcial atividade enzimática para metabolismo da droga), extensiva (quando expressa atividade enzimática normal) e ultra-rápida (quando expressa atividade enzimática aumentada). Os autores classificaram os medicamentos segundo o código ATC e verificaram que não havia associação estatisticamente significativa referente à quantidade e as classes terapêuticas de medicamentos dos quais os pacientes LPO faziam uso, comparativamente a dos indivíduos de um grupo controle. No entanto, os pacientes LPO consumiram mais medicamentos com baixa taxa de metabolização do que no grupo controle. A associação que envolve a variabilidade genética, taxa de metabolismo das drogas e as RLD podem explicar o motivo pelo qual alguns pacientes desenvolverem LPO, enquanto outros não manifestam a doença, quando fazem uso de medicamentos associados à indução de RLD.

A avaliação de uso de medicamento pelo código ATC mostrou uma semelhança entre os dois grupos. Dentro dos objetivos deste presente estudo, não foi possível avaliar o padrão de metabolismo a drogas dos pacientes LPO e grupo controle.

Na nossa casuística também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre pacientes LPO e grupo controle referente à quantidade de usos de medicamentos (monofarmácia, polifarmácia menor e polifarmácia maior) e medicamentos com potencial de causar RLD. Para fins de análise foram excluídos

os medicamentos iniciados após a percepção das lesões LPO pelos pacientes. Entretanto, esta metodologia pode não ser a mais adequada, pois medicamentos iniciados posteriormente ao aparecimento das lesões LPO poderiam estar interagindo com os medicamentos dos quais o paciente já fazia uso previamente, contribuindo inclusive para a permanência das lesões de LPO.

Em resumo, os dados desse presente estudo mostram que ansiedade e depressão e uso diário de medicamento não constituem fatores diretamente envolvidos na etiopatogenia do LPO. Porém, ressaltamos que nossa casuística é quantitativamente limitada; os dados obtidos são indicadores preliminares.

6 CONCLUSÕES

1. Indivíduos do sexo feminino, acima de 45 anos e de cor branca foram significativamente associados ao perfil de pacientes que apresentavam LPO;

2. Transtornos de ansiedade e depressão foram observados em número representativo em pacientes com LPO (ansiedade 98,1% e depressão 65,1%), mas não foram significativamente associados como fatores diretos na etiologia do LPO;

3. Polifarmacia (maior e menor) não foi muito expressiva nos grupos LPO (36,5%) e controle (31,5%), indicando não representar critério principal para avaliação das RLDs;

4. Uso de medicamentos com potencial de induzir RLD também são observados em número representativo em pacientes com LPO (62,9%), mas não foram significativamente associados como fatores diretos na etiologia do LPO.

REFERÊNCIAS¹

Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl 1:S25.e1-12.

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

Almeyda J, Levantine A. Drug reactions. XVI. Lichenoid drug eruptions. *Br J Dermatol* 1971;85(6):604-7.

Bergdahl J, Ostman PO, Anneroth G, Perris H, Skoglund A. Psychologic aspects of patients with oral lichenoid reactions. *Acta Odontol Scand* 1995;53(4):236-41.

Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54(3):197-202.

Biaggio, A.M.B. e Natalício, L. Manual para o inventário de ansiedade traço-estado (IDATE). Rio de Janeiro: Centro de Psicologia Aplicada; 1979.

Blasberg B, Dorey JL, Stein HB, Chalmers A, Conklin RJ. Lichenoid lesions of the oral mucosa in rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. *J Rheumatol* 1984;11(3):348-51.

Boisnic S, Ouhayoun JP, Branchet MC, Frances C, Beranger JY, Le Charpentier Y, et al. Alteration of cytokeratin expression in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(2):207-15.

Bong JL, Lucke TW, Douglas WS. Lichenoid drug eruption with proton pump inhibitors. *BMJ* 2000;320(7230):283.

Chau NY, Reade PC, Rich AM, Hay KD. Allopurinol-amplified lichenoid reactions of the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58(4):397-400.

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J* 2004;49(4):192-5.

Conklin RJ, Blasberg B. Oral lichen planus. *Dermatol Clin* 1987;5(4):663-73.

Cutler TP. Lichen planus caused by pyrimethamine. *Clin Exp Dermatol* 1980;5(2):253-6.

DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 2005;49(1):77-89.

Dorrego MV, Correnti M, Delgado R, Tapia FJ. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med* 2002;31(7):410-4.

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

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

Figueiredo LC, Carrilho FJ, Andrade Jr HF, Migliari DA. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection. *Oral Dis* 2002;8(1):42-6.

Firth NA, Reade PC. Angiotensin converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67(1):41-4.

Gandolfo S, Carrozzo M. Lichen planus and hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2002;48(2):89.

Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:249-55.

Hamburger J, Potts AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral lichenoid reactions. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6401):1258.

Hampf BG, Malmstrom MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63(4):429-32.

Horiuchi Y, Katagiri T. Lichenoid eruptions due to the H2-receptor antagonists roxatidine and ranitidine. *J Dermatol* 1996;23(7):510-2.

Iijima W, Ohtani H, Nakayama T, Sugawara Y, Sato E, Nagura H, et al. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 e CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CLXCL 10 in their cytolytic granules. *Am J Pathol* 2003;163(1):261-8.

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

Ivanovski K, Nakova M, Warburton G, Pesevska S, Filipovska A, Nares S, et al. Psychological profile in oral lichen planus. *J Clin Periodontol* 2005;32(10):1034-40.

Khan A, Farah CS, Savage NW, Walsh LJ, Harbrow DJ, Sugerman PB. Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2003;32(2):77-83.

Koray M, Dulger O, Ak G, Horasanli S, Ucok A, Tanyeri H, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003;9(6):298-301.

Kragelund C, Thomsen CE, Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B, Reibel J, et al. Oral lichen planus and intake of drugs metabolized by polymorphic cytochrome P450 enzymes. *Oral Dis* 2003;9(4):177-87.

Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(4):518-39.

Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):308-15.

Lamey PJ, McCartan BE, MacDonald BG, Mackie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79(1):44-9.

Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70(2):184-5.

Lazarov A, Moss K, Plosk N, Cordoba M, Baitelman L. Alendronate-induced lichen planus. *Isr Med Assoc J* 2002;4(5):389-90.

Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, et al. A. Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol.* 2004;151(6):1172-81.

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(1):40-51.

Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(6):661-6.

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

Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(5):390-6.

McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995;24(6):273-5.

McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3(2):58-66.

McCartan BE, McCreary CE, Healy CM. Studies of drug-induced lichenoid reactions: criteria for case selection. *Oral Dis* 2003;9(4):163-4.

Migliari DA. Líquen plano oral: relação clínico-histopatológica, imunofluorescência direta, associação com medicação sistêmica e terapêutica [Tese de Livre-Docência]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2004.

Penneys NS, Ackerman AB, Gottlieb NL. Gold dermatitis. A clinical and histopathological study. *Arch Dermatol* 1974;109(3):372-6.

Potts AJC, Hamburguer J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64(5):541-3.

Radloff, L.S. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appli Psychol Measurement* 1:385-401,1977.

Ramallal M, Gallego M, Bermejo T, Garcia B. Lichenoid eruption associated with cinnarizine use. *Pharm World Sci* 2002;24(6):215-6.

Rodstrom PO, Jontell M, Mattsson U, Holmberg E. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004;40(2):131-8.

Roger D, Rolle F, Labrousse F, Brosset A, Bonnetblanc JM. Simvastatin-induced lichenoid drug eruption. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(1):88-9.

Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus: a psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86(6):687-91.

Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Mendoza Guil F, Martin Sanchez MC, Naranjo Sintes R. Generalized lichen planus-like eruption due to acetylsalicylic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(4):470-2.

Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(4):221-39.

Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86-122.

Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14(6):431-58.

Seehafer JR, Rogers RS 3rd, Fleming CR, Dickson ER. Lichen planus-like lesions caused by penicillamine in primary biliary cirrhosis. *Arch Dermatol* 1981;117(3):140-2.

Segura-Egea JJ, Bullón-Fernández P. Lichenoid reaction associated to amalgam restoration. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2004;9(5):421-4.

Spielberger, C.D.; Gorsuch, R.L. e Lushene, R.E. – Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologist Press, Palo Alto, 1970.

Stoebner PE, Michot C, Ligeron C, Durand L, Meynadier J, Meunier L. Simvastatin-induced lichen planus pemphigoides. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130(2 Pt 1):187-90.

Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Bigby M. Oral lichen planus. *Clin Dermatol* 2000;18(5):533-9.

Thompson DF, Skaehill PA. Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 1994;14(5):561-71.

Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1988;17(5):213-8.

Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(3):291-9.

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

van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(2):164-71.

Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79(6):696-700.

West AJ, Berger TG, LeBoit PE. A comparative histopathologic study of photodistributed and nonphotodistributed lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(4 Pt 1):689-93.

WHO. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Disponível em: URL: <http://www.whooc.no/atcddd/> [2007 out 5].

Wiesenfeld D, Scully C, MacFadyen EE. Multiple lichenoid drug reactions in a patients with Ferguson-Smith disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54(5):527-9.

Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005;34(8):467-72.

Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31(4):189-95.

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido - pacientes com LPO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: “Líquen plano oral: etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos”.

1. Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal:

Nome: _____

Identidade no.: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Telefones: _____

2. Informações sobre a pesquisa científica:

Este documento contém informações sobre esta pesquisa da qual o Sr (a) poderá participar. Por favor leia atentamente e, em caso de dúvida, estaremos à disposição para esclarecimentos.

2.1. Objetivos da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é descobrir se problemas emocionais –ansiedade e depressão – e fatores associados ao uso de medicamentos, hábitos nocivos e padrão alimentar, podem estar relacionados à lesão que o Sr (a) possui.

2.2. Justificativa

Esta pesquisa estudará algumas das prováveis causas da lesão de boca que o Sr (a) tem e, desta forma, contribuirá para entender melhor a doença e os sintomas que estão associados a ela.

2.3. O que será realizado no paciente

O Sr (a) será examinado para sabermos exatamente o tipo de problema que apresenta. Para confirmar o diagnóstico do Sr(a), será necessário a realização de uma biópsia. A biópsia é um exame feito com anestesia local para remoção de uma pequena parte da lesão. É um exame rápido, e o único desconforto será a injeção da anestesia. Após confirmação do diagnóstico, o Sr(a) receberá atendimento e tratamento necessários. Além da biópsia serão coletadas informações sobre seu estado de saúde geral, uso de remédios, problemas emocionais, história familiar de doenças, hábitos nocivos (cigarro e álcool) e padrão alimentar. Para avaliação dos problemas emocionais – ansiedade e depressão – será utilizado questionário simples com perguntas relacionadas a coisas da vida diária.

2.4. Exames laboratoriais

Como parte do protocolo de atendimento a pacientes portadores de líquen plano oral serão solicitados ao Sr(a) os exames para avaliação da saúde geral. Tais exames serão preferencialmente realizados no Hospital Universitário e desta forma sem custo para o Sr (a).

2.5. Riscos e danos decorrentes da pesquisa

A participação do Sr (a) nesta pesquisa não lhe trará nenhum risco ou dano, pois serão coletados apenas informações clínicas relacionadas a doença da boca e fatores que possam estar contribuindo para o aparecimento dela.

2.6. Benefícios ao paciente

O Sr(a) será esclarecido sobre a doença de boca que o Sr(a) possui e caso seja necessário tratamento. As perguntas que serão feitas ao Sr(a) contribuirá para um melhor tratamento e conhecimento dessa doença de boca. O tratamento é feito normalmente é feito por medicamentos tópicos e estes deverão ser comprados pelo Sr(a).

2.7. Garantias aos pacientes

Como participante desta pesquisa, o Sr(a) terá acesso aos resultados dos exames realizados. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo sua identidade sempre preservada. Está assegurada a liberdade do(a) Sr(a) de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar da pesquisa, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Caso seja necessário, o contato com os pesquisadores responsáveis poderá ser feito pelo telefone: **Dr. Dante Antonio Migliari** - (11) 30917883 ou **Dr. Sílvio Kenji Hirota** - (11) 9841-3643.

3. Autorização

Declaro que, tendo lido o termo de informação e consentimento para a pesquisa clínica, concordo em participar deste estudo. Sei que minha participação é voluntária e que posso interrompê-la a qualquer momento sem penalidades. Autorizo a utilização dos dados obtidos pelos pesquisadores para a publicação em revistas científicas e apresentações em Congressos.

Declaro ainda ter recebido uma cópia do termo de informação e autorização para participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido - grupo controle

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: “**Líquen plano oral: etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos**”.

1. Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal:

Nome: _____

Identidade no.: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Sexo: () M () F

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Telefones: _____

2. Informações sobre a pesquisa científica:

Este documento contém informações sobre esta pesquisa da qual o Sr (a) poderá participar. Por favor, leia atentamente e, em caso de dúvida, estaremos à disposição para esclarecimentos.

2.2. Objetivos da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é descobrir se os problemas emocionais – estresse, ansiedade e depressão – e fatores associados ao uso de medicamentos, hábitos nocivos e padrão alimentar, podem estar relacionados à certas lesões que podem ocorrer em boca.

2.3. Justificativa

Esta pesquisa estudará algumas das prováveis causas de algumas lesões de boca presentes em alguns pacientes atendidos nesta clínica e, desta forma, contribuirá para entender melhor a doença e os sintomas que estão associados a ela. O Sr (a) **não** apresenta esse tipo de lesão em boca que estamos estudando, mas participará desta pesquisa apenas para comparar os resultados com aqueles que apresentam as lesões em boca.

2.4. O que será realizado no paciente

Serão coletadas informações clínicas sobre seu estado de saúde geral, uso de remédios, problemas emocionais, história familiar de doenças, hábitos nocivos (cigarro e álcool) e padrão alimentar. Para avaliação dos problemas emocionais – ansiedade e depressão – será utilizado questionário simples com perguntas relacionadas a coisas da vida diária.

2.4. Riscos e danos decorrentes da pesquisa

A participação do Sr (a) nesta pesquisa não lhe trará nenhum risco ou dano, pois serão coletadas apenas informações clínicas.

2.5. Benefícios ao paciente

A participação nesta pesquisa não trará nenhum benefício direto ao Sr (a), entretanto, contribuirá para entendermos melhor as lesões de boca que estamos estudando e, desta forma, aperfeiçoar cada vez mais o atendimento dos pacientes que possuem a doença.

2.6. Garantias aos pacientes

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo sua identidade sempre preservada. Está assegurada a liberdade do(a) Sr(a) de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar da pesquisa, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Caso seja necessário, o contato com os pesquisadores responsáveis poderá ser feito pelo telefone: **Dr. Dante Antonio Migliari** - (11) 30917883 ou **Dr. Sílvio Kenji Hirota** - (11) 9841-3643.

3. Autorização

Declaro que, tendo lido o termo de informação e consentimento para a pesquisa clínica, concordo em participar deste estudo. Sei que minha participação é voluntária e que posso interrompê-la a qualquer momento sem penalidades. Autorizo a utilização dos dados obtidos pelos pesquisadores para a publicação em revistas científicas e apresentações em Congressos.

Declaro ainda ter recebido uma cópia do termo de informação e autorização para participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Anexo C – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**PARECER DE APROVAÇÃO**
Protocolo 99/05

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa *“Líquen Plano Oral: fatores associados a hábitos, padrão alimentar, uso de medicamentos e transtornos de ansiedade e depressão”*, de responsabilidade do Pesquisador **Silvio Kenji Hirota**, sob orientação do Professor Doutor **Dante Antônio Migliari**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em “cd”. Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 07 de dezembro de 2005

Prof. Dr. Rogério Nogueira de Oliveira
Coordenador do CEP-FOUSP

Anexo D - Protocolo Clínico de Líquen Plano Oral – Disciplina de Semiologia (FOUSP)

Protocolo N°..... Data de entrada ___/___/___ Registro..... Semio.....
 Nome..... Idade..... Sexo..... Cor.....
 Data de nascimento: ___/___/___ Profissão..... Telefones.....

Anamnese

Sintomatologia Oral: Não Dor Ardência Desconforto Dific Aliment Outros _____
 Duração: ___ dias ___ meses ___ anos Indeterminada Exame de rotina

Características Clínicas

1. Lesões em mucosa oral: Sim Não

(1) Reticular (2) Erosivo (3) Atrófico (4) Placa (5) Outros _____

a) **M. jugal** Unilateral D ___ E ___ Bilateral D ___ E ___

Dorso ___
 b) **Língua** Borda D ___ E ___
 Ventre D ___ E ___

Superior ___
 e) **Lábio** Mucosa Semimucosa
 Inferior ___

c) **Assoalho** D ___ E ___

f) **Gengiva** (dentes) _____

d) Palato Mole D ___ E ___
 Duro D ___ E ___

g) M. Alveolar _____
 i) **Outras** _____

Sintomatologia Oral

Sintoma associado diretamente à lesão: Sim Não

Em caso negativo indicar o local do sintoma _____

Causas: alimentos emocional indeterminada outros _____

2. Lesões de LP, atuais ou pregressas, em outras superfícies: Não Sim Duração _____

a) Mucosa genital: Não Sim : Localização _____ tipo/cor _____

b) Unhas: Não Sim : Localização _____ tipo/cor _____

c) Pele: Não Sim : Localização _____ tipo/cor _____

d) Couro cabeludo: Não Sim : Localização _____ tipo/cor _____

Sintomas: Pruriginosa Ardência Outros _____

História Médica/ Data do Diagnóstico

diabetes mellitus Tipo I Tipo II _____

outras endocrinopatias _____

hipertensão arterial _____

hepatopatia viral **A** **B** **C** Outro tipo _____

doença hematológica _____

doença auto-imune _____

transfusão _____

cirurgia _____

história de alergia _____

outras _____

ndn

Estado psicológico / emocional

* Ansiedade:

Tem atualmente ? sim não não sabeJá teve ? sim não não sabe Sintomas cessaram há _____

Fatores desencadeantes: _____

Tempo: _____ / Freqüência: _____

* Depressão?

Tem atualmente ? sim não não sabeJá teve ? sim não não sabe Sintomas cessaram há _____

Fatores desencadeantes: _____

Tempo: _____ / Freqüência: _____

* Faz ou fez psicoterapia? Tempo: _____ / início: __/__/__ / término: __/__/__ /Freqüência: _____ Sentiu melhora? sim não* Faz ou fez algum tratamento alternativo? Quais? _____

Tempo: _____ / início: __/__/__ / término: __/__/__ Freqüência: _____

Sentiu melhora? sim não* Faz ou fez uso de remédios para dormir _____

Medicações Sistêmicas/ Início e Tempo de Uso

Medicação	Nomes dos medicamentos / Posologia	Início	Tempo de uso	LPO surgiu antes (A) ou depois (D) do uso do medicamento?
<input type="checkbox"/> antidiabéticos				
<input type="checkbox"/> ansiolíticos				
<input type="checkbox"/> antidepressivos				
<input type="checkbox"/> anti-hipertensivos				
<input type="checkbox"/> antiinflamatórios não-esteroidais				
<input type="checkbox"/> antibióticos				
<input type="checkbox"/> diuréticos				
<input type="checkbox"/> reposição hormonal				
<input type="checkbox"/> outros				
<input type="checkbox"/> medicação tópica				
<input type="checkbox"/> Nenhuma				

OBS: _____

História Familiar

- Doenças hereditárias _____
- Doenças crônicas (diabetes, hipertensão, artrite, dermatológicas, neoplasias) _____

Hábitos nocivos

1) Tabagismo: Fuma atualmente? Não Sim Já fumou? Não Sim Quando parou? _____
 Tipo: _____ quantidade/dia: _____ tempo de uso: _____

2) Etilista: Bebe atualmente? Não Sim Já bebeu? Não Sim Quando parou? _____
 Tipo: _____ quantidade/dia: _____ tempo de uso: _____

Hábitos alimentares

Alimentação: Dieta balanceada Evita certos alimentos Intolerância _____

* Ingere: Arroz Feijão Verduras Legumes Frutas carne vermelha carne branca peixe
 massas doces conservas e enlatados

* Alimentos mais consumidos: _____

* Reações alérgicas a alimentos ? sim não Qual(is) ? _____

Tipo de reação: _____

Exames Citológico e Histopatológico

1. Citologia Esfoliativa

Local: _____ Data ___/___/___ Classe _____ PAS _____

2. Azul de Toluidina:

Não-corada Corada: Fraca Moderada Intensa Data ___/___/___

3. Biópsia

Local: _____ Data ___/___/___ AP: _____

Diagnóstico clínico _____

1) Diagnóstico-AP: _____

2) Hiperqueratose: Não Sim Orto Para

3) Atrofia: Não Sim

4) Acantose: Não Sim

5) Espongiose: Não Sim

6) Excitose: Não Sim

7) Corpos de Civatte: Não Sim

8) Degeneração Hidrópica : Não Sim Toda Extensão Parcial/Focal (áreas) _____

9) Infiltrado Inflamatório Linfocitário Mononuclear Discreto Moderado Intenso crônico

10) Em Banda Justa-epitelial: Não Sim

11) Infiltrado Plasmocitário/Eosinofílico/Neutrófilo _____

12) Imunofluorescência Direta: Não Sim _____

Exames Complementares

Funções Hepáticas

Data	AST	ALT	CGT	BD	BT	FA
Valores Referência						

Avaliação hepática: _____

Outros

Data	Hemograma Completo	Glicemia	Colesterol	TSH
Valores Referência				

Diagnóstico: _____

Fatores Locais

- 1) Higiene Bucal: Boa Regular Ruim
- 2) Desdentado: arcada superior: Total Parcial arcada inferior: Total Parcial
- 3) Restaurações metálicas (dentes) _____
- 4) Lesão em contato com Amálgama: Não Sim _____
- 5) Lesão sugestiva de reação liquenóide de contato: Não Sim _____
- 6) Teste de sensibilidade cutânea ao amálgama: Não Sim : Positivo Negativo
- 7) Substituição de próteses/restaurações _____

Xerostomia e Xeroftalmia**Intra-oral:**

1. Sente sede com frequência? Não Sim Sempre Às vezes Períodos: Manhã Tarde Noite
2. Acorda à noite para beber água? Não Sim
3. Necessidade de manter a boca úmida? Não Sim
4. Sensação de boca seca? Não Sim
5. Dificuldade de mastigação? Não Sim
6. Dificuldade em ingerir alimentos secos? Não Sim

Extra-oral:

1. Redução secreção lacrimal? Não Sim
2. Sensação de aspereza nos olhos? Não Sim

Avaliação sintomas: _____

Fluxo Salivar

Saliva total não-estimulada: _____ ml/min Data ____/____/____

Diagnóstico: Xerostômico Sugestivo de xerostomia Não-xerostômico Tratamento Inicial ____/____/____ Fotos **Sim** **Não** **1. Conduta**Controle Clínico Medicação Tópica Medicação Sistêmica Substituição de Restaurações Outra Medicação Sistêmica: Corticóide Colchicina Outro _____Medicação Tópica: 1. Corticóides - Pomada Elixir Spray 2. Ácido retinóico 3. Tetraciclina 4. Substituto salivar 5. Outro _____Medicação Intralesional: Corticóide Outro _____**2. Nome/Esquema terapêutico** _____3. Antifúngico: **Sim** **Não** _____**4. Avaliação do Paciente**

a) Saúde geral: _____

b) Qualidade de vida: 1. hábitos alimentares, 2. sociais, 3. emocionais (relação à lesão oral), 4. afetivos _____

5. Avaliação geral: _____

Anexo E - Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T

State-Trait Anxiety Inventory (Spilberger et al., 1970) – versão traduzida e validada por Biaggio e Natalício (1979)**AVALIAÇÃO**

Quase sempre....4 Frequentemente....3 Às vezes....2 Quase nunca....1

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo em uma única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

Item	Descrição				
1	Sinto-me bem	1	2	3	4
2	Canso-me facilmente	1	2	3	4
3	Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas	1	2	3	4
6	Sinto-me descansado	1	2	3	4
7	Sinto-me calmo, ponderado e senhor de mim mesmo	1	2	3	4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1	2	3	4
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância	1	2	3	4
10	Sou feliz	1	2	3	4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12	Não tenho confiança em mim mesmo	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro	1	2	3	4
14	Evito ter que enfrentar crises e problemas	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido	1	2	3	4
16	Estou satisfeito	1	2	3	4
17	As vezes idéias sem importância entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19	Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20	Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

Anexo F - Escala de Rastreamento Populacional para Depressão

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale - CES-D (RADLOFF, 1977) – tradução e retrotradução por E. Doering**Instruções:**

Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos.

Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido dessa maneira *durante a semana passada*

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA :	Raramente (menos que 1 dia)	Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)	Durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias)	Durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias)
01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam				
02. Não tive vontade de comer, tive pouco apetite				
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos				
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas				
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo				
06. Senti-me deprimido				
07. Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais				
08. Senti-me otimista com relação ao futuro				
09. Considerei que a minha vida tinha sido um fracasso				
10. Senti-me amedrontado				
11. Meu sono não foi repousante				
12. Estive feliz				
13. Falei menos que o habitual				
14. Senti-me sozinho				
15. As pessoas não foram amistosas comigo				
16. Aproveitei minha vida				
17. Tive crises de choro				
18. Senti-me triste				
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim				
20. Não consegui levar adiante minhas coisas				

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)