



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE**

**ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES**

**ASPECTOS CLÍNICOS, FATORES PSICOLÓGICOS E SALIVARES EM INDIVÍDUOS  
COM LÍQUEN PLANO BUCAL**

**FEIRA DE SANTANA- BA  
NOVEMBRO, 2016**

**ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES**

**ASPECTOS CLÍNICOS, FATORES PSICOLÓGICOS E SALIVARES EM  
INDIVÍDUOS COM LÍQUEN PLANO BUCAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana, para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Epidemiologia das doenças bucais

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valéria Souza Freitas

**Co-orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ynara Bosco de Oliveira Lima Arsati

**FEIRA DE SANTANA- BA  
NOVEMBRO, 2016**



### Ficha Catalográfica – Biblioteca Central Julieta Carteado

Pires, Alessandra Laís Pinho Valente

P743a Aspectos clínicos, fatores psicológicos e salivares em indivíduos com  
líquen plano bucal./ Alessandra Laís Pinho Valente Pires. Feira de Santana,  
2016.

137f.: il.

Orientadora: Valéria Souza Freitas

Co-orientadora: Ynara Bosco de Oliveira Lima Arsati

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana.  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2016.

1.Líquen plano bucal – Aspectos psicológicos. 2.Estresse psicológico.  
I.Freitas, Valéria Souza. II.Arsati, Ynara Bosco de Oliveira Lima.  
III.Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU :616.318

**ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES**

**ASPECTOS CLÍNICOS, FATORES PSICOLÓGICOS E SALIVARES EM  
INDIVÍDUOS COM LÍQUEN PLANO BUCAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva para obtenção do  
título de Mestre em Saúde Coletiva.

Aprovado em, 21/09/2016

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valéria Souza Freitas**

Doutora em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.  
Universidade Estadual de Feira de Santana.  
(Orientadora)

**Prof<sup>ª</sup>.Dr<sup>ª</sup>. Kionna Oliveira Bernardes Santos**

Doutora em Saúde Coletiva pelo Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.  
(Examinador 01)

**Prof. Dr. Franco Arsati**

Doutor em Odontologia, área de concentração Fisiologia Oral, pela Universidade Estadual de  
Campinas. Universidade Estadual de Feira de Santana.  
(Examinador 02)

**Toda honra e glória seja dada ao Senhor!**

## AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus, por ter me dado força ao longo desta jornada, renovando meu entendimento e me revestindo de coragem. A Ele seja dada toda a Glória para sempre!

Ao meu amado esposo, companheiro e amigo, pelo apoio constante, zelo e amor. Principalmente pela paciência e compreensão nos momentos difíceis. Obrigado pelas tuas orações e por abrir mão de estar comigo nas ocasiões que poderíamos estar juntos, para poder utilizar esse tempo no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu filhinho, por ter sido o grande presente enviado por Deus durante este período;

Aos meus pais, pelo incentivo, amor e prontidão em me ajudar. Vocês são especiais para mim!

À minha irmã pela torcida, apoio e carinho;

Aos demais membros da minha família e à minha Igreja MNJ por estar sempre enviando palavras alentadoras, orações e carinho;

Aos professores Dr<sup>o</sup> Franco Arsati e Ms. Joana Dourado, pela dedicação a este projeto, me apoiando no estudo e pela prestatividade na parte laboratorial das análises;

À minha co-orientadora Dr<sup>a</sup> Ynara Lima, pelos conselhos para este trabalho, pelo seu tempo, pela sua disposição em ajudar a fazer a análise das amostras e ceder o Laboratório, pela sua amizade, confiança e apoio;

À minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Valéria Freitas, pelo exemplo de dedicação e profissionalismo. Pela paciência, pelas correções realizadas sempre de forma tão assertiva. Por acreditar em mim. Meu muito obrigada!

Ao professor, Dr<sup>o</sup> Carlos Lima, pela competência, didática e prestatividade na parte estatística;

Aos meus colegas de mestrado, pela amizade construída e pelo clima de apoio mútuo;

Aos amigos Juliana Araújo, Nicolly Guimarães e Eduardo Mercês pelo apoio na execução da pesquisa;

A todos os bolsistas do NUCAO pela colaboração e à equipe de professores que me acolheram na prática do estágio docência, em especial as professoras Michelle e Maria Emília;

Aos funcionários das Clínicas Odontológicas da UEFS que foram receptivos e acolhedores;

A Amélia e Rita Jeane, pela acessibilidade e disposição em ajudar;

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva pela disponibilidade, competência e gentileza;

Aos pacientes, pela disposição em participar desta pesquisa;

À UEFS, pela oportunidade e acolhimento para a realização desta dissertação;

À FAPESB e o CNPq, pelo auxílio proporcionado, e assim ter possibilitado esta conquista.

PIRES, Alessandra Laís Pinho Valente. Perfil clínico-epidemiológico, fatores psicológicos e salivares em indivíduos com Líquen Plano Bucal. pp. 132, 2016. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, 2016.

## RESUMO

**Introdução:** O Líquen Plano é uma doença inflamatória crônica de etiologia incerta que pode afetar pele e ou mucosas, especialmente a mucosa bucal. **Objetivo:** Avaliar o perfil clínico-epidemiológico, fatores psicológicos e salivares em indivíduos com líquen plano bucal. **Materiais e Métodos:** O perfil clínico-epidemiológico foi avaliado através da análise descritiva de 38 prontuários odontológicos de indivíduos com diagnóstico clínico/histopatológico de líquen plano bucal atendidos em um Centro de Referência de Lesões Bucais, no período de 2005 a 2015 (Artigo 1). Um estudo de caso controle foi realizado para avaliar os níveis de ansiedade, depressão e estresse e o fluxo e padrão de secreção do cortisol salivar em 42 indivíduos adultos. O grupo de casos foi composto por 21 indivíduos com diagnóstico clínico/histopatológico de líquen plano bucal. O grupo controle, proveniente da mesma população de origem dos casos, foi constituído por 21 indivíduos sem a doença, admitidos de forma aleatória e pareados por sexo e idade em relação aos casos. Ambos os grupos foram submetidos a exame clínico da cavidade bucal, entrevista estruturada, testes psicológicos (Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck e Escala de Estresse Percebido) e coleta de saliva em três momentos distintos (Artigo 2). Os dados foram analisados, inicialmente, por meio de estatística descritiva, por meio de frequência absoluta e relativa e medidas de centralização e dispersão. Análise bivariada foi realizada entre as variáveis do estudo e o líquen plano bucal, estimando-se a odds ratio (OR) como medida de associação e seus respectivos intervalos de confiança em 95%. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar os grupos com relação aos escores de ansiedade, depressão e estresse e o padrão de secreção do cortisol salivar. O teste de Friedman para avaliar o padrão de secreção do cortisol salivar ao longo do dia. O teste t de Student para comparar as médias do fluxo salivar entre os grupos, bem como a resposta do cortisol ao acordar. A correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão, ansiedade, estresse e fluxo salivar foi analisada pelo Coeficiente de Correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** No artigo 1, foi observado que 47,37% dos indivíduos tinham idade maior ou igual a 40 anos; 65,80% eram mulheres e 78,90% pardos/pretos. A maioria não apresentava doença sistêmica (68,42%). Quanto ao estilo de vida, 42,10% faziam consumo de bebidas alcoólicas e 26,30% eram fumantes. O líquen plano reticular foi a forma clínica mais prevalente (78,13%) acometendo principalmente a mucosa jugal (68,40%). No artigo 2, foi encontrada uma associação significativa entre os escores de ansiedade ( $p=0,001$ ), depressão ( $p=0,005$ ) e estresse percebido ( $p=0,026$ ), mas não em relação ao fluxo salivar ( $p=0,29$ ) e o padrão de secreção de cortisol salivar ao acordar ( $p=0,98$ ), 30 minutos depois de acordar ( $p=0,95$ ) e noturno ( $p=0,97$ ). **Conclusão:** A maioria dos casos de líquen plano bucal do tipo reticular, localizados geralmente em mucosa jugal, ocorreu em mulheres, não brancas com idade igual ou superior a 40 anos. Foi observada associação entre o líquen plano bucal e ansiedade, depressão e estresse por meio dos testes psicológicos, mas não em relação aos fatores salivares analisados.

**Palavras-chave:** Líquen Plano Bucal; Ansiedade; Depressão; Estresse psicológico.



PIRES, Alessandra Laís Pinho Valente. Epidemiological profile, psychological and salivary factors in patients with oral lichen planus. pp. 132, 2016. Master's Thesis – Department of Health Sciences, State University of Feira de Santana, Bahia, 2016.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lichen Planus is a chronic inflammatory disease of uncertain etiology that may affect skin or mucosa, especially the oral mucosa. **Objective:** Evaluate the clinical epidemiological profile, and psychological and salivary factors of patients with oral lichen planus. **Materials and Methods:** The clinical epidemiological profile was assessed by descriptive analysis of 38 dental records of individuals with clinical/pathological diagnosis of oral lichen planus, treated at an Oral Lesions Reference Center in the period between 2005 and 2015 (Article 1). A case control study was conducted to evaluate the levels of anxiety, depression and stress, and both flow and pattern of secretion of salivary cortisol in 42 adults. The experimental group was composed of 21 individuals with a clinical/histopathological diagnosis of oral lichen planus. The control group originated from the same population of cases, consisted of 21 individuals without the disease, randomly admitted and matched to the cases by sex and age. Both groups underwent clinical examination of the oral cavity, structured interview, psychological tests (Beck Anxiety and Depression Inventory and Perceived Stress Scale) and saliva collection at three different times of the day (Article 2). Data was initially analyzed by means of descriptive statistics, by means of absolute and relative frequency and centralization and dispersion steps. Bivariate analysis was performed between the study variables and the presence of oral lichen planus, estimating the odds ratio (OR) as a measure of association, and using confidence intervals at 95%. The Mann-Whitney test was used to compare the groups with regard to scores of anxiety, depression and stress, and the pattern of salivary cortisol secretion. The Friedman test was used to evaluate the pattern of salivary cortisol secretion throughout the day. We used the t-Student test to compare the mean salivary flow between the groups, as well as the area under the curve of the cortisol response to awakening. The correlation between cortisol concentrations with the scores of depression, anxiety, stress and salivary flow was measured through the Spearman correlation coefficient. The adopted significance level was 5%. **Results:** In Article 1, we observed that 68.42% of the subjects were aged greater than or equal to 40 years; 65.80% were women and 78.90%, had black or brown skin. Most had no systemic disease (68.42%). As for lifestyle, 42.10% were drinkers and 26.30% were smokers. Reticular lichen planus was the most prevalent clinical form (78.13%), mainly affecting the oral mucosa (68.40%). In Article 2, a significant association was found between anxiety scores ( $p = 0.001$ ), depression ( $p = 0.005$ ) and perceived stress ( $p = 0.026$ ), but not when compared to the salivary flow ( $p = 0.29$ ) or to the pattern of salivary cortisol secretion when waking up ( $p = 0.98$ ), 30 minutes after waking up ( $p = 0.95$ ) and at nighttime ( $p = 0.97$ ). **Conclusion:** Most cases of lichen planus of the reticular type, usually located in the oral mucosa, occurred in aged over 40, white women. Through psychological tests, it was observed an association between oral lichen planus and anxiety, depression and stress, but not in relation to the analyzed salivary factors.

**Keywords:** Oral Lichen Planus; Anxiety; Depression; Stress.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Sistema Nervoso Autônomo e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.....	34
<b>Figura 2</b>	Ritmo circadiano da secreção do cortisol no período de 24 horas.....	38
<b>Tabela 1</b>	Variáveis do estudo e formas de avaliação.....	55
<b>Figura 3</b>	Salivette®.....	58
<b>Figura 4</b>	Processo de centrifugação das amostras.....	59
<b>Figura 5</b>	Kit para análise do cortisol salivar (Sialimetrics).....	60
<b>Figura 6</b>	Processo de recentrifugação das amostras.....	60
<b>Figura 7</b>	Adição dos padrões e amostras de saliva.....	61
<b>Figura 8</b>	Agitação da placa.....	61
<b>Figura 9</b>	Lavagem da placa.....	61
<b>Figura 10</b>	Adição do TMB aos poços.....	61
<b>Figura 11</b>	Adição da solução de interrupção aos poços e agitação da placa.....	62
<b>Figura 12</b>	Posicionamento da placa no leitor de ELISA.....	62

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ARTIGO 1

<b>Tabela 1</b>	Frequência (n) e percentual (%) das características sócio-demográficas dos indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, 2005-2015.....	70
<b>Tabela 2</b>	Frequência (n) e percentual (%) das condições de saúde e estilo de vida dos indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, 2005-2015.....	71
<b>Tabela 3</b>	Frequência (n) e percentual (%) das lesões de LPB dos indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, 2005-2015.....	73

### ARTIGO 2

<b>Tabela 1</b>	Distribuição de casos e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), segundo características sócio-demográficas, condição de saúde e estilo de vida 2005, em Feira de Santana, 2014-2015.....	88
<b>Tabela 2</b>	Escore de Depressão, Ansiedade e Estresse Percebido dos indivíduos com LPB e controles, em Feira de Santana, 2014-2015.....	89
<b>Tabela 3</b>	Distribuição de casos e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), quanto ao componente ansioso-depressivo e presença de estresse, em Feira de Santana, 2014-2015.....	89
<b>Tabela 4</b>	Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle quanto ao fluxo salivar (ml/min), em Feira de Santana, 2014-2015.....	90
<b>Tabela 5</b>	Concentração do padrão de cortisol salivar ( $\mu\text{g/dL}$ ) nos indivíduos do grupo caso e controle, em Feira de Santana, 2014-2015.....	92
<b>Tabela 6</b>	Correlação entre as concentrações de cortisol e os escores de Depressão e Ansiedade e Estresse e Fluxo salivar na população investigada em Feira de Santana, 2014-2015.....	93

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### ARTIGO 1

<b>Figura 1</b>	Percentual (%) da condição de saúde dos indivíduos com LPB atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.....	72
<b>Figura 2</b>	LPB reticular disposto em mucosa jugal.....	72
<b>Figura 3</b>	LPB erosivo disposto bilateralmente.....	73
<b>Figura 3</b>	Formas clínicas do LPB em sua localização em indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.....	74

### ARTIGO 2

<b>Figura 1</b>	Boxplot da concentração do cortisol (ng/mL) ao acordar, trinta minutos depois de acordar e antes de dormir dos indivíduos atendidos nas clínicas de Odontologia, em Feira de Santana, 2014-2015.....	91
<b>Figura 2</b>	Concentração de cortisol ao acordar, trinta minutos depois de acordar e antes de dormir dos indivíduos atendidos nas clínicas de Odontologia, em Feira de Santana, 2014-2015.....	92
<b>Figura 3</b>	Correlação entre os valores de cortisol e o escore total de estresse percebido dos indivíduos investigados, em Feira de Santana, 2014-2015.....	93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>LP</b>	Líquen Plano
<b>LPB</b>	Líquen Plano Bucal
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>LLO</b>	Lesões Liquenóides Orais
<b>VHC</b>	Vírus da Hepatite C
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>HHA</b>	Eixo Hipotalâmico-hipofisário-adrenal
<b>SNA</b>	Sistema Nervoso Autônomo
<b>SNS</b>	Sistema Nervoso Simpático
<b>RCA</b>	Resposta Cortisol ao Acordar
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropina
<b>CRH</b>	Corticotropina
<b>DHEA</b>	Deidroepiandrosterona
<b>STAI-TT</b>	Inventário de Spielberger
<b>STAI-S</b>	Escala do Estado de Ansiedade
<b>BAI</b>	Inventário de Ansiedade de Beck
<b>BDI</b>	Inventário de Depressão de Beck
<b>EEP</b>	Escala de Estresse Percebido
<b>ELISA</b>	Método Imunoenzimático
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
<b>CI</b>	Clínica Integrada
<b>CRLB-NUCAO</b>	Centro de Referência em Lesões Bucais do Núcleo de Câncer Oral
<b>mL</b>	Mililitro
<b>g/mL</b>	Grama por mililitro
<b>ng/mL</b>	Nanograma por mililitro
<b>®</b>	Marca registrada
<b>RPM</b>	Rotação por minuto
<b>µg/dL</b>	Micrograma por decilitro
<b>g</b>	Força gravitacional
<b>TMB</b>	Tetrametilbenzidina

**NBS**

Poços de ligação não específicos

**SPSS**

Software Statistical Package for the Social Sciences

±

Desvio padrão

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	18
2.1	Líquen plano: Aspectos gerais e epidemiologia.....	19
2.2	Características clínicas e histopatológicas do líquen plano bucal.....	21
2.3	Diagnóstico do líquen plano bucal.....	23
2.4	Etiopatogênese do líquen plano bucal.....	25
2.4.1	Fatores psicológicos e o líquen plano bucal.....	28
2.5	Resposta humana ao estresse.....	31
2.5.1	Mensuração do estresse psicológico através do cortisol.....	34
2.5.1.1	Cortisol salivar e o líquen plano bucal.....	40
2.6	Mensuração dos fatores psicológicos por meio de testes psicométricos e o líquen plano bucal.....	43
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	46
3.1	Objetivo geral.....	47
3.2	Objetivos específicos.....	47
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	48
4.1	Considerações éticas da pesquisa.....	49
4.1.1	Riscos e benefícios para os sujeitos da pesquisa.....	49
4.2	Delineamento do estudo.....	50
4.3	Campo do estudo.....	50
4.4	População do estudo.....	51
4.4.1	Critérios de inclusão para o grupo caso.....	51
4.4.2	Critério de exclusão para o grupo caso.....	51
4.4.3	Critério de inclusão para o grupo controle.....	52
4.4.4	Critérios de exclusão para o grupo controle.....	52
4.5	Procedimentos de coleta de dados.....	52
4.5.1	Instrumentos de coleta de dados.....	52
4.5.1.1	Treinamento do examinador.....	53
4.5.1.1.1	Avaliação da condição dos tecidos bucais.....	53
4.5.1.1.2	Diagnóstico do líquen plano bucal.....	53
4.5.1.2	Variáveis do estudo.....	54

4.5.1.3	Avaliação dos níveis de ansiedade por meio de teste psicológico.....	55
4.5.1.3.1	Condições para a testagem do teste psicológico.....	55
4.5.1.4	Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico.....	56
4.5.1.4.1	Condições para a testagem do teste psicológico.....	56
4.5.1.5	Avaliação dos níveis de estresse por meio de teste psicométrico.....	56
4.5.1.5.1	Condições para a testagem do teste psicológico.....	56
4.5.1.6	Dosagem do fluxo e do biomarcador salivar.....	57
4.5.1.6.1	Coleta de saliva.....	57
4.5.1.6.2	Dosagem de cortisol na saliva.....	59
4.6	Análise dos dados.....	63
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>64</b>
5.1	Artigo 1.....	65
5.2	Artigo 2.....	81
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>102</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>104</b>
	APÊNDICE I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	122
	APÊNDICE II – Formulário de Entrevista.....	124
	APÊNDICE III – Orientação sobre coleta de saliva.....	127
	ANEXO A – Parecer do CEP.....	129
	ANEXO B – Inventário de Ansiedade de Beck.....	132
	ANEXO C – Inventário de Depressão de Beck.....	133
	ANEXO D – Escala de Estresse Percebido.....	135



# Introdução

## 1 INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (LP) é uma doença mucocutânea inflamatória crônica de grande interesse médico e odontológico, sendo a mais comum das alterações dermatológicas com manifestações bucais, quando é chamado de Líquen Plano Bucal (LPB) (MA et al., 2013; PAYERAS et al., 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o LPB como uma desordem potencialmente maligna devido a maior probabilidade que este tem de evoluir para o câncer bucal, sugerindo que os indivíduos com a doença devem permanecer sob estreita vigilância (PETERSEN, 2009; VAN DER WAAL, 2010).

A doença foi descrita, pela primeira vez, em 1869 pelo médico inglês Erasmus Wilson, como de etiologia desconhecida (MARTINS et al., 2008). O LP apresenta uma diversidade de aspectos clínicos podendo acometer a pele, as mucosas ou ambas, sendo as manifestações bucais da doença mais frequentes que a sua forma cutânea, podendo ainda estas precederem as lesões em pele (RANDAZZO, AMORMINO, MARTINS, 2005).

Estudos têm sido realizados para investigar os fatores capazes de desencadear ou agravar o LPB, com especial atenção aos fatores psicológicos (VALLEJO et al., 2001; LUNDQVIST et al., 2006; SILVA et al., 2007; TAWIL, SEDIKI, HASSAN, 2009; SCATTARELLA et al., 2011). Como estes fatores não são facilmente mensuráveis, algumas pesquisas têm utilizado testes psicológicos buscando quantificar e comprovar a relação entre o LPB e alterações comportamentais, visto que indivíduos com a doença geralmente apresentam níveis mais elevados de estresse, ansiedade, depressão e maior vulnerabilidade a outros transtornos psíquicos (SOTO ARAYA, ROJAS, ESGUEP, 2004; GAVIC et al., 2014; SANDHU et al., 2014).

Considerando a subjetividade dos testes, estudos recentes têm utilizado marcadores mais objetivos para mensuração dos fatores psicológicos. Os biomarcadores salivares têm sido cada vez mais utilizados, uma vez que a saliva é um fluído biológico importante nos exames para diagnóstico de doenças sistêmicas, para avaliação de condições fisiológicas ou de situações capazes de induzir estados de estresse, ansiedade e depressão (MOURA et al., 2007; SILVA, MALLOZI, FERRARI, 2007; CURCIO et al., 2013; THOMAS et al., 2009; GRYNDRUP et al., 2013), bem como apresenta vantagens em relação a outras amostras biológicas como sangue e urina, devido a facilidade de realização de coletas durante momentos distintos, sem estresse intenso (CASTRO, MOREIRA, 2003; VRSHEK-SCHALLHORN et al., 2013).

A produção e secreção da saliva pode ser influenciada por fatores externos, podendo estar alterada como uso de alguns medicamentos e determinadas condições de saúde. Além disso, situações estressantes podem promover redução de fluxo salivar durante a permanência do fator gerador de estresse (BOSCH et al., 2003).

Alguns biomarcadores salivares, como o cortisol, têm mostrado resultados bastante promissores em pesquisas psiconeuroendócrinas para avaliação da relação entre fatores psicológicos e algumas síndromes (MUTSUURA et al., 2009; NATER, ROHLEDER, 2009). Níveis salivares elevados de cortisol têm sido encontrados em indivíduos com estresse, ansiedade e depressão (MUTSUURA et al., 2009; GRYNDERUP et al., 2013), sendo considerado por alguns autores um biomarcador dessas alterações psicológicas (HELLHAMMER; WÜST; KUDIELKA, 2009).

Níveis de cortisol salivar foram previamente avaliados em indivíduos com LPB, no entanto, os estudos ainda são escassos e seus resultados controversos quanto ao padrão deste biomarcador nos indivíduos com LPB e a sua relação com fatores psicológicos (RÖDSTRÖM et al., 2001; KORAY et al., 2003; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; GIRARDI et al., 2011; NADENDLA et al., 2014; PIPPI et al., 2014).

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar o perfil clínico, os fatores psicológicos e salivares em indivíduos com LPB, de modo a melhor compreender a relação entre esta desordem e o estresse, ansiedade e depressão.

# Revisão de Literatura

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Líquen plano: Aspectos gerais e epidemiologia

O LP é uma doença mucocutânea crônica, mediada imunologicamente, que pode afetar a mucosa bucal, a mucosa genital, a pele, bem como o couro cabeludo e as unhas (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007). As lesões cutâneas do líquen são descritas como pápulas poligonais, púrpuras e pruriginosas, afetando, em geral as superfícies flexoras das extremidades, apresentando, na superfície das pápulas, linhas brancas finas semelhantes a um rendilhado (estrias de Wickham) (FRAGA et al., 2011). A prevalência exata do LP na população em geral é desconhecida, mas a estimativa é que esta varie de 0,22% até 5% (MCCARTAN, HEALY, 2008), atingindo mais mulheres do que homens (BERMEJO-FENOLL et al., 2009; CARBONE et al., 2009) em uma proporção de 2:1 (WANG, VAN DER WAAL, 2015) e indivíduos de raça/cor branca (SOUSA, ROSA, 2008).

O LP se manifesta com maior frequência na cavidade bucal do que nas demais regiões do corpo. De modo geral, as lesões na mucosa bucal ocorrem em 50 a 70% dos indivíduos com LP e podem ser exclusivas em 20 a 30% dos portadores da doença (NICO, FERNANDES, LOURENÇO, 2011).

O LPB é considerado uma desordem rara, afetando, segundo estudos conduzidos em distintos países, de 0,5 a 2% da população geral, (SUGERMAN; SAVAGE, 2002; FERNÁNDEZ-GONZÁLES et al., 2010; WU et al., 2010). A doença acomete especialmente indivíduos entre a quarta e sexta décadas de vida (FARHI; DUPIN, 2010; RASI et al., 2010; RIBEIRO et al., 2010). De acordo com Laeijendecker (2005), a doença pode também afetar indivíduos menores de 18 anos, preservando as mesmas características clínicas com as quais se manifesta nos adultos, porém com prognóstico mais favorável.

A predileção do LPB por indivíduos da raça/cor branca foi reportada, onde alguns autores encontraram um risco até 5 vezes maior de indivíduos desta cor desenvolverem a doença (SOUSA, ROSA, 2008). Estudos indicam ainda que esta associação pode estar relacionada a fatores genéticos (SOUSA et al., 2005; SOUSA, ROSA, 2008). Bruno e colaboradores (2002) e Rasi e colaboradores (2010) apontam que apesar de existir variações na incidência de LPB entre as diferentes raça/cor, ainda não se pode afirmar uma possível predisposição racial para esta doença.

O LPB tende a ser mais duradouro e resistente ao tratamento do que a forma cutânea da doença (MOLLAOGLU, 2000; BAJAJ et al., 2010). As lesões bucais normalmente

persistem por anos com períodos de exacerbação ou queiscência. Durante a exacerbação, tanto áreas eritematosas ou ulceradas quanto a sensibilidade dolorosa são mais expressivas (MOLLAOGLU, 2000). Exacerbações do LPB foram relacionadas a períodos de estresse psicológico, ansiedade e trauma mecânico (fenômeno de Koebner) (ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007).

Uma das mais importantes complicações relacionada à evolução do LPB é o desenvolvimento de carcinoma escamocelular a partir desta lesão (GANDOLFO et al., 2004), apresentando uma frequência de transformação maligna de 0,4 a 5,3%, o que permitiu a OMS classificá-lo como uma desordem potencialmente maligna, ou seja, uma condição que têm a maior probabilidade de progredir para o câncer (VAN DER WAAL, 2010).

O risco de transformação maligna permanece tema de discussão na literatura (SHIRASUNA, 2014) e alguns autores reportam que a maior dificuldade para avaliar esta possibilidade está relacionada com a falta de informações sobre a exposição dos indivíduos a substâncias carcinogênicas, a inclusão de casos de lesões liquenóides orais (LLO) em estudos sobre LPB e a falta de critérios bem estabelecidos para o diagnóstico da doença, o que pode tornar os dados disponíveis na literatura insuficientes para confirmar esta hipótese (DE SOUSA et al., 2009; HODGSON, CHAUDHRY, 2010).

Fang e colaboradores (2009), no intuito de determinar a prevalência de transformação maligna e investigar as características dos indivíduos com LPB que desenvolveram carcinoma escamocelular, fizeram um estudo, entre o período de 1951 e 2006, em que encontraram 2.119 amostras diagnosticadas como LPB, sendo que os indivíduos com restaurações de amálgama ou que utilizavam drogas que induziam LLO não foram incluídos na amostra do estudo. Deste total, 992 eram homens e 1127 mulheres. A média de idade foi de 45 anos e 23 (1,1%) desses indivíduos desenvolveram carcinoma escamocelular no mesmo local de preservação do LPB previamente diagnosticado. O local mais afetado foi à língua (69%) e a média de tempo para a transformação maligna das lesões foi de 16 meses. Os autores concluíram que o risco de transformação maligna do LPB existia, porém não era alto. Além disso, os portadores de LPB erosivode mais idade e que consumiam cigarros e bebidas alcoólicas eram os mais propensos a transformação maligna do LPB.

Recentemente, mais estudos utilizando critérios de diagnóstico clínico e histológico, mais rigorosos vêm sendo realizados com o objetivo de avaliar a evolução do LPB e seu potencial de transformação maligna (BERMEJO-FENOLL et al., 2010; BOMBECCARI et al., 2011).

Para Van der Waal (2010), a transformação maligna do LPB pode ocorrer em todos os tipos clínicos da doença, embora, esta transformação seja fragilmente documentada diante da falta de correlação clínico-patológica no diagnóstico em alguns estudos. Dada à incerteza da natureza potencialmente maligna do LPB e o fato de que a detecção precoce do câncer bucal resulta em melhora da sobrevida do indivíduo, faz-se necessário o conhecimento acerca da doença e o monitoramento cuidadoso de todos os indivíduos a longo prazo (LODI et al., 2005; BERMEJO-FENOLL et al., 2009; DE SOUSA et al., 2009).

## 2.2 Características clínicas e histopatológicas do líquen plano bucal

O LPB pode ocorrer em qualquer região da cavidade bucal, tendo como locais de predileção a mucosa jugal, o dorso da língua, o vermelhão do lábio e a gengiva. Clinicamente a lesão pode apresentar-se sob a forma de estrias entrecruzadas, pápulas e placas esbranquiçadas, eritema, erosão ou bolhas. As lesões são quase sempre bilaterais, simétricas e raramente isoladas, podendo assumir também arranjos arboriformes, estriados ou anulares, sendo estes aspectos comuns na mucosa jugal bilateralmente (MOLLAOGLU, 2000).

O LPB é classificado clinicamente nas formas reticular, erosiva, bolhosa, atrófica, papular e placa, sendo os dois tipos mais prevalentes o reticular e o erosivo. Estas distintas apresentações clínicas representam variações de intensidade e de duração do processo patológico, de maneira que não é raro, em um mesmo indivíduo, estar presente as múltiplas formas do LPB (KELSCH, EDWARDS, 2002; NICO, FERNANDES, LOURENÇO, 2011).

A lesão reticular é o tipo mais comum do LPB, sendo caracterizado por apresentar como sinal patognomônico inúmeras linhas que reunidas entre si formam uma rede, as estrias de Wickham, podendo apresentar bordas eritematosas (KELSCH, EDWARDS, 2002; ANSEMI, FINOL, GARCIA, 2008). Este tipo clínico normalmente não produz sintomatologia dolorosa e se apresenta predominantemente de forma simétrica na mucosa jugal. Eventualmente, outras áreas da mucosa bucal também podem estar envolvidas concomitantemente, como borda lateral e dorso de língua, gengiva, palato e vermelhão labial. As lesões reticulares podem ainda aumentar ou diminuir de tamanho em semanas ou meses e, em alguns indivíduos, podem eventualmente progredir para um tipo clínico mais severo como a forma erosiva (GOROUHI, DAVARI, FAZEL, 2014).

O LPB erosivo é a segunda forma clínica mais comum e mais significativa da doença, considerando que as lesões são geralmente sintomáticas, variando desde um simples desconforto até episódios de dor intensa, interferindo na função mastigatória e

consequentemente na qualidade de vida dos indivíduos (KELSCH, EDWARDS, 2002). Clinicamente observa-se ulceração irregular central coberta ou não por placa de fibrina ou pseudomembrana. A lesão costuma ser circundada por finas estrias radiantes ceratinizadas ou rendilhadas e pode apresentar um halo eritematoso (CANTO et al., 2010).

Caso o componente erosivo apresente-se de forma grave, ocorrendo a separação entre epitélio e tecido conjuntivo subjacente resultará na forma clínica mais incomum, que é o LPB bolhoso. Nesta forma clínica, observa-se a presença de bolhas ou vesículas que variam de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro, as quais aumentam de tamanho e tendem à ruptura tecidual deixando a superfície ulcerada e dolorosa. Em geral a periferia da lesão é circundada por estrias finas e ceratinizadas (MARTINS et al., 2008).

A forma clínica atrófica do LPB apresenta lesões avermelhadas difusas, podendo apresentar estrias brancas, características do tipo reticular, circundada por uma área eritematosa, de modo que, assim como na forma erosiva, o indivíduo pode apresentar sintomas que variam de dor espontânea a dor induzida durante a mastigação, fala e deglutição. As localizações mais frequentes para esta forma clínica são a mucosa jugal, língua e gengiva (FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ et al., 2010). Alguns autores acreditam que principalmente as formas atrófica e erosiva da doença são as que possuem maior risco de malignização devido ao fato de que nestas formas o tecido conjuntivo exposto ficaria mais susceptível a fatores irritativos externos e a ação de carcinógenos (DORTA et al., 2001; MOLLAOGLU, 2000; DANIELLI et al., 2010; ZYADA, FIKRY, 2010). Em indivíduos com essa condição, a possível transformação maligna pode estar associada a alguns fatores de risco para o câncer bucal, tais como o consumo de tabaco e a ingestão de bebidas alcoólicas (SCARDINA et al., 2009).

A forma papular do LPB é rara e normalmente acompanhada de algum outro tipo das variantes descritas. Apresenta pápulas brancas de 0,5 a 1 mm de diâmetro, com estriações finas na sua periferia (VILLANOVA et al., 2012).

O LPB em placa representa uma variante da forma reticular, apresentando-se sob a forma de placas esbranquiçadas e homogêneas que se assemelham as leucoplasias. Esta forma clínica ocorre principalmente em dorso de língua e mucosa jugal, podendo ter o aspecto multifocal, com variação na sua forma de áreas lisas e planas para irregulares e elevadas (KELSCH, EDWARDS, 2002; SCULLY, CARRDOZZO, 2008).

Para De Sousa e colaboradores (2009) as características histopatológicas do LPB são típicas, mas não específicas, já que os seus aspectos histopatológicos são semelhantes à LLO, lúpus eritematoso e estomatite crônica ulcerativa. Dessa maneira, torna-se imprescindível a



avaliação histopatológica, em consonância com o exame clínico, para o correto diagnóstico da lesão.

Os achados histopatológicos clássicos para o LPB incluem liquefação da camada basal, acompanhada de um intenso infiltrado linfocitário disposto em faixa, imediatamente subjacente ao epitélio; presença de numerosos corpúsculos colóides eosinofílicos na interface epitélio-tecido conjuntivo; cristas interpapilares ausentes, hiperplásicas ou, comumente, em forma de “dente de serra”, variações de espessura da camada espinhosa, graus variáveis de orto, paraceratose e ausência de displasia (NAGAO et al., 2000; SOUSA, ROSA, 2008; VAN DER WAAL, 2010).

### 2.3 Diagnóstico do líquen plano bucal

O diagnóstico do LPB é estabelecido com base na história da doença, nas características clínicas e exame histopatológico, sendo que a imunofluorescência também pode ser utilizada como método adicional para facilitar o diagnóstico (KOLDE et al., 2003; NICO, LOURENÇO, FERNANDES, 2011). Além disso, uma vez que 30 a 50% dos indivíduos com lesões bucais também possuem lesões cutâneas, a presença dessas últimas também podem auxiliar no diagnóstico clínico do LPB (KELSCH, EDWARDS, 2002).

Em lesões clássicas de LPB é possível realizar o diagnóstico com base apenas na aparência clínica, como é o caso da forma reticular que possui as estrias de Wickham como característica patognomônica. Para o diagnóstico de casos que não possuem a forma clássica da doença é indispensável à realização do exame histopatológico (EISEN et al., 2005; DANIELLI et al., 2010), principalmente, para excluir a presença de displasias epiteliais orais ou indícios de malignidade (EISEN et al., 2005). Este procedimento deve, preferencialmente, ser realizado em áreas ceratóticas, evitando-se as erosões por serem desprovidas de epitélio, dificultando a interpretação microscópica (VAN DER MEIJ, VAN DER WAAL, 2007; NICO, LOURENÇO, FERNANDES, 2011). Em casos histopatologicamente inconclusivos, a imunofluorescência direta é indicada, revelando a presença de fibrinogênio ao longo da zona da membrana basal, entre 90% a 100% dos casos. Em algumas situações podem também ser encontrados fatores do complemento e imunoglobulinas, mas em menor frequência do que a deposição de fibrinogênio (REGEZI, SCIUBBA, 2000).

Para a realização de um correto diagnóstico é imprescindível também detalhar a descrição clínica e distribuição das lesões para diferenciá-las de outras doenças similares.

Algumas doenças com apresentação multifocal bilateral podem ser incluídas no diagnóstico clínico diferencial do LPB tais como: LLO, leucoplasia, leucoedema, carcinoma escamocelular, pênfigo, penfigóide, lúpus eritematoso, eritema multiforme e candidíase (MOLLAOGLU, 2000; REGEZI, SCIUBBA, 2000; ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007). O diagnóstico diferencial de LPB depende da variação clínica da doença, do envolvimento anatômico na cavidade oral, da simetria, persistência e severidade das lesões, a idade e sexo dos indivíduos, da possibilidade concomitante de outras doenças, dos potenciais fatores de risco como uso do tabaco e de medicamentos e a possibilidade de envolvimento da pele (LAEIJENDECKER, 2005).

As lesões de LPB e de LLO apresentam critérios clínicos e histopatológicos semelhantes, sendo um grande desafio estabelecer um correto diagnóstico, que implicará no tratamento mais adequado e acompanhamento dos indivíduos portadores dessas doenças (HIREMATH; ALKA; HALLIKERIMATH, 2015). As LLO são causadas mais comumente por reações a drogas ou contato com materiais restauradores, que não migram para outras regiões intra-orais, sendo sua regressão associada a remoção do fator causal ou irritativo (THORNHILL et al., 2003; SCHLOSSER, 2010). Os medicamentos mais comumente associados a este tipo de lesão são os anti hipertensivos, hipoglicemiantes orais, antiinflamatórios não esteróides, antiarrítmicos, drogas psicoativas, antiparasitárias e antimicrobianas (RICE, HAMBURGER, 2002).

Van der Meij e Van der Waal (2007), em um estudo prospectivo, avaliaram 343 indivíduos em fevereiro de 2001 a 2004. Deste total, foram incluídos os indivíduos que tinham acompanhamento mínimo de 6 meses e excluídos os que se recusaram a fazer biópsia, totalizando 192 indivíduos. Deste total, 67 foram diagnosticados com LPB e 125 com LLO. A média de idade foi de 52 anos e os indivíduos foram acompanhados por períodos entre 7 a 96 meses. Da amostra estudada, quatro indivíduos do grupo de LLO desenvolveram carcinoma de células escamosas oral durante o acompanhamento. Os dados não revelaram aumento do risco de transformação maligna nos indivíduos com LPB, porém um aumento estatisticamente significativo de 142 vezes foi encontrado para o grupo de LLO. Devido aos resultados obtidos no estudo, os autores recomendam o monitoramento dos indivíduos com LLO duas vezes ao ano para detecção precoce de possível transformação maligna.

As lesões de LPB pápulo-reticuladas devem ser diferenciadas de candidose, *morsicatiobuccarum* (esfoliação da mucosa por hábito de mordiscar) e outras lesões traumáticas, placas mucosas da sífilis secundária, leucoplasia pilosa oral e leucoedema (KELSCH, EDWARDS, 2002). O LPB erosivo deve ser adequadamente diferenciado de aftas

recorrentes, penfigóide das membranas mucosas, pênfigo vulgar, eritema polimorfo, lesões agudas de lúpus eritematoso, carcinoma escamocelular, doença do enxerto versus hospedeiro ou reação liquenóide (FRAGA et al., 2011).

Indivíduos com lúpus eritematoso podem apresentar lesões análogas ao LPB, e o diagnóstico diferencial clínico e histopatológico pode ser difícil sem o auxílio de outros exames complementares. Em alguns casos o padrão da imunofluorescência direta no lúpus pode ser o mesmo descrito para o LPB (KULTHANAN et al., 2007), no entanto, depósitos imunorreagentes em núcleos de ceratinócitos e em vasos sanguíneos da derme são comuns no lúpus eritematoso (MUTASIM, ADAMS, 2001). A estomatite crônica ulcerativa também é uma doença com características clínico-patológicas semelhantes ao LPB, no entanto, possui padrão imunopatológico característico, com anticorpos direcionados aos núcleos das células do epitélio (NEVILLE et al., 2009)

A “gingivite descamativa”, às vezes, apresenta dificuldade no diagnóstico clínico diferencial do LPB quando da ausência de lesões em outras localizações. Penfigóide das membranas mucosas, pênfigo vulgar e LPB erosivo ou atrófico podem manifestar-se como gingivite descamativa de aspecto clínico muito semelhante, sendo fundamental a realização do exame histopatológico e quando necessário a imunofluorescência direta para adequado diagnóstico (NICO, LOURENÇO, FERNANDES, 2011). A forma bolhosa do LPB pode se assemelhar ao eritema multiforme, o qual se apresenta mais agudo e geralmente envolve a mucosa labial (MOLLAOGLU, 2000).

O LPB pode estar associado a outras doenças auto-ímmunes e ímmunes, incluindo a colite ulcerativa, alopecia areata, vitiligo, dermatomiosite, miastenia gravis, hipogamaglobulinemia e cirrose biliar primária (BURNS et al., 2004; GREENBERG, 2008).

#### 2.4 Etiopatogênese do líquen plano bucal

O LPB representa um processo imunologicamente mediado que se assemelha microscopicamente a uma reação de hipersensibilidade (ALAM, HAMBURGER, 2001; SOUSA, ROSA, 2008) e embora a patogênese da doença tenha sido amplamente estudada, a sua etiologia, complexa e multifatorial, ainda permanece pouco esclarecida.

O principal evento da patogênese da doença consiste no ataque linfocitário aos ceratinócitos da camada basal da mucosa, de modo que os linfócitos T induzem a apoptose e degeneração celular e perpetuam o processo ao liberar citocinas no sítio inflamatório (SCULLY et al., 1998; ISMAIL, KUMAR, ZAIN, 2007). Desse modo, o mecanismo da

doença parece envolver várias etapas, como a ocorrência de um fator ou evento precipitante, liberação focal de citocinas, super expressão das moléculas de adesão vascular, recrutamento e retenção de células T e citotoxicidade dos ceratinócitos basais mediada por linfócitos T (REGEZI, SCIUBBA, 2000).

As citocinas, regulamentadoras da ativação de células T normal expressa e segregada (RANTES) são da família das quimiocinas, produzida por várias células, incluindo os linfócitos T ativados, células epiteliais brônquicas, fibroblastos sinoviais reumatóides, ceratinócitos orais e mastócitos (ROOPASHREE et al., 2010).

Os ceratinócitos orais podem tornar-se alvo de destruição porque expressam em sua superfície antígenos alterados ou estranhos que são reconhecidos pelas células de *Langerhans* que induzem a proliferação de linfócitos T (THORNHILL, 2001). As células T CD8+ autocitotóxicas ativam a apoptose das células do epitélio oral (KHAN et al., 2003; CANTO et al., 2010; RIBEIRO et al., 2010). Este processo imunológico resulta em degeneração vacuolar, lise das células basais e, por último, liquefação destas células. A degeneração dos ceratinócitos basais forma corpos colóides ou de Civatte que aparecem como glóbulos eosinófilos homogêneos (SUGERMAN et al., 2000).

Para Girardi et al. (2011), o estresse e outras alterações psicológicas são capazes de modificarem e promoverem desregulação da função imunitária, com alteração do equilíbrio das citocinas Th1/Th2, a ativação dos linfócitos T e a produção de citocinas inflamatórias.

Alguns autores sugerem que a resposta imune inflamatória observada no LPB está relacionada a um antígeno, ainda desconhecido, que pode ser endógeno ou exógeno. As manifestações clínicas do LPB variam entre os indivíduos, onde alguns apresentam lesões brandas, sem sintomatologia, enquanto outros desenvolvem lesões extensas e múltiplas. Sugere-se que estas características do LPB podem ser atribuídas a fatores extrínsecos ou intrínsecos que exercem influência no surgimento, persistência e/ou progressão das lesões (LODI et al., 2005; FARHI, DUPIN, 2010).

Dentre os fatores que foram propostos para explicar a etiologia do LPB estão à predisposição genética, autoimunidade, alergia, consumo de certos alimentos, hábitos de fumar e ingerir bebidas alcoólicas, condições sistêmicas como diabetes, infecção por agentes virais e bacterianos, além de alterações psicológicas (ROOPASHREE et al., 2010).

A associação do tabagismo com o LPB não está totalmente esclarecida. O uso do tabaco não tem sido associado ao surgimento do LPB, mas sim à exacerbação dos sintomas e malignização das lesões (GORSKI et al., 2004). Adicionalmente, o consumo de certos alimentos como tomate, frutas cítricas e pratos condimentados têm sido associados a períodos

de exacerbação do LPB (EISEN, 2002). Em seu estudo, Gorski e colaboradores (2004) avaliaram o tabagismo em 187 indivíduos com LPB, comparando-os com grupo controle de 76 indivíduos sem a doença. Uma porcentagem relativamente menor de LPB foi encontrada em indivíduos com hábito de fumar (16%) do que nos controles (25%). Contudo, observou-se maior prevalência de ex-tabagistas no grupo de LPB (22,5%) do que nos indivíduos saudáveis (9,2%), situação esta que sugere que a irritação da mucosa e o agravamento dos sintomas do LPB ocasionados pelo uso do tabaco influenciou positivamente na decisão dos indivíduos em parar de fumar.

Além do hábito de fumar, o consumo de bebidas alcoólicas também têm sido associado à progressão e malignização do LPB. Fang e colaboradores (2009), ao analisar 23 casos de transformação maligna do LPB em estudo retrospectivo, observaram que mais de 50% dos indivíduos portadores da doença eram tabagistas (52,17%) ou etilistas (56,52%). Torrent-Castells e colaboradores (2010), em estudo retrospectivo com 63 indivíduos, encontraram correlação positiva significativa entre alterações displásicas e o hábito de fumar, sendo observado abuso do consumo de bebidas alcoólicas em indivíduos com LPB, muito embora não houve associação estatisticamente significativa entre eles. Outros estudos não relacionaram tais hábitos nocivos à malignização do LPB (BERMEJO-FENOLL et al., 2009; PAKFRETAT et al., 2009).

O diabetes melitus (DM) é uma doença sistêmica responsável por muitas alterações e exacerbações na cavidade oral (VASCONCELOS et al., 2008). A correlação da doença com o LPB ainda é controversa, especialmente quando o estudo envolve uma população idosa (SOARES et al., 2005). Saini (2010) determinaram a prevalência de lesões da mucosa oral em indivíduos diabéticos e não-diabéticos, ambos sem hábitos orais nocivos, para investigar uma possível associação da DM com lesões potencialmente malignas. Para tanto, foram incluídos no estudo 420 indivíduos diabéticos e 420 indivíduos-controle. Nos resultados, observou-se uma proporção significativa maior de portadores de DM com uma ou mais lesões orais em comparação com os indivíduos controles, e as lesões mais prevalentes nos diabéticos foram língua geográfica, estomatite devido à prótese e queilite angular. Apenas 0,5% deles apresentaram LPB e esta associação não foi estatisticamente significativa.

Alguns estudos também têm investigado uma possível associação entre a presença do vírus da hepatite C (VHC) e o LPB com achados bastante controversos (JABER et al. 2003; HARDEN, SKELTON, SMITH, 2003; CHAINANI-WU et al., 2004; CUNHA, 2005; BARBOSA et al., 2010; LIANG-HO LIN, SHIN-YU, SHENG-NAN, 2010; PETTI et al., 2011). Para alguns autores o LPB é considerado uma manifestação extra-hepática da doença,

especialmente em áreas endêmicas para este vírus como países do Mediterrâneo, Japão e Ásia (CARBONE et al., 2009; CONROTTO et al., 2010; LIANG-HO LIN, SHIN-YU, SHENG-NAN, 2010), sugerindo que a associação entre o VHC e o LPB não é consistente, já que a prevalência do vírus é extremamente variável a depender do país estudado (ANSELMI, FINOL, GARCIA, 2008; SOUSA, ROSA, 2008; DANIELLI et al., 2010), podendo oscilar entre 0% a 60%, revelando que as diferenças da prevalência de LPB se devam as discrepâncias endêmicas do vírus nas regiões demográficas estudadas (SOUSA, ROSA, 2008).

Estudos têm avaliado fatores psicológicos e sua relação com o desenvolvimento do LPB (SHAH, SUJATHA, ASHOK, 2009; DALIRSANI et al., 2011; GIARDI et al., 2011; GAVIC et al., 2014), porém a verdadeira relação entre estes fatores ainda não está bem estabelecida. Para Hirota (2007), ainda não é possível afirmar se as alterações emocionais são fatores etiológicos ou exacerbadores do quadro clínico do LPB, ou se estas são fatores secundários decorrentes do conhecimento da existência da doença por parte dos indivíduos.

#### 2.4.1 Fatores psicológicos e o líquen plano bucal

Fatores psicológicos como ansiedade, depressão e estresse podem desempenhar um papel importante no comportamento de algumas lesões orais como a estomatite aftosa recorrente e o LPB (GAVIC, 2014).

Nos últimos anos, os transtornos de ansiedade têm aumentado significativamente na população geral, especialmente devido às profundas mudanças ocorridas no contexto cultural, econômico e social, exigindo um processo de adaptação das pessoas a um novo ritmo de vida (TWENG, 2000). A ansiedade pode ser compreendida como um estado de preparação cognitiva e comportamental de um organismo que mobiliza uma resposta a uma futura ou potencial ameaça, representando um processo complexo, envolvendo sentimentos de tensão, medo e insegurança (POKUPEC, GRUDEN, GRUDEN JR, 2009).

Uma característica importante deste transtorno é a distorção da percepção da realidade, acarretando interpretações alteradas em situações diárias. Essas interpretações ocorrem tanto nos níveis cognitivos (se expressa por meio de preocupações excessivas, sensação de fracasso iminente, confusão mental), como alterações comportamentais (agitação psicomotora, tremores musculares) e também sintomas fisiológicos (náusea, sudorese e palpitação) (LANDEIRA, 1998). A escala de Beck, utilizada para quantificação dos sintomas

apresentados por indivíduos com o transtorno de ansiedade, possuem questões que avaliam alterações cognitivas, comportamentais e fisiológicas.

A depressão é considerada uma das principais causas de incapacidade e contribuinte para a carga global de doença (BURCUSA, IACONO, 2007). A depressão pode ser definida como uma síndrome psiquiátrica com componentes biológicos e psicológicos que repercute diretamente na vida do indivíduo, sendo caracterizada por sintomas emocionais, motivacionais e físicos, representando, assim, um conjunto de manifestações que englobam a necessidade de isolamento, a presença de pensamentos negativos, desânimo, ansiedade, fadiga, insônia, sentimento de tristeza, angústia, muito medo e vontade de chorar (GUIMARÃES, 1996).

Os sintomas decorrentes de transtornos depressivos comprometem diversos aspectos da vida do indivíduo, sendo que a gravidade e a quantidade dos sintomas são variáveis em cada pessoa e com o tempo de duração da depressão. Pode ser de longa duração ou recorrente, prejudicando substancialmente a capacidade do indivíduo em desenvolver as suas funções normais (WHO, 2000).

Na sua forma mais leve, indivíduos com depressão podem ser tratados sem medicamentos, mas, quando a doença é moderada ou grave, os indivíduos podem precisar de medicação e ajuda profissional. Um estudo apoiado pela OMS realizado em vários países revelou que 5% dos indivíduos que viviam em comunidades tiveram depressão durante o ano de 2011, dessas pessoas, apenas 10% delas receberam tratamento. Tragicamente quase um milhão de pessoas cometem suicídio a cada ano e grande parte em decorrência à depressão (WHO, 2000).

O estresse e eventos de vida estressantes tem sido frequentemente implicado na causa da depressão e de numerosas outras doenças (RISCH et al., 2009), sendo o estresse psicológico geralmente desencadeado por um estímulo (estressor), que induz a uma reação psicológica no cérebro (percepção de estresse) e, subsequentemente, os sistemas fisiológicos adicionais são ativados no corpo, a exemplo do sistema imunitário, sistema endócrino e sistema nervoso (CACIOPPO, 1998).

O termo estresse foi introduzido na área de saúde por Selye em 1936 e, segundo a definição original, retrata a resposta geral e inespecífica do organismo mediante a um agente causador, que é definido como estímulo estressante ou estressor (PICKERING, 1981). Posteriormente, Mason (1968) mostrou que a resposta do organismo frente a estímulos aversivos tinha um caráter específico, variando de acordo com o tipo, intensidade e duração do estímulo estressor, e com as características individuais. Outros estudos confirmaram estes achados e mostraram que experiências previamente vivenciadas pelo indivíduo também têm

significativa influência nas respostas fisiológicas a estímulos estressores (LEVINE, 2000; STAM et al., 2000). O estresse, dessa forma, representa a resposta do organismo a estímulos aversivos ou a situações desconhecidas, cuja finalidade é a adaptação do indivíduo à nova condição (MARCONDES; TANNO, 2002).

A reação de estresse pode ser dividida em três fases. A fase de alarme ou excitação, que ocorre quando o organismo reconhece o estímulo como estressante, é caracterizada por aumento da capacidade orgânica em responder ao agente agressor, com ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), resultando em aumento na secreção de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina) e de glicocorticóides. Se o estímulo for mantido, a capacidade de reação diminui e o organismo desenvolve mecanismos adaptativos durante a fase seguinte, denominada fase de resistência. Quando essa adaptação não ocorre, desenvolve-se a fase de exaustão, na qual o organismo torna-se suscetível a distúrbios renais, cardiovasculares, gastrintestinais e/ou imunológicos (LUNDBERG, 2000; MCEWEN, 2000).

Diferentes estudos foram realizados para a avaliação da relação entre o LPB e distúrbios psiquiátricos. Estes estudos utilizaram testes psicológicos e dentre eles, alguns encontraram uma correlação positiva entre LPB e fatores psicológicos, enquanto outros não estabeleceram tal relação (DALIRSANI et al., 2009; JUSTI, 2009; GIRARDI et al., 2011).

Períodos de tensão psicológica e ansiedade têm sido reportados por indivíduos com LPB que normalmente relatam o início ou agravamento dos sintomas da doença a eventos negativos e estressantes (RÖDSTRÖM et al., 2001; SUGERMAN, SAVAGE, 2002). O LPB tem sido associado com estresse emocional, todavia ainda não se conseguiu estabelecer precisamente o estresse como fator etiológico do LPB, bem como, de que maneira este fator contribui para o desenvolvimento da doença ou é consequência desta (GUERREIRO, MACHADO, FREITAS, 2005; LUNDQVIST et al., 2006; SILVA et al., 2007; JUSTI, 2009).

Vallejo e colaboradores (2001), em estudo de corte transversal, realizado com uma amostra de 80 indivíduos, encontraram resultados indicando que indivíduos com LPB apresentaram altas taxas de ansiedade e depressão. Os autores afirmaram, ainda, que o tratamento concomitante dos problemas psicológicos e das lesões bucais pode trazer benefícios a estes indivíduos.

No estudo de Soto-Araya, Rojas-Alcayaga e Esguep (2004), foi avaliada a relação entre alterações psicológicas, tais como estresse, ansiedade e depressão, e algumas patologias da mucosa bucal. Para tanto, foram avaliados dezoito indivíduos com estomatite aftosa recorrente, nove com LPB, sete com síndrome da ardência bucal e vinte sem qualquer lesão



bucal aparente, através de testes que avaliavam seu perfil psicológico. Os resultados indicaram uma relação estatisticamente significativa entre a presença de alterações psicológicas e as patologias estudadas. Os autores observaram que o nível de estresse era maior nos indivíduos com estomatite aftosa recorrente e LPB. Por outro lado, os níveis de ansiedade foram maiores nos três grupos de indivíduos com alterações na mucosa bucal, comparados com o grupo controle. Evidências de depressão foram particularmente observadas nos indivíduos com síndrome da ardência bucal. Frente a estes resultados, os autores concluíram haver íntima relação entre alterações psicológicas e determinadas patologias que acometem a mucosa bucal, destacando a influência de fatores psíquicos na manutenção da saúde bucal.

Lundqvist e colaboradores (2006), em estudo com 49 indivíduos com LPB erosivo, sugeriram que existe uma correlação entre os indivíduos que apresentam esta forma clínica da doença com um elevado grau de depressão, ansiedade e estresse, o que faz necessário o reconhecimento de tal fator emocional na prática clínica do profissional para uma adequada orientação de tratamento e acompanhamento dos indivíduos.

Para Silva e colaboradores (2007), fatores psicológicos não são os responsáveis diretos pela presença das lesões de LPB, visto que estudos demonstram que altos níveis de ansiedade nos indivíduos não são capazes de determinar se em algum nível as alterações psicológicas observadas são a causa ou consequência desta lesão. Krasowska e colaboradores (2008) sugerem que o estresse e a ansiedade podem alterar parâmetros da resposta imune e endócrina causando exacerbação da sintomatologia do LPB. Para Scattarella e colaboradores (2011) além do estresse emocional causar a exacerbação desta lesão, este também pode interferir na qualidade de vida dos indivíduos portadores do LPB.

Para Galvão e colaboradores (2004) estudos sobre as manifestações do LPB, bem como sua possível associação com o estresse e outras condições psicológicas precisam ser disponibilizados para os cirurgiões-dentistas para que estes profissionais possam realizar o diagnóstico precoce e orientar o tratamento adequado por meio de uma abordagem multidisciplinar.

## 2.5 Resposta humana ao estresse

A resposta do organismo ao estresse depende da forma como o indivíduo filtra e processa a informação e sua avaliação sobre as situações ou estímulos a serem considerados como relevantes, agradáveis ou aterrorizantes. Esta avaliação determina o modo de responder

diante da situação estressora e a forma como o mesmo será afetado pelo estresse (MARGIS et al., 2003).

A cada instante é natural que o homem busque manter o equilíbrio de suas forças internas com todos os órgãos, de maneira que seu organismo possa trabalhar em harmonia. No entanto, quando há uma alteração neste equilíbrio diante de certa situação que desperte uma emoção boa ou má, isso constituirá numa fonte de estresse. O estresse, desde que ocorra dentro dos limites fisiológicos e psicológicos de cada organismo, pode ser positivo, necessário e estimulante, mas, pode causar doenças se exceder a capacidade de adaptação do indivíduo (ROSSI, 2007).

Uma situação estressante pode ser experimentada como boa, tolerável ou aversiva, dependendo do grau com que uma pessoa sente que tem controle sobre o dado estressor (COHEN, JANICKI-DEVERTS, MILLER, 2007). Uma resposta adaptativa que é ativada durante o estresse irá mostrar especificidade para o estressor e tentar desestabilizar seu potencial. Caso a situação seja bem sucedida, isto pode resultar em crescimento, adaptação e em aprendizagens benéficas, tendo efeito positivo sobre a saúde. No entanto, se a tentativa de satisfazer as exigências causadas pelo estressor falhar, pode levar a comportamento neural, fisiológico, cognitivo e alterações emocionais que farão com que o indivíduo seja mais vulnerável a doenças, incluindo as mentais (DE KLOET, JOËLS, HOLSBOER, 2005).

Existe uma enorme variação na forma como cada indivíduo responde ao estresse. O cérebro humano é o órgão-chave para adaptação às alterações do ambiente físico e social, visto que controla as respostas comportamentais e fisiológicas a uma situação estressante, sendo estas de promoção da saúde ou prejudicial a saúde. A fim de responder às mudanças ocorridas sob situações de estresse, o cérebro está no controle de vários sistemas corporais. Os sistemas metabólico, cardiovascular e imunológico estão todos envolvidos nas consequências do estresse a curto e longo prazo (MCEWEN, 2007).

O sistema de resposta ao estresse inclui o HHA e o SNS, com, respectivamente, a secreção do cortisol e das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) no plasma sanguíneo, que induzem respostas fisiológicas importantes para o enfrentamento de situações estressantes (DEN et al., 2011).

A resposta mais imediata à exposição a um estressor é dada pelo SNA que é dividido em duas partes, simpático e parassimpático, capazes de provocar alterações rápidas nos estados fisiológicos através da inervação dos órgãos alvos (DEN et al., 2011). A ativação do SNS libera adrenalina e noradrenalina, as quais são neurotransmissores responsáveis pelo controle das respostas vegetativas de alerta do organismo e, como consequência, pode ocorrer

o aumento da pressão arterial e da frequência respiratória, dilatação da pupila, entre outros fatores (SILVERTHORN, 2010). Essa excitação do SNS diminui rapidamente em razão do reflexo parassimpático, resultando em respostas de curta duração (ULRICH-LAI, HERMAN, 2009). A outra resposta do organismo ao estresse é o incremento das concentrações do hormônio cortisol, que pode tanto ocorrer em situações de estresse físico como psicológico (FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009).

O cortisol é o principal glicocorticóide circulante no sangue, e sua liberação pelas glândulas adrenais é controlada pela adrenocorticotropina (ACTH) produzida na hipófise anterior (adenohipófise). Por sua vez, a glândula hipófise anterior está sob controle do hormônio liberador de corticotropina (CRH), produzido pelo hipotálamo (BERNE, LEVY, 1998). A liberação do cortisol pela glândula adrenal é resultado de uma cascata hormonal que se inicia no hipotálamo, especificamente no núcleo paraventricular. Esta estrutura se localiza no SNC e também controla a secreção dos hormônios de outra glândula: a hipófise anterior ou pituitária. Para isso, o hipotálamo secreta fatores de liberação na circulação sanguínea para a glândula adenohipófise secretar seus próprios hormônios. Em seguida, após os estímulos hipotalâmicos, a adenohipófise libera o ACTH, cuja função é estimular a adrenal a secretar o cortisol. Esse é o denominado eixo HHA (Figura 1) (HARRIS et al., 2000; SILVERTHORN, 2010).

Em geral, o eixo HHA é auto-regulado via feedback negativo. A secreção do ACTH é sensível ao estresse, que causa elevação das concentrações plasmáticas de ACTH acima dos valores normais. As adrenais respondem ao aumento da secreção de ACTH induzido pelo estresse produzindo maiores quantidades de glicocorticóides. O aumento das concentrações de glicocorticóides na circulação sanguínea age no sentido de inibir a secreção de ACTH por retroalimentação negativa (CROWN, LIGHTMAN, 2005).

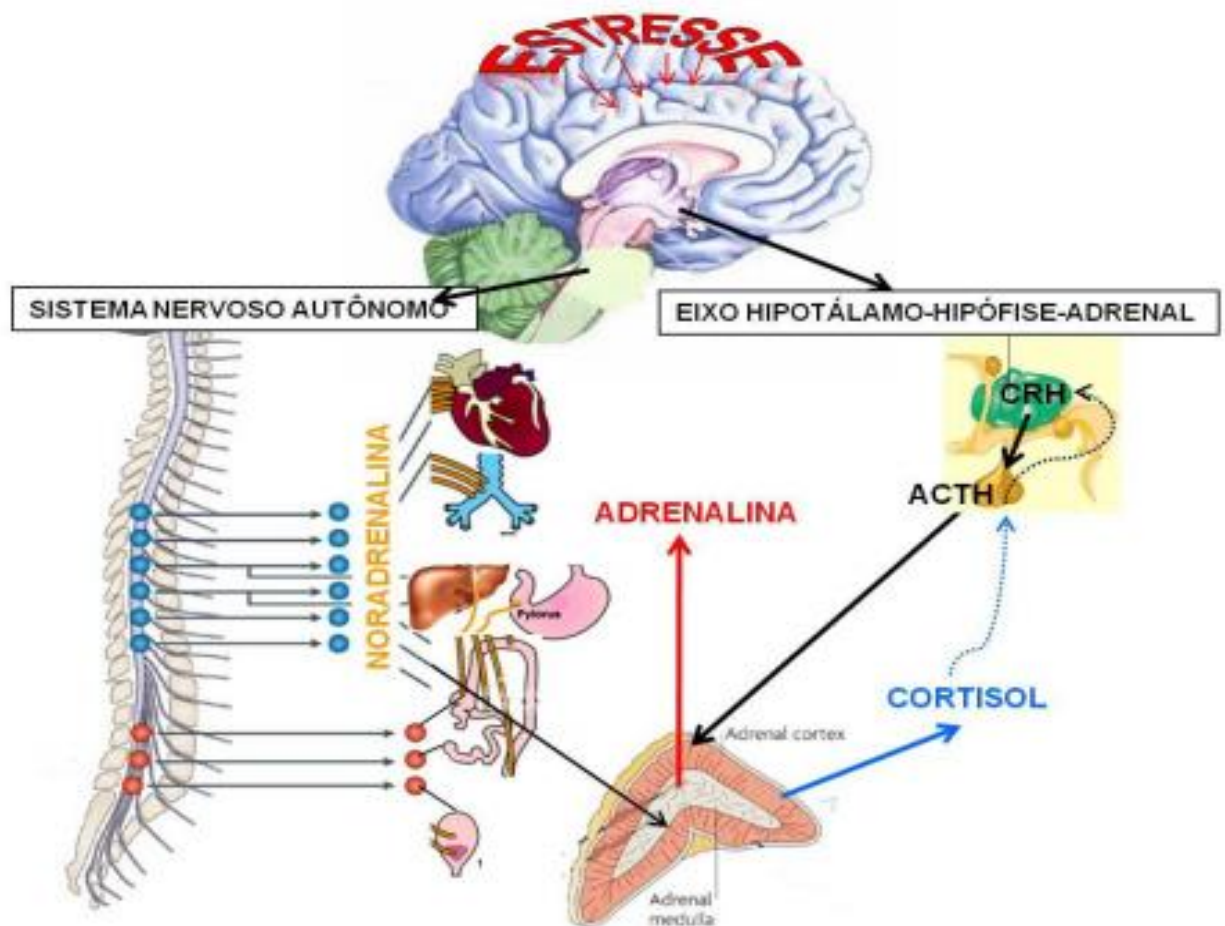


Figura 1. Sistema Nervoso Autônomo e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal  
(Fonte: ULRICH-LAI, HERMAN, 2009)

### 2.5.1 Mensuração do estresse psicológico através do cortisol

No início de 1970, Brown sugeriu que alterações em alguns parâmetros salivares estariam relacionados aos distúrbios psicológicos específicos (BROWN, 1970) e, em condições que envolvem dor, estresse, ansiedade, medo ou dano tecidual agudo, muitas mudanças metabólicas e endócrinas ocorrem, e entre estas um aumento nos níveis de cortisol no sangue é um dos mais importantes efeitos fisiológicos (KORAY et al., 2003).

O cortisol é considerado um biomarcador de estresse. Este termo “biomarcador” refere-se a um parâmetro biológico mensurável e quantificável que pode servir como indicador de saúde e de avaliação relacionado a situações fisiológicas, como também um indicador de processos patogênicos, de exposição ambiental ou como resposta farmacológica

a uma intervenção terapêutica ou ainda para o diagnóstico e prognóstico de doenças (SPIELMANN, WONG, 2011).

O cortisol é o principal glicocorticóide em seres humanos e tem uma ampla influência no metabolismo, imunoregulação, na capacidade de resposta vascular, cognição e comportamento, tendo também um impacto em numerosas condições patológicas, incluindo doenças auto-imunes inflamatórias (AHN, 2007). Este biomarcador pode ser medido na urina, no plasma e na saliva, sendo estes métodos de mensuração altamente correlacionados e sensíveis para medir a atividade do estresse (WEINSTEIN et al., 1999).

Os principais efeitos fisiológicos do cortisol são a estimulação da gliconeogênese, mobilização de gordura e proteínas para serem degradadas, aumento da reatividade vascular às catecolaminas, inibição do crescimento, diminuição da resposta inflamatória e supressão da resposta imune. Essas alterações fisiológicas, juntamente com as promovidas pelas ações do SNS, preparam o organismo para enfrentar situações estressantes, uma vez que aumentam a disponibilidade de energia (COSTANZO, 2007).

O cortisol é extensamente metabolizado como tetrahydrocortisona no fígado e uma quantidade pequena de cortisol permanece livre, sendo a maior parte dos seus produtos excretados na urina. A maior parte do cortisol circulante no sangue está ligada às proteínas transportadoras, globulinas, sendo a transcortina e albumina as principais proteínas transportadora de corticóides. Apenas uma pequena fração (5-10%) encontra-se na forma livre, isto é, na fração biologicamente ativa do hormônio (CASTRO, MOREIRA, 2003).

A vida média de eliminação do cortisol é de aproximadamente 30 minutos, sendo necessária à coleta de urina por 24 horas para avaliar a atividade de todo o eixo HHA (BAUM, GRUNBERG, 1997). Os subprodutos do cortisol podem ser mensurados mais facilmente nas amostras de urina, ao passo que o cortisol livre se encontra em quantidades menores, não refletindo diretamente a atividade da glândula adrenal porque depende do metabolismo do cortisol e da excreção de urina (HEIM et al., 2001).

No plasma, a maior parte do cortisol está ligada à proteína e a análise do cortisol livre é difícil, trabalhosa e cara, além de que a retirada de sangue para o exame pode induzir algum estresse nos indivíduos (RODSTROM, 2001). A maioria dos métodos de imunoenaios utilizados na determinação do cortisol no plasma detecta o cortisol total (ligado e livre), ao passo que a dosagem do cortisol na urina e na saliva quantifica o cortisol livre (CASTRO, MOREIRA, 2003).

O cortisol salivar apresenta algumas vantagens em relação ao cortisol sérico, uma vez que a coleta da saliva não é um procedimento invasivo, não requer pessoal treinado e

mudanças nas condições do ambiente como alteração na temperatura, movimento e crescimento de organismos não alteram a concentração de cortisol nas amostras de saliva (SAFARZEDEH, MOSTAFAVI, HAGHI, 2005; ZHANG, XIAO, WONG, 2009). O estresse causa uma redução no fluxo salivar, que pode alterar as concentrações de algumas substâncias encontradas na saliva. Porém, o fluxo salivar não tem efeito sobre os níveis salivares de cortisol porque o tamanho pequeno e a alta lipossolubilidade desse lipídio presente nas moléculas de cortisol facilitam a difusão através das membranas da célula secretora até a saliva (KIRSCHBAUM, HELLHAMMER, 2000).

Existem algumas desvantagens no uso de biomarcadores salivares. A realização do procedimento de coleta em casa pode ser um fator complicador, já que os participantes podem não realizar da forma devida, desviando-se das instruções dadas (WEIBEL, 2003), o que pode levar a uma coleta insuficiente de saliva (HUIZINK et al., 2003). Além disso, podem ingerir alimentos ou bebidas com pH baixo antes do procedimento, bem como apresentar alguma lesão oral que levem a presença de sangue na saliva, aumentando, assim, o nível de cortisol (ASHMAN, 2002). A análise de esteróides na saliva pode apresentar problemas de análise, uma vez que apresentam níveis muito mais baixos do que em circulação. Os valores de referência, também, muitas vezes variam de acordo com o laboratório, podendo fornecer resultados falsos positivos em casos de sangramento bucal (gingivite), estresse ao despertar, gestantes no terceiro trimestre da gestação, em mulheres usando anticoncepcionais orais, além de outras condições como idade avançada e distúrbios psiquiátricos (LEWIS, 2006).

A fim de minimizar erros durante a coleta, os indivíduos devem ser treinados como coletar amostras de saliva, sendo supervisionados com uma prática prévia, para garantir que eles coletem volumes adequados de saliva. Com rolos de algodão, denominados Salivettes® (Sarstedt), os quais são indicados para uso em participantes de pesquisas em laboratórios, os indivíduos devem ser instruídos a mantê-los plenamente no interior da boca até que fique 1-3 minutos. É uma prática padrão também orientá-los a não escovar os dentes uma hora antes da coleta da amostra de saliva, bem como evitar consumir bebidas ácidas e usar anabolizantes esteróides, pois estas substâncias podem interferir com o desempenho do ensaio. Se a lavagem da boca com água é considerada necessária, deve ser feito pelo menos 10 minutos antes para evitar a diluição da concentração do cortisol. A ingestão recente de alimentos e tabagismo acaba também influenciando as respostas de cortisol (NICOLSON, 2007).

O diagnóstico salivar é um campo dinâmico e emergente que vem utilizando a nanotecnologia e diagnósticos moleculares para auxiliar no diagnóstico de doenças bucais e

sistêmicas, usando os biomarcadores salivares para a detecção de doenças (MALAMUD, RODRIGUEZ-CHAVEZ, 2011).

A "saliva" é geralmente um termo utilizado para designar o fluido presente na cavidade oral, que é originado principalmente a partir de três pares de glândulas salivares: parótidas, submandibulares e sublinguais (sendo estas também consideradas uma união de várias glândulas salivares menores), sendo constituída em sua maioria de água, visto que 1.000 mililitros de saliva possuem 994 mililitros de água (NAVAZESH, 1993; DODDS, JONSON, YEH, 2005). Entretanto, mesmo em pequena quantidade, os sólidos presentes na saliva são de uma diversidade extrema, englobando substâncias inorgânicas (como sódio, potássio, cloreto e bicarbonato) e orgânicas (principalmente proteínas) (HOFMAN, 2001). O seu conteúdo é produzido pelas células acinares das glândulas salivares ou então proveniente do plasma sanguíneo (a saliva é um "filtrado" do plasma) (BARDOW et al., 2008). Por isso, a saliva pode refletir o conteúdo sanguíneo de algumas substâncias, sendo esse aspecto bastante estudado.

A medida de fluxo salivar é realizada para avaliar o grau de secreção glandular. A manifestação mais comum de disfunção da glândula salivar é a hipossalivação. O fluxo salivar pode ser determinado com ou sem estímulo (de repouso), sendo que o valor de fluxo não-estimulado tem sido considerado mais importante no diagnóstico de hipossalivação. Os sintomas e sinais clínicos de hipofunção das glândulas salivares são muitos e variados; um dos sintomas mais comumente relatados é uma sensação de secura ou pouca saliva (xerostomia). A secreção diária de saliva varia, normalmente, entre 800 e 1500 mililitros (ml), com o valor médio de 1000 ml. O fluxo normal para a saliva não-estimulada varia entre 0,25 a 0,35 ml/min e o estimulado de 1,0 a 3,0 ml/min (BARDOW et al., 2003). A saliva é um espécime prontamente disponível, a qual pode ser coletada através de procedimentos não-invasivos, e pode conter muitos hormônios, drogas e anticorpos úteis para o rastreamento de um diagnóstico. Com uma amostra de saliva é possível coletar múltiplas espécimes de um mesmo indivíduo em momentos ideais para obter informações de diagnóstico (HOFMAN, 2011).

A secreção de cortisol salivar apresenta um ritmo circadiano (Figura 2) e, em indivíduos saudáveis, atinge os maiores níveis nas primeiras horas da manhã, e diminui progressivamente até atingir os níveis mais baixos do início à metade do sono (FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009; SILVERTHORN, 2010), preparando o organismo para a interação ativa com o meio ambiente e a vigília. Durante esse ciclo circadiano, existe ainda um pico mais acentuado de cortisol entre 20 a 30 minutos após o despertar na manhã. Nos primeiros 30 minutos após o despertar, os níveis médios de cortisol aumentam entre 50 e

100% e se mantêm dessa forma por, pelo menos, uma hora (LASIKIEWICZ et al., 2008). Esse fenômeno é denominado *resposta do cortisol ao acordar (RCA)* e é considerado um método bastante confiável para a avaliação do eixo HHA (PRUESSNER et al., 1997; GOLOMBEK, 2007; FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009). Os autores trazem que medir a RCA tornou-se um método bastante confiável para avaliar a resposta HHA em indivíduos saudáveis e também submetidos ao estresse ou outras condições de saúde (BARA et al., 2009; THOMAS et al., 2009).

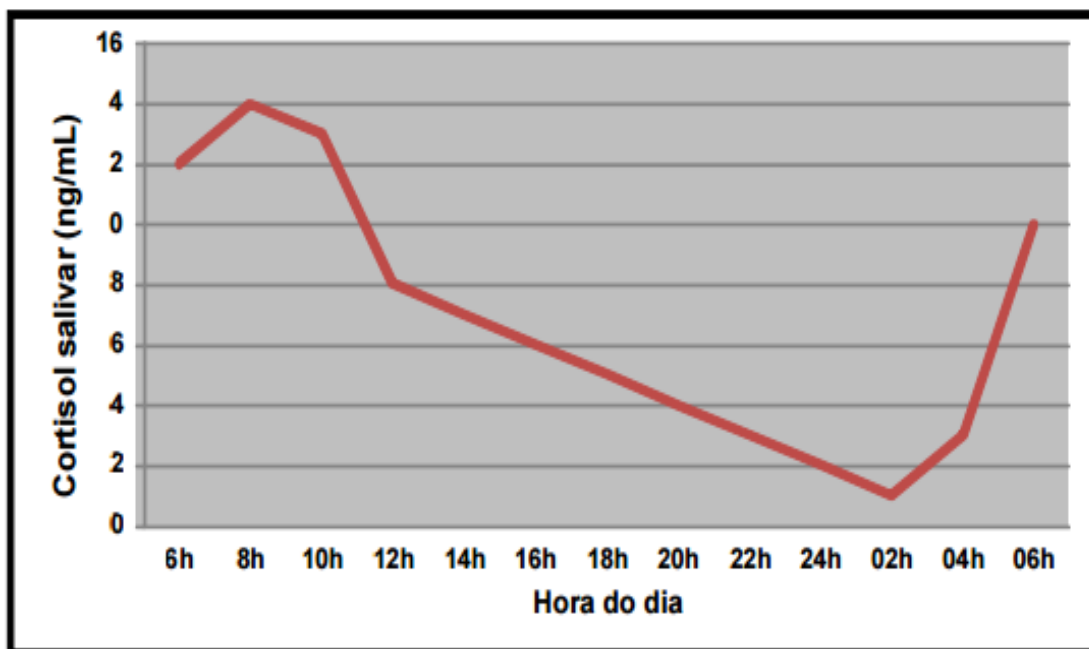


Figura 2. Ritmo circadiano da secreção do cortisol no período de 24 horas  
Fonte: (AIRES, 2008)

Esse perfil diário do cortisol é resultado de uma sucessão de pulsos de secreção da glândula adrenal em resposta à liberação de ACTH pela pituitária que, por sua vez, é controlada pelo hipotálamo (VELDHUIS et al., 1989; MARQUES, MENNA-BARRETO, 2003). Alterações no funcionamento do eixo HHA geralmente são examinadas investigando a RCA e a atividade secretora diurna de cortisol. Este método permite coletas de cortisol repetidas durante o dia no local de trabalho e, conseqüentemente, avalia uma parte da reação fisiológica ao estresse (KUDIELKA et al., 2012).

A função exata da RCA ainda não está completamente esclarecida. No entanto, sugere-se a hipótese de que exista uma antecipação ou preparação do organismo para as demandas do dia a dia e esse é o principal fator que influencia na magnitude da RCA. Estudos mostraram que existe um aumento na amplitude do RCA nos dias de trabalho comparado aos dias de



folga (THORN et al., 2006; DHALGREN et al., 2009), sugerindo que o estresse aumente o RCA (DHALGREN et al., 2009).

É muito importante avaliar a resposta do cortisol salivar mediante a presença de alguns fatores, como idade, sexo, nível de esteróide endógeno ou exógeno (ciclo menstrual feminino, uso de contraceptivos e terapia de reposição hormonal), gravidez, lactação, hábito de fumar, de consumir café e bebidas alcoólicas, fazer uso de energético e praticar atividade física, bem como diante da presença de estresse crônico e uso de medicamentos (KIRSCHBAUM, PIRKE, HELLHAMMER, 1995; HELLHAMMER, WÜST, KUDIELKA, 2009).

No que diz respeito à idade, Van Cauter; Leproult, Kupfer (1996) encontraram que os níveis de cortisol e reatividade ao estresse podem aumentar com a idade, especialmente nos idosos. Em uma reanálise de cinco independentes estudos de seu laboratório com 102 crianças, jovens e adultos de mais idade que estavam expostos ao *Trier Social Stress Test* (TSST), os autores encontraram um elevado nível de resposta do cortisol em idosos (KUDIELKA et al., 2004).

As diferenças de sexo aparecem na maioria das vezes como uma resposta diferencial a estressores e estudos sugerem que as respostas cognitivas e/ou emocionais com situações angustiantes poderiam resultar na secreção de cortisol diferencial (KIRSCHBAUM et al., 1995; STROUD, SALOVEY, EPEL, 2002). Uma meta-análise de respostas de cortisol mostrou maior aumento relacionado à idade na resposta em mulheres do que homens, sugerindo que as diferenças de sexo podem ser acentuadas em idades mais avançadas (OTTE et al., 2005).

Kirschbaum e colaboradores (1999), investigando o papel do ciclo menstrual mediante à aplicação do TSST em 81 indivíduos, homens, mulheres na fase folicular do ciclo menstrual, mulheres na fase lútea e mulheres que usam contraceptivos orais. Os resultados do estudo demonstraram que não foi encontrada diferença entre os sexos para cortisol plasmático, mas, as respostas de cortisol salivar diferiram significativamente entre os grupos. As mulheres na fase lútea tiveram respostas ao estresse de cortisol salivar comparável aos homens, enquanto que as mulheres na fase folicular ou que estavam tomando contraceptivo oral mostraram valores significativamente inferiores de resposta do cortisol salivar. Outros estudos replicaram esses achados comparáveis da resposta do cortisol salivar ao estresse em homens e mulheres durante a fase lútea (WOLF et al., 2001; ROHLEDER et al., 2003), bem como níveis similares de respostas de cortisol salivar em mulheres durante a fase lútea e aquelas que tomam contraceptivos orais (ROHLEDER et al., 2003).

Em relação à influência do uso de medicação contraceptiva sobre a secreção de cortisol salivar em resposta a situações de estresse psicológico, Kirschbaum, Pirke e Hellhammer (1995), após compararem dois estudos controlados, concluíram que mulheres que fazem uso de medicação anticoncepcional, comparadas às que não utilizam, apresentam respostas adrenocorticais significativamente atenuadas. Parry e colaboradores (2000), analisando as alterações do ritmo circadiano do cortisol durante o ciclo menstrual, em mulheres com tensão pré-menstrual, encontraram que não existe diferença quantitativa na secreção de cortisol, mas uma diferença na temporização do ritmo, ou seja, na fase lútea a acrófase (pico) do cortisol acontece cerca de uma hora mais cedo que durante a fase folicular.

Os dados disponíveis sobre o impacto da suplementação de hormônio esteróide sexual ou de reposição hormonal em seres humanos é muito heterogêneo, e estudos que provocam a resposta do cortisol em um cenário experimental, são ainda muito escassos. Com base nas evidências existentes, verifica-se que a administração de esteróides sexuais, mesmo em curto prazo, pode modular o eixo HHA com respostas agudas de estresse (HELLHAMMER, WUST, KUDIELKA, 2009).

Geralmente a gravidez é acompanhada por mudanças significativas no eixo HHA, que são exacerbadas por múltiplas repetições do período gravidez/ lactação, já que a amamentação está associada à redução da resposta do cortisol salivar ao estresse entre as mães multíparas, mas não nas primíparas (TU et al., 2006). Além disso, existe um impacto potencial dos peptídeos inibidores de oxitocina e prolactina lactogênica nos diferentes níveis de regulação do eixo HHA (HEINRICHS et al., 2002).

Estudos que investigaram o efeito do estilo de vida sobre a resposta do cortisol mostraram que pode haver uma ausência de um pico de manhã cedo no cortisol ou um aumento de resposta no final do dia (GUNNAR, VAZQUEZ, 2001). Além disso, relataram também que comportamentos de vida, como o tabagismo, afetam os níveis de cortisol (BARON et al., 1995; STEPTOE et al., 2003). O consumo regular de nicotina pode levar a níveis elevados de ACTH cronicamente e/ou de níveis de cortisol com a redução da capacidade de resposta do eixo HHA ao desafio agudo (KIRSCHBAUM, SCHERER, STRASBURGER, 1994; AL'ABSI et al., 2003).

A ingestão de cafeína pode potencialmente ativar componentes importantes do HHA durante momento de repouso, permitindo um aumento nos níveis de cortisol plasmático e salivar (LOVALLO et al., 2005). No entanto, outros autores, não observaram aumento nos níveis de cortisol livre e nem total após o consumo de café e chá dourado (LOVALLO et al., 2006; MACKENZIE et al., 2007; STEPTOE et al., 2007).

O impacto do consumo de bebidas alcoólicas na atividade do eixo HHA é controversa. Alguns autores encontraram aumento no nível de cortisol em indivíduos que faziam uso crônico de bebidas alcoólicas (GIANOULAKIS, 2003; ADINOFF et al., 2005), o que não foi observado em outros estudos, onde os autores não conseguiram encontrar diferença na resposta do eixo HHA quando comparados os alcoólicos abstinentes ou alcoólicos dependentes com indivíduos não-alcoólicos (MUNRO et al., 2005; MCRAE et al., 2006).

O uso de medicação, como glicocorticóides e drogas psicoativas, mesmo em curto prazo, alteram a resposta do cortisol salivar ao estresse psicossocial (MAHEU, JOOBER, LUPIEN, 2005; KUDIELKA et al., 2007; FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009). Da mesma forma, o tratamento com diferentes antidepressivos altera eixo HHA como demonstrado em vários estudos, embora a resposta de cortisol livre não tenha sido medida em tais estudos (RINNE et al., 2003; SCHULE et al., 2003; NIKISCH et al., 2005).

O estresse e eventos de vida estressantes são frequentemente implicados na causa da depressão e em outras numerosas doenças (RISCH et al., 2009). Sher, Lolak e Maldonado (2010), sugerem que a secreção de cortisol devido a problemas diários contribui para o desenvolvimento de depressão e o nível elevado de cortisol pode piorar a condição em indivíduos deprimidos. Uma RCA reduzida tem sido observada em quadros de esgotamento, fadiga crônica e em indivíduos com relato de problemas de saúde (PRUESSNER et al., 1997; KUDIELKA, KIRSCHBAUM, 2005; ROBERTS et al., 2004). Um aumento na concentração de cortisol tem sido encontrado em doentes deprimidos (GRYNDERUP, 2013) e ansiosos (NADENDLA, 2014). Considerando que o estresse está intimamente relacionado com depressão e ansiedade, este pode modificar funções imunes e predispor ao desenvolvimento de algumas doenças (GIRARDI et al., 2011).

#### 2.5.1.2 Cortisol salivar e o líquen plano bucal

Sousa e Rosa (2008) questionam a dificuldade em mensurar o fator emocional em estudos envolvendo LPB. Alguns autores têm utilizado testes psicológicos buscando quantificar os fatores psicológicos e sua relação com a doença (VALLEJO et al., 2001; LUNDQVIST et al., 2006; SILVA et al., 2007; SCATTARELLA, 2011), mesmo que a subjetividade inerente aos instrumentos possam tornar sua análise difícil (SCULLY et al., 1998).

Outros estudos, além de testes psicológicos, têm buscado utilizar biomarcadores salivares como o cortisol, a fim de se obter padrões mais objetivos de mensuração dos estados

psicológicos e sua correlação com LPB (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; GIRARDI et al., 2011; NADENDLA et al., 2014).

As alterações nos níveis de cortisol e sua relação com o LPB se contrapõem nos estudos, uma vez que alguns autores encontraram um significativo aumento dos níveis de cortisol em indivíduos com LPB (KORAY et al., 2003; SHAH, ASHOK, SUJATHA, 2009; NADENDLA et al., 2014; PIPPI et al., 2014), diferentemente de outros, que não encontraram alterações significativas no padrão deste biomarcador (RÖDSTRÖM et al., 2001; GIRARDI et al., 2011). Koray et al. (2003) avaliou os níveis de cortisol salivar e de ansiedade em 40 indivíduos com LPB e 40 controles. Os níveis de ansiedade-traço foram mensurados pelo Inventário de Spielberger (STAI-T). Os resultados apontam que os níveis de cortisol e de ansiedade-traço no grupo com LPB foram significativamente superiores aos do grupo controle. A média da pontuação do STAI-T em indivíduos com LPB foi de 49,77 e de 39,45% no grupo controle. O estudo concluiu que o LPB está intimamente relacionado com o estresse. Os autores sugerem ainda que, além de tratamento de rotina, os indivíduos com LPB devem contar também com acompanhamento psicológico.

No estudo conduzido por Shah, Ashok e Sujatha (2009) envolvendo 60 participantes, também foi observado níveis superiores de cortisol salivar e ansiedade, depressão e estresse em indivíduos com LPB quando comparados a um grupo saudável. Os resultados indicaram uma correlação positiva entre níveis de cortisol salivar e depressão ( $r = +0,42$ ,  $p = 0,05$ ), níveis de cortisol e ansiedade ( $r = +0,27$ ,  $p = 0,14$ ) e níveis de cortisol e estresse ( $r = +0,65$ ,  $p = 0,001$ ) nos indivíduos com LPB.

Rödström e colaboradores (2001) avaliaram as alterações nos níveis de cortisol salivar de indivíduos com LPB na sua forma clínica erosiva frente a uma situação estressante, utilizando um teste computadorizado. Para isso avaliaram, a cada 15 minutos durante duas horas (9-11 horas), o cortisol salivar de dez indivíduos com LPB erosivo e de 10 indivíduos sem a doença, pareados por idade e sexo. Uma escala analógica visual e um teste psicométrico (MACL) foram utilizados para estimar o grau de estresse. Os resultados indicaram, em relação ao teste psicológico, não haver diferença entre os indivíduos com ou sem LPB. Além disso, não foi observada correlação significativa entre a concentração de cortisol salivar e o nível de estresse nos indivíduos com LPB erosivo.

Girardi e colaboradores (2011) determinaram os níveis salivares de diidroepiandrosterona (DHEA) e cortisol, além dos escores de depressão, ansiedade e estresse em indivíduos com LPB. Trinta e um indivíduos com diagnóstico de LPB foram selecionados, e foram pareados por sexo e idade com 31 indivíduos do grupo controle. Os sintomas de

depressão, ansiedade e estresse foram investigados pelo Inventário de Depressão de Beck, Inventário de Ansiedade de Beck e o Inventário de Sintomas de Estresse para Adultos de Lipp, respectivamente. A saliva foi coletada no período da manhã e à noite para a determinação dos níveis de DHEA e cortisol, por radioimunoensaio. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de cortisol na noite e durante o dia.

Nadendla e colaboradores (2014) com o objetivo de determinar uma possível associação entre os níveis de cortisol salivar e ansiedade em indivíduos com LPB, avaliaram 20 indivíduos com a doença e o mesmo número de controles saudáveis, pareados por idade e sexo. A saliva foi coletada de todos os indivíduos entre 9:00-9:15 da manhã, de modo a evitar variações diurnas dos níveis de cortisol. As amostras de saliva foram analisadas para os níveis de cortisol pelo método ELISA. Os níveis de ansiedade dos 40 indivíduos foram medidos usando escala de ansiedade de Hamilton. Foi utilizado o teste t de Student para comparar os níveis de ansiedade e de cortisol salivar entre os dois grupos. O nível de cortisol salivar no grupo com LPB mostrou diferença altamente significativa em relação aos controles. Os níveis de ansiedade do grupo LPB também mostrou diferença altamente significativa em relação aos controles. Foi encontrada uma correlação positiva entre a ansiedade e os níveis de cortisol salivar nos indivíduos com LPB. Os autores concluíram que a ansiedade desempenha um papel importante na patogênese do LPB, sendo necessário, além do tratamento tradicional, um apoio psicológico aos indivíduos com a doença.

Pippi e colaboradores (2014), investigaram traços de personalidade em indivíduos com LPB e a capacidade desses indivíduos em lidar com desafios de estresse. A concentração de cortisol e alfa-amilase foi determinada em amostras de saliva coletadas pelos participantes em casa nos horários de 07:30, 12:00 e 19:30. Os resultados indicaram que em comparação com os controles saudáveis, os indivíduos com LPB demonstraram uma capacidade de enfrentamento de situações de estresse menos eficaz obtendo escores mais elevados na percepção de estresse e solidão, mas não obtiveram variação significativa em relação aos sintomas de ansiedade e depressão. Os indivíduos com LPB também mostraram desregulação da atividade do eixo HHA, com uma redução significativa da produção de cortisol salivar diurno, que foi particularmente significativa nas primeiras horas da manhã. Por outro lado, não houve variação significativa na produção e flutuação diurna da alfa-amilase salivar nos indivíduos com LPB. Em conclusão, os autores sugerem que indivíduos com LPB apresentam uma capacidade reduzida de lidar com eventos estressantes e uma desregulação da atividade do eixo HHA com redução dos níveis de cortisol detectado nas primeiras horas da manhã.

## 2.6 Mensuração dos fatores psicológicos por meio de instrumentos e o líquen plano bucal

Os instrumentos psicológicos são aplicados em indivíduos com LPB para avaliar o seu perfil psicológico. A utilização de diferentes testes, assim como a sua subjetividade e à falta de padronização metodológica dos estudos podem ser apontados como possíveis fatores responsáveis por a controvérsia existente em relação a esse tema. Estes fatores tornam difícil chegar a uma conclusão em relação para o papel de distúrbios psicológicos na etiopatogenia da LPB (GIRARDI et al., 2011).

Para avaliar ansiedade e depressão, tem-se utilizado a escala de Beck por ser aplicável, além de ser validada em outros países e profundamente analisada quanto aos critérios de confiabilidade e validade (CANALS et al., 2001; OSMAN et al., 2004).

O Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) foi desenvolvido para avaliar o rigor dos sintomas de ansiedade, selecionando-se 21 itens que refletissem somaticamente, afetivamente e cognitivamente os sintomas característicos de ansiedade, mas não de depressão. Ao respondente é perguntado o quanto ele (a) foram incomodados por cada sintoma, durante a semana que passou, dentro de uma escala de 4 pontos, variando de 0 (não a todas) a 3 (severamente). Os itens somados resultam em escore total que pode variar de 0 a 63. Este teste mostrou uma boa consistência interna ( $\alpha=0,92$ ) e boa confiabilidade teste-reteste com intervalo de uma semana  $r(58)= 0,75$  (BECK et al., 1988).

O inventário foi traduzido e validado no Brasil e constitui uma medida de ansiedade que foi cuidadosamente construída para se evitar confusão com a depressão. A escala fornece a pesquisadores e clínicos um conjunto de critérios seguros e válidos que podem ser usados para ajudar a diferenciar ansiedade e depressão e para esclarecer resultados de pesquisas e investigações técnicas dos dois estados (CUNHA, 2001).

O Inventário de Depressão de Beck (BDI) foi desenvolvido por Beck e colaboradores em 1961, sendo um dos primeiros instrumentos criados com o objetivo de medir a depressão (BECK et al., 1982). O BDI foi traduzido para o português em 1982 (BECK et al., 1982; CUNHA, 2001). Foi validado por Gorenstein e Andrade (1996), sendo a medida de autoavaliação de depressão mais amplamente usada tanto em investigações científicas e como na clínica.

A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3, e os escores variam de ausência de depressão, sintomas depressivos mínimos, depressão leve a moderada e depressão moderada a grave. Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição,

autodepreciação, autoacusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição de libido. Segundo as autoras, a consistência interna da versão para o português foi de 0,81 na amostra de estudantes e de 0,88 na amostra de pacientes deprimidos, sendo estes índices semelhantes aos observados em outros países (GORENSTEIN, ANDRADE, 1996).

Alguns estudos têm utilizado os inventários de Beck para avaliação dos níveis de ansiedade e depressão em indivíduos com LPB com resultados controversos quanto à associação da doença e estes estados psicológicos (ROJO-MORENO et al., 1998; LUNDQVIST et al. 2006; GIRARDI et al., 2011).

Rojo-Moreno e colaboradores (1998) realizaram uma avaliação psicométrica de 100 casos de indivíduos com LPB utilizando os testes Inventário do estado – característica da ansiedade Spielberger, Questionário de Personalidade Cattell 16 PF, Taxa de Ansiedade Depressão Vulnerabilidade Hassanyeh, Inventário de Depressão Beck, Tela de Depressão Raskin e a Tela de Ansiedade Covi. Os resultados desse estudo mostraram que os indivíduos com LPB apresentavam maior grau de ansiedade e depressão, além de serem mais vulneráveis a desordens psicológicas quando comparados a um grupo controle, havendo níveis mais elevados nos indivíduos com LPB do tipo erosivo. Estas alterações, segundo os autores, podem representar um co-fator etiológico no desenvolvimento do LPB ou, pelo contrário, a doença e suas lesões podem ser os responsáveis pelos problemas psicológicos.

Lundqvist e colaboradores (2006), em estudo com 49 indivíduos com LPB erosivo, utilizou a Escala de Estresse Percebido, Escala do Estado de Ansiedade (STAI-S) e Inventário de Depressão de Beck (BDI) para avaliação de estresse, ansiedade e depressão. Os resultados deste estudo indicaram que existe uma forte correlação entre os indivíduos com LPB com um elevado grau de depressão, ansiedade e estresse.

Em se tratando do estresse, de acordo com Cohen e Williamson (1988), existem três formas de mensuração deste estado psicológico. A primeira é direcionada à presença de agentes estressores específicos; a segunda, aos sintomas físicos e psicológicos do estresse e a terceira, em relação à percepção de estresse individual de forma global, independente dos agentes estressores. Existem também escalas que mensuram o nível de estresse por meio de outras escalas que quantificam o impacto de eventos estressores específicos (*life-events impact*). Porém, esses instrumentos apresentam limitações, uma vez que os eventos relacionados ao estresse podem variar muito entre indivíduos.

Cohen, Kamarck, Mermelstein (1983), com o intuito de medir o grau no qual os indivíduos percebem as situações como estressantes, propuseram uma escala que mensura o estresse percebido. Esta escala, denominada *Perceived Stress Scale* (EEP – Escala de Estresse Percebido), foi inicialmente apresentada com 14 itens (PSS 14), sendo também validada com dez (EEP 10) e quatro questões (EEP 4). O coeficiente alfa de confiabilidade é de 0,85. Dessa forma, a Escala de Estresse Percebido (EEP) é um instrumento de autoavaliação amplamente utilizado em pesquisas psicossomáticas clínicas, que foi traduzido e validado para a língua portuguesa (LUFT et al., 2007).

O EEP é o instrumento mais amplamente utilizado para medir a percepção de estresse. É uma medida do grau em que situações na vida de alguém são avaliadas como estressantes. Os itens para alguns autores são considerados fáceis de entender, e as respostas alternativas de igual modo são simples. Além disso, as perguntas são de natureza geral e, portanto, são relativamente livres de conteúdo específico para qualquer grupo de subpopulação (REIS, HINO, AÑEZ, 2010).

A resposta do EEP é uma escala de Likert de cinco pontos, variando de nunca (0), quase nunca (1), às vezes (2), quase sempre (3) e sempre (4), de múltipla escolha, onde o escore é obtido a partir da soma dos pontos de cada questão. As questões nesta escala perguntam a respeito dos sentimentos e pensamentos do indivíduo avaliado durante os últimos 30 dias. Escores mais altos indicam níveis mais elevados de estresse (LUFT et al., 2007).

Mohamadi e colaboradores (2013) utilizaram a EEP para a mensuração dos níveis de estresse em indivíduos com LPB. Um grupo de 60 voluntários participou deste estudo retrospectivo, em que os escores médios para a depressão, estresse percebido e gravidade LPB foram de 16,5, 21,9, 13,8, respectivamente. Os autores sugerem que construções de personalidade podem ter um papel eficaz no desencadeamento experiência de estresse, depressão e LPB. Além disso, as intervenções que aumentam os fatores de proteção individuais podem ser benéficas para a redução de estresse e depressão em algumas doenças graves.



# Objetivos

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

- Avaliar o perfil clínico, fatores psicológicos e salivares em indivíduos com líquen plano bucal.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Descrever características sócio-demográficas, condições de saúde, estilo de vida e manifestações clínicas da lesão em indivíduos com líquen plano bucal;
- Avaliar os níveis de ansiedade, depressão e estresse em indivíduos com líquen plano bucal;
- Determinar o fluxo salivar e o padrão de secreção do cortisol salivar em indivíduos com líquen plano bucal;
- Avaliar se existe correlação entre o padrão de secreção do cortisol salivar com fluxo salivar e os escores de estresse, ansiedade e depressão em indivíduos com o líquen plano bucal.

# Metodologia

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Considerações éticas da pesquisa

O presente projeto de pesquisa foi cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através da Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), segundo o CAAE: 05590612.7.0000.0053 e número de parecer 114.132 (Anexo A)

A coleta de dados foi realizada após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos voluntários (Apêndice I). Esta coleta foi realizada em local reservado, respeitando a privacidade do participante, buscando reduzir riscos ou danos ao mesmo, além de que os dados sobre os indivíduos foram mantidos em sigilo nos relatórios de pesquisa e nas publicações, atendendo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013, no Diário Oficial da União, que revoga a Resolução nº 196/96, de 10 de outubro de 1996 (BRASIL, 2012).

#### 4.1.1 Riscos e benefícios para os sujeitos da pesquisa

**Riscos:** Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao exame da cavidade bucal e a coleta de saliva. O exame bucal foi muito simples, não causou dor e riscos como lesões nos tecidos moles durante o exame minucioso da boca ou o leve desconforto de permanecer de boca aberta durante alguns minutos foram atentamente controlados, uma vez que se trata de um exame feito por profissional especializado, de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico. A coleta de saliva é um procedimento não invasivo, de fácil execução que poderá ser realizado pelo próprio sujeito da pesquisa e sem custos adicionais para o mesmo.

**Benefícios:** O LPB é uma lesão com potencial para transformação maligna, portanto, o conhecimento desta patologia e, especialmente, se esta estiver relacionada a estados psicológicos, pode trazer benefícios para os indivíduos pela possibilidade de estabelecimento de protocolos de tratamento mais adequados para a intervenção nestas lesões. Além disso, os indivíduos com LPB e participantes do estudo permanecerão em acompanhamento periódico na clínica odontológica da UEFS para controle de eventuais sintomas e da evolução da doença.

## 4.2 Delineamento do estudo

Estudo epidemiológico do tipo caso-controle, de caráter exploratório.

## 4.3 Campo do estudo

O campo de estudo compreendeu duas Clínicas de Odontologia da UEFS, onde são ofertados serviços para a comunidade nas áreas de Estomatologia, Patologia Bucal, Dentística, Periodontia, Cirurgia, Radiologia, Prótese e Endodontia.

O Centro de Referência de Lesões Bucais do Núcleo de Câncer Oral da UEFS (CRLB-NUCAO-UEFS) é um local de referência para diagnóstico de desordens potencialmente malignas e o câncer bucal, que oferta serviços na área de Odontologia para indivíduos provenientes da microrregião de Feira de Santana. O centro possui serviços de atendimento clínico, diagnóstico de lesões bucais, biópsias, exames anatomopatológicos e atendimento odontológico de pacientes que serão submetidos ou já estão em tratamento de radioterapia, quimioterapia e cirurgia na região de cabeça e pescoço. Na Clínica Integrada (CI) da UEFS é ofertado atendimento clínico das mais diversas especialidades da Odontologia.

A microrregião de Feira de Santana, pertencente à mesorregião Centro-Norte Baiano, possui uma área total de 12.602,610 km<sup>2</sup>. Segundo o censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2010, a população de Feira de Santana foi estimada em 542.476 habitantes, sendo o segundo município mais populoso do estado da Bahia. Além disso, essa microrregião está dividida em 24 municípios (Água Fria, Anguera, Antônio Cardoso, Conceição da Feira, Conceição do Jacuípe, Coração de Maria, Elísio Medrado, Feira de Santana, Ipecaetá, Ipirá, Iará, Itatim, Ouriçangas, Pedrão, Pintadas, Rafael Jambeiro, Santa Bárbara, Santa Terezinha, Santanópolis, Santo Estevão, São Gonçalo dos Campos, Serra Preta, Tanquinho e Teodoro Sampaio).

Feira de Santana abriga um dos maiores entroncamentos rodoviários do interior do país e o maior do Norte e Nordeste brasileiro. Em virtude desta localização privilegiada, que favorece uma concentração e fluxo corrente de população, mercadorias e dinheiro, a cidade desenvolveu uma importante e diversificada economia baseada no setor de comércio, agropecuária, indústria e de serviços de apoio urbano, ostentando posição de centro distribuidor da produção regional e pólo de negócios e atividades dinâmicas (SANTO, 2003).

#### 4.4 População do estudo

A população do estudo foi constituída pelos casos diagnosticados com LPB no CRLB-NUCAO-UEFS e igual número de controles. A população foi de 42 indivíduos distribuídos em dois grupos. O grupo caso foi formado por 21 indivíduos, com diagnóstico clínico/histopatológico de LPB que obedecerem aos critérios de inclusão do estudo. O grupo controle por 21 indivíduos, selecionados aleatoriamente da CI da UEFS, que não possuíram o diagnóstico de LPB, emparelhados por sexo e idade em relação aos indivíduos com a doença.

##### 4.4.1 Critérios de inclusão para o grupo caso

- Indivíduos residentes na microrregião de Feira de Santana, atendidos no CRLB-NUCAO-UEFS com o diagnóstico clínico e histopatológico de LPB;

- Indivíduos que não apresentam nenhuma outra desordem potencialmente maligna ou maligna da cavidade bucal ou outra doença autoimune além do LPB;

- Indivíduos que concordaram em participar do estudo mediante a anuência do TCLE, respondendo ao formulário para obtenção de dados, aos testes psicométricos (BAI, BDI e EEP) bem como, permitirem realizar o exame clínico bucal, fotografias intrabucais para acompanhamento das lesões e se submeter à coleta de saliva.

##### 4.4.2 Critérios de exclusão para o grupo caso

- Indivíduos gestantes, tabagistas ou em uso de antidepressivos, ansiolíticos, corticoesteróides, anabolizantes esteroidais, contraceptivos orais, drogas imunossupressoras ou sob terapia de reposição hormonal para menopausa ou tratamento oncológico;

- Indivíduos com diagnóstico apenas clínico de LPB sem confirmação histopatológica.

##### 4.4.3 Critérios de inclusão para o grupo controle

- Indivíduos provenientes da mesma população de referência que originaram os casos, atendidos na CI da UEFS, selecionados aleatoriamente, com pareamento (sexo e idade) em relação ao grupo de indivíduos com LPB;

- Indivíduos que não apresentem LPB, nenhuma outra doença autoimune ou lesão potencialmente maligna ou maligna da cavidade bucal.

#### 4.4.4 Critérios de exclusão para o grupo controle

-Indivíduos gestantes, tabagistas ou em uso de antidepressivos, ansiolíticos, corticoesteróides, anabolizantes esteroidais, contraceptivos orais, drogas imunossupressoras ou sob terapia de reposição hormonal para menopausa ou tratamento oncológico.

#### 4.5 Procedimentos de coleta de dados

Com todos participantes do estudo foram realizados o exame clínico da cavidade bucal e aplicados um formulário de entrevista, os testes BAI, BDI e EEP e realizada a coleta de saliva. O formulário para entrevista foi pré-testado em um estudo piloto, para avaliação, compreensão e aceitação dos indivíduos, só então, foi aplicado em todos os participantes do estudo.

##### 4.5.1 Instrumentos de coleta de dados

Inicialmente foi realizado um exame clínico minucioso da cavidade bucal. Em seguida, aplicado um formulário a fim de obter dados relacionados à fatores sócio-demográficos, condição sistêmica, de saúde e hábitos de vida (Apêndice II).

Para a mensuração dos níveis de ansiedade, depressão e estresse percebido foram aplicados o BAI (Anexo B), BDI (Anexo C) e a EEP (Anexo D), enquanto que, para determinação do fluxo e padrão de secreção do cortisol salivar, foram realizadas coleta de saliva e análises laboratoriais utilizando-se kit específico.

##### 4.5.1.1 Treinamento do examinador

O exame clínico foi realizado por um único examinador previamente treinado para o diagnóstico de lesões bucais e em especial do LPB, no mesmo local e sob as mesmas condições de iluminação.

A aplicação dos questionários individuais também foi realizada mediante o treinamento prévio do examinador, que foi instruído sobre esta coleta e como se posicionar durante todo o procedimento.

##### 4.5.1.1.1 Avaliação da condição dos tecidos bucais

A avaliação dos tecidos bucais foi realizada através do exame clínico completo da cavidade bucal sob iluminação direta e com o auxílio de espelho bucal, espátula de madeira e gaze, incluindo a inspeção da cavidade bucal e a palpação dos tecidos. A avaliação desses tecidos indica a presença ou ausência clínica do LPB.

#### 4.5.1.1.2 Diagnóstico do líquen plano bucal

Para o diagnóstico clínico do LPB foram utilizados os critérios apresentados por Mollaoglu (2000). O LPB reticular apresenta como característica a presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas e a presença de uma rede de estrias brancas acinzentadas cercadas por discretas bordas eritematosas, as estrias de Wickham. As lesões em forma de placa devem apresentar placas brancas inespecíficas ligeiramente elevadas e lisas, podendo ser multifocais e assemelhar-se a leucoplasias, estando associadas a lesões brancas reticulares com ou sem lesões atróficas ou erosivas. A forma atrófica do LPB deve acometer geralmente a gengiva inserida, sendo difusa, vermelha e normalmente associada a presença de estrias brancas ao redor da lesão, podendo apresentar um padrão simétrico de distribuição nos quatro quadrantes e causar sensação de ardência, principalmente quando em contato com determinados alimentos. Para o LPB bolhoso será considerado a presença de bolhas ou vesículas que tendem a se romper facilmente deixando uma superfície ulcerada e dolorida, constituindo a forma mais rara de LPB e acomete, principalmente, a mucosa jugal em áreas adjacentes aos segundos e terceiros molares inferiores. Por fim, o LPB erosivo apresenta lesões geralmente irregulares, cobertas por uma placa de fibrina ou uma pseudomembrana no local em que há erosão, que podem causar dor, ardência, irritação e sangramento ao escovar os dentes. A periferia da lesão pode ser cercada por estrias queratóticas e podem migrar, tendendo a ser multifocais.

O diagnóstico histopatológico deve incluir a presença de uma zona bem definida, tipo banda, de um infiltrado de células, especialmente de linfócitos, confinadas na parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de degeneração ou liquefação da camada basal e ausência de displasia epitelial (VAN DER MEIJ, VAN DER WAAL, 2007).

#### 4.5.1.2 Variáveis do estudo

A variável dependente é a presença de LPB (sim=caso e não=controle).



As variáveis propostas para o estudo foram extraídas do formulário de entrevista (Apêndice II), incluindo: variáveis sócio-demográficas (sexo, idade, ocupação, renda, situação conjugal, cor e escolaridade), condição sistêmica e de saúde (menstruação, gravidez, presença de menopausa e de doenças sistêmicas) e estilo de vida (consumos de bebida alcoólica, tabaco e café e prática de atividade física) e dos instrumentos de Beck e da EPP (Tabela 1).

As variáveis relacionadas aos fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse, foram categorizadas para facilitar a realização dos testes estatísticos. Após aplicação dos instrumentos de Beck, os valores de ansiedade e depressão que correspondesse a um escore mínimo e leve, foram agrupados, representando ausência de ansiedade e depressão, enquanto que os valores moderado e grave reportaram a presença de ansiedade e depressão, representando uma variável denominada de componente ansioso-depressivo

Tabela 1. Variáveis do estudo e formas de avaliação

VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
<b>Idade</b>	20  40 anos;40  60 anos;60  80.	< 40 anos; ≥ 40 anos.
<b>Sexo</b>	Masculino; feminino.	Masculino; Feminino.
<b>Raça/cor</b>	Branco; pardo e preto.	Branco; Não branco (pardo e preto)
<b>Renda familiar</b>	< 1 salário mínimo; 1 e 3 salários mínimos; ≥ de 3 salários mínimos.	< 1 salário mínimo; ≥ de 2 salários mínimos.
<b>Nível de escolaridade</b>	Analfabeto; Ensino fundamental; Ensino médio; Ensino superior.	Baixa escolaridade (Analfabeto; Ensino fundamental); Alta Escolaridade (ensino médio ou superior).
<b>Situação conjugal</b>	Casado; Viúvo; Solteiro; Divorciado.	Com companheiro (casado/união estável) Sem companheiro (solteiro/viúvo/divorciado).
<b>Situação de trabalho</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Estado de ocupação</b>	Trabalhador com carteira assinada; Servidor público; Trabalhador informal; Aposentado; Autônomo.	Ocupacionalmente ativo (trabalhador com carteira assinada, servidor público, trabalhador informal, autônomo); Inativo (desempregados e aposentados)
<b>Histórico de doenças sistêmicas</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Tipo de doença</b>	Nome da doença	Sim; Não
<b>Gravidez</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Menstruação</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Uso de contraceptivo</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Menopausa</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Reposição hormonal</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Uso de medicamento</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Hábito tabagista</b>	Sim. Não	Sim; Não
<b>Hábito de beber café</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Frequência que bebe café</b>	1 vez ao dia;2 vezes ou mais ao dia.	1 vez ao dia; 2 vezes ou mais ao dia.
<b>Atividade física</b>	Sim; Não	Sim; Não

<b>Uso de esteróide-anabolizantes</b>	Sim; Não	Sim; Não
<b>Diagnóstico clínico LPB</b>	LPB reticular; LPB placa; LPB bolhoso; LPB atrófico ;LPB erosivo	LPB reticular e em placa; LPB atrófico e erosivo.
<b>Localização da lesão do LPB</b>	Língua; mucosa jugal; região retromolar; mais de um sítio.	-----
<b>Ansiedade e Depressão</b>	Presença de ansiedade e depressão; Ausência de ansiedade e depressão	Presença de ansiedade e depressão; Ausência de ansiedade e depressão
<b>Estresse Percebido</b>	Presença de estresse; Ausência estresse.	Presença de estresse; Ausência de estresse.

#### 4.5.1.3 Avaliação dos níveis de ansiedade por meio de teste psicológico

O *screening* diagnóstico do componente ansioso foi realizado através da aplicação dos instrumentos de Beck denominados como BAI.

##### 4.5.1.3.1 Condições para a testagem do teste psicológico

O escore total do BAI resultou da soma das classificações dadas pelo examinador para os 21 sintomas. Cada sintoma foi classificado numa escala de 4 pontos, distribuídos de 0 a 3, sendo que o escore máximo será de 63 pontos. De acordo com as normas americanas, a orientação geral para a interpretação em pacientes ansiosos é a seguinte: 0-9 (nível de ansiedade mínimo); 10-16 (nível de ansiedade leve); 17-29 (nível de ansiedade moderado); 30-63 (nível de ansiedade grave).

#### 4.5.1.4 Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico

O *screening* diagnóstico do componente depressivo foi realizado através da aplicação do instrumentos de Beck denominados como BDI.

##### 4.5.1.4.1 Condições para a testagem do teste psicológico

O escore do BDI foi obtido somando as avaliações dadas pelo examinado a cada um dos 21 itens. Cada item compreende um grupo de afirmações avaliadas de 0 a 3. O escore total máximo será de 63. Se um examinado escolher mais de uma afirmação num grupo, deve ser usada a afirmação com avaliação mais alta para calcular o escore. Com relação ao escore do item sobre perda de peso (item 19), se o examinado indicar que está tentando perder peso, então, o valor dado não será somado no escore total. Conforme as normas americanas, a

orientação geral para a interpretação em pacientes depressivos é a seguinte: 0-9 (nível de depressão mínimo); 10-16 (nível de depressão leve); 17-29 (nível de depressão moderado); 30-63 (nível de depressão grave).

#### 4.5.1.5 Avaliação dos níveis de estresse por meio de teste psicológico

Para mensurar o grau de estresse foi aplicado o EEP desenvolvido por Cohen, Kamarck e Mermelstein (1983), que foi validada no Brasil por Luft e colaboradores (2007) para avaliação do estresse percebido em idosos, apresentando índice de confiabilidade de 0,82 (Anexo B).

##### 4.5.1.5.1 Condições para a testagem do teste psicológico

A avaliação do estresse foi efetuada com a utilização da EEP. O escore total deste teste resultou das 14 questões com opções de resposta que variam de zero a quatro (0=nunca; 1=quase nunca; 2=às vezes; 3=quase sempre 4=sempre) que investigam o quanto imprevisível, incontrolável e sobrecarregada os respondentes avaliam suas vidas. As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala será a soma das pontuações destas 14 questões e os escores podem variar de zero a 56. O nível de estresse percebido não apresenta ponto de corte, assim, é diretamente proporcional ao escore, de modo que valores acima da média corresponde a presença de estresse percebido, enquanto que abaixo, corresponde a ausência de estresse percebido.

#### 4.5.1.6 Dosagem do fluxo e biomarcador salivar

##### 4.5.1.6.1 Coleta de saliva

Para a determinação do fluxo salivar, foi feita a coleta de saliva no período da manhã nas clínicas odontológicas da UEFS. A avaliação do fluxo salivar total não estimulado foi realizada para avaliar o grau de secreção glandular; para tanto, foi utilizado o método de expectoração salivar, mensurado em mililitros de saliva por minuto (NAVAZESH, 1992). Os voluntários enxaguaram a boca com 20 ml de água destilada e deionizada. Durante a coleta, os

voluntários ficaram sentados em cadeiras comuns, com os cotovelos apoiados no joelho e a cabeça abaixada, sem realizar movimentos, inclusive com a língua, deixando a saliva escorrer em tubos cônico tipo Falcon confeccionado em polipropileno, fundo cônico (15ml) com tampa de rosca, pré-pesado, por 15 minutos.

Descontando-se o peso do recipiente e dividindo-se pelo tempo de coleta da saliva, foi obtido o fluxo salivar (ml/ min). Considerou-se a densidade da saliva = 1g/ ml. O fluxo normal para a saliva não-estimulada varia entre 0,25 a 0,35 ml/min (BARDOW et al., 2003).

Para a dosagem do cortisol salivar, as amostras de saliva foram coletadas ao acordar, 30 minutos após acordar e antes de dormir (GUSTAFSSON et al., 2010). Os indivíduos foram previamente orientados para coletar a saliva em seus domicílios. Os participantes realizaram três coletas diárias da própria saliva em tubos plásticos apropriados para tal procedimento- Salivettes® (Sarstedst, Nümbrecht, Alemanha), devidamente identificados (Figura 3).



Figura 3. Salivette®  
Fonte: (PEIXOTO, 2007)

Foram fornecidas, verbalmente e por escrito (Apêndice III), aos investigados, as orientações para a coleta de saliva, de maneira que foram instruídos a não ingerir bebida alcoólica e cafeína por 12 horas antes da coleta, a não realizar uma refeição principal e nem escovar os dentes no período de 1h antes da coleta e não realizar atividade física extenuante antes da coleta (GUSTAFSSON et al., 2010). Durante a coleta, os sujeitos estiveram confortavelmente sentados, com os olhos abertos e com a musculatura orofacial relaxada. A saliva foi coletada por meio de um rolete de algodão estéril (contido no Salivette®), colocado embaixo da língua por um período exato de 3 minutos. Então, o rolete foi removido e

recolocado no tubo plástico do Salivette<sup>®</sup>, o qual permaneceu devidamente fechado e armazenado em congelador comum até ser entregue no laboratório.

As amostras de saliva foram coletadas pelos próprios voluntários, de acordo com a orientação dos pesquisadores, e foram mantidas congeladas até o momento de entregar ao laboratório. O transporte dos Salivettes<sup>®</sup> (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha) foi realizado em recipientes isolantes térmicos, contendo gelo triturado em seu interior, em todas as situações.

Para a retirada da saliva do rolete de algodão do Salivette<sup>®</sup>, os tubos foram mantidos em temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos e então centrifugados (1000 x g) por 2 minutos sob refrigeração (4°C), tendo sido o sobrenadante de cada amostra aliqotado em dois microtubos (2µL), que foram congelados (-20°C) até o momento das análises (Figura 4).



Figura 4. Processo de centrifugação das amostras

#### 4.5.1.6.2 Dosagem de cortisol na saliva

A análise do cortisol salivar foi realizada pelo método imunoenzimático (ELISA), utilizando um kit específico (Salimetrics, State College, Pensilvânia) (Figura 5).



Figura 5. Kit para análise de cortisol salivar (Salimetrics)

No dia da análise, as amostras de saliva foram descongeladas e recentrifugadas por 15 minutos a  $3.000 \times g$  (Figura 6).



Figura 6. Processo de recentrifugação das amostras

De acordo com o protocolo do fabricante,  $25\mu\text{L}$  de cada solução padrão e das amostras de saliva foram adicionadas em poços de uma microplaca (pré-sensibilizada com anticorpo de coelho anti-cortisol) (Figura 7) e, sequencialmente,  $200\mu\text{L}$  de cortisol conjugado à peroxidase foram adicionados nos mesmos poços. Então, a placa foi colocada sobre uma mesa agitadora ( $500\text{ rpm}$ ) durante 5 minutos e incubada à temperatura ambiente por 1 hora (Figura 8). Após a incubação, a placa foi aspirada e cada poço lavado 4 vezes com  $300\mu\text{L}$  de



uma solução tampão específica, para a remoção de todas as substâncias não fixadas (Figura 09). Então, 200 $\mu$ L do substrato tetrametilbenzidina foram adicionados em cada poço (Figura 10) e novamente a placa foi colocada em uma mesa agitadora (500 rpm) durante 5 minutos e, a seguir, incubada no escuro em temperatura ambiente por mais 25 minutos. Na sequência, foram adicionados 50 $\mu$ L/poço de solução de interrupção da reação e a placa foi agitada (500 rpm) por mais 3 min (Figura 11). Finalmente, a absorbância foi imediatamente aferida em um leitor de microplacas, a 450nm (Figura 12). Por meio de um *software* apropriado, com base nos valores de absorbância da curva de calibração, a concentração de cortisol ( $\mu$ g/mL) foi calculada em cada amostra de saliva.



Figura 7. Adição dos padrões e amostra de saliva

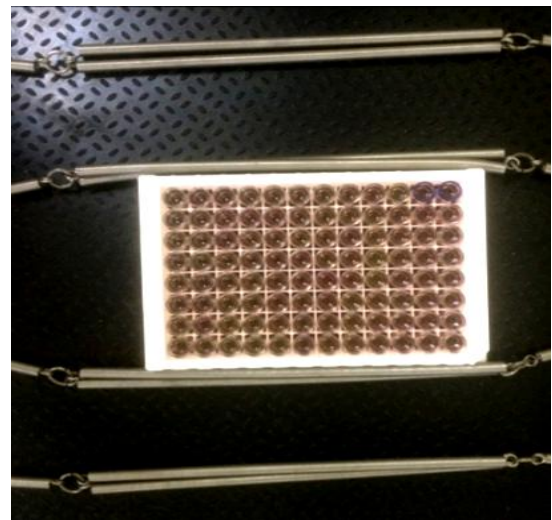


Figura 8. Agitação da placa

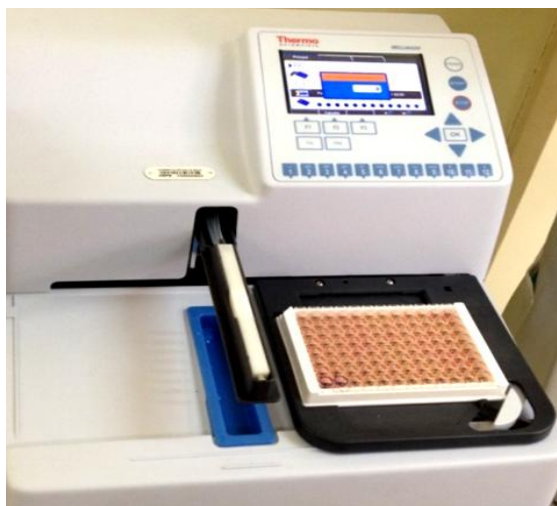


Figura 09. Lavagem da placa

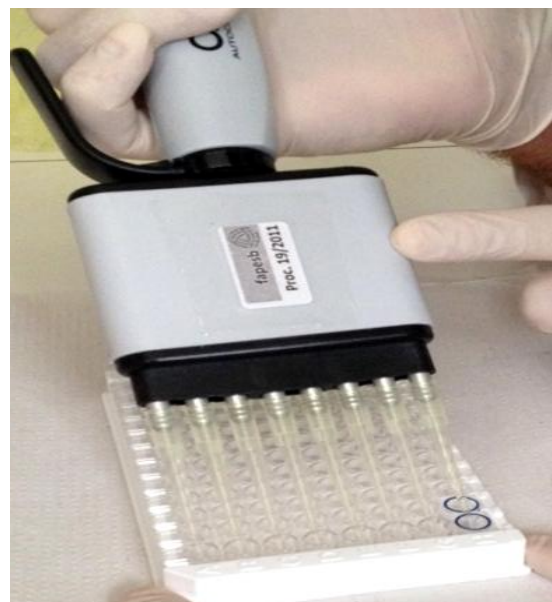


Figura 10. Adição do TMB aos poços



Figura 11. Adição da solução de interrupção aos poços e agitação da placa

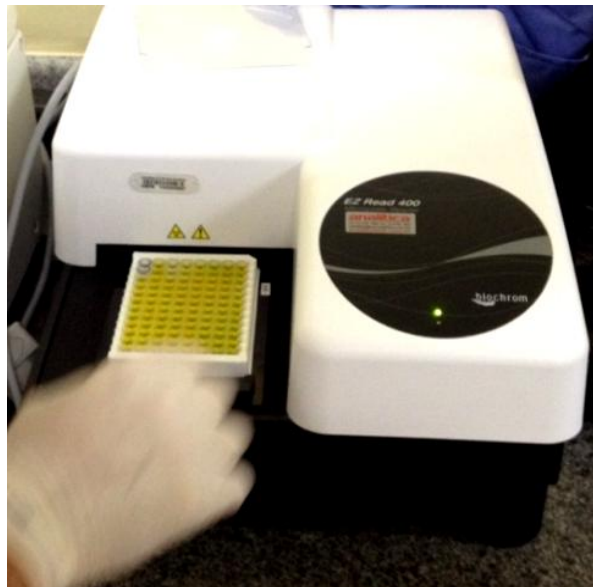


Figura 12. Posicionamento da placa no leitor de ELISA

#### 4.6 Análise dos dados

Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico do *SPSS (Software Statistical Package for the Social Sciences)*, versão 17.0. Inicialmente, realizou-se uma análise descritiva para a caracterização da amostra do grupo de indivíduos com LPB e do grupo sem a doença,



segundo as características sociodemográficas, econômicas, condições sistêmicas, de saúde e hábitos de vida. As variáveis qualitativas foram apresentadas por frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio-padrão, e quando não satisfaziam a suposição de normalidade, por mediana e intervalos interquartis (percentil 25 e percentil 50). Foram realizados gráficos e tabelas.

A distribuição dos dados foi analisada por meio do teste Shapiro–Wilk. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado para comparar os grupos com relação aos escores de ansiedade, depressão e estresse e quanto ao padrão de secreção do cortisol salivar. O teste de Friedman foi utilizado para avaliar o padrão de secreção do cortisol salivar ao longo do dia. O teste t de student, paramétrico, foi usado para comparar as médias do fluxo salivar entre os grupos, bem como RCA. O Coeficiente de Correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão, ansiedade, estresse e fluxo salivar. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

# Resultados

## 5 ARTIGOS

### 5.1 Artigo 1

#### **Perfil clínico-epidemiológico de indivíduos com Líquen Plano Bucal**

*Clinical and Epidemiological profile of patients with oral lichen planus*

Alessandra Laís Pinho Valente\*

Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati\*\*

Valéria Souza Freitas \*\*\*

\* Cirurgiã-Dentista, Mestranda em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

\*\*Cirurgiã-Dentista, Doutora em Odontologia, área de concentração Cariologia. Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

\*\*\*Cirurgiã-Dentista, Doutora em Patologia Oral. Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

**Endereço para contato:** Valéria Souza Freitas

Núcleo de Câncer Oral

Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva- Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s/n, Bairro Novo Horizonte. Universidade Estadual de Feira de Santana, Módulo VI, Centro de Pós-Graduação em Saúde Coletiva.

Feira de Santana, Bahia, Brasil. CEP: 44036-900.

e-mail: [valeria.souza.freitas@gmail.com](mailto:valeria.souza.freitas@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que acomete pele e mucosas, sendo uma das desordens dermatológicas mais comuns que acometem a cavidade bucal. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos com líquen plano bucal, atendidos no Centro de Referência de Lesões Bucais da Universidade Estadual de Feira de Santana, no período de 2005 a 2015. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, envolvendo 38 prontuários odontológicos de indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano bucal. Informações sobre as variáveis sócio-demográficas, condições sistêmicas e de saúde, estilo de vida e dados clínicos referentes à lesão foram coletados. Na análise dos dados para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequência e porcentagens. Quanto às variáveis quantitativas, adotadas medidas como média e desvio-padrão. **Resultados:** 68,42% dos indivíduos tinham idade maior ou igual a 40 anos, 65,80% eram mulheres, 78,90% eram negros/pardos e 42,10% apresentavam escolaridade até o ensino médio. Os solteiros, viúvos ou divorciados correspondiam a 52,63% dos casos e 68,42% não apresentaram doença sistêmica. Com relação ao estilo de vida, 57,90% faziam consumo de bebidas alcoólicas e 26,30% eram fumantes. De acordo com os aspectos clínicos da lesão, o líquen plano bucal reticular esteve presente em 78,13% dos casos, principalmente em mucosa jugal (68,40%). **Conclusão:** O perfil clínico epidemiológico dos indivíduos com líquen plano bucal era na maioria de mulheres, com idade superior a 40 anos, sem companheiro e com escolaridade até o ensino médio. A forma reticular foi a mais observada, especialmente em mucosa jugal. Os resultados do estudo reiteram a importância do conhecimento do perfil epidemiológico, história da doença e suas características clínicas e histopatológicas para o diagnóstico conclusivo do líquen plano bucal.

**Palavras-chaves:** Líquen Plano Bucal; Doenças da boca; Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lichen planus is a chronic inflammatory disease that affects the skin and mucous membranes, being one of the most common dermatological disorders involving the oral cavity. **Objective:** Describe the clinical and epidemiological profile of patients with oral lichen planus admitted to the Oral Lesions Reference Center of the State University of Feira de Santana, in the period from 2005 to 2015. **Materials and Methods:** A descriptive, retrospective, study involving 38 dental records of individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus was performed. Information was collected on sociodemographic variables, systemic conditions, health, lifestyle and lesion clinical data. In the data analysis, frequency tables and percentages were used for qualitative variables. For quantitative variables, we adopted measures such as mean and standard deviation. **Results:** 68,42% of the subjects were aged greater than or equal to 40 years old, 65.80% were women, 78.90% had black or brown skin, and 42.10% had schooling through high school. Single, widowed or divorced accounted for 52.63% of cases, and 68.42% had no systemic disease. Regarding lifestyle, 42.10% were drinkers, while 26.30% were smokers. Regarding lesion clinical aspects, reticular lichen planus was present in 78.13% of cases, mainly in the oral mucosa (68.40%). **Conclusion:** The clinical epidemiological profile of patients with oral lichen planus was composed mostly by women, aged over 40, unmarried and with schooling through high school. The reticular form was the most observed, especially in the oral mucosa. The study results confirm the importance knowing both the epidemiological profile, disease history and its clinical and histopathologic features for conclusive diagnosis of oral lichen planus.

**Keywords:** Oral Lichen Planus; Mouth diseases; Epidemiology.

## INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória, de caráter crônico e recidivante, de causa ainda desconhecida que pode apresentar-se em mucosa e pele <sup>(1,2)</sup>. É a mais comum das doenças dermatológicas com manifestações bucais, denominando-se de Líquen Plano Bucal (LPB) <sup>(3)</sup>. A prevalência estimada é de 0,5 a 2% na população geral <sup>(4)</sup>, acometendo mais mulheres do que homens, entre a terceira e a quarta décadas de vida, em uma proporção de 3:2 <sup>(1,2,5)</sup>.

A etiologia do LPB ainda permanece controversa, embora o seu mecanismo de patogênese possa ser explicado pela interação entre linfócitos T citotóxicos e queratinócitos basais. Os linfócitos T CD8+ induzem a apoptose dos queratinócitos da camada basal através da liberação de citocinas, levando à destruição da membrana basal <sup>(1,4,6-8)</sup>. Fatores ambientais, emocionais, genéticos ou sistêmicos têm sido investigados para o esclarecimento da etiologia desta lesão <sup>(8-12)</sup>.

O LPB é classificado clinicamente nas formas reticular, erosiva, bolhosa, atrófica, papular e placa, com seu aspecto clínico geralmente polimórfico. Os dois tipos mais prevalentes são o reticular e o erosivo. Apesar do primeiro ser a forma clínica mais comum, acometendo, sobretudo, a mucosa jugal posterior, o tipo erosivo é mais significativo por as lesões estarem geralmente acompanhadas de sintomas que variam de desconforto leve à grave, podendo afetar a qualidade de vida dos indivíduos com a doença <sup>(11)</sup>. Normalmente, as lesões de LPB estão localizadas bilateralmente em mucosa jugal posterior. Outros sítios podem ser afetados como a região de dorso de língua, mucosa labial ou gengiva <sup>(11,13)</sup>. O diagnóstico histopatológico deve incluir a presença de uma zona bem definida, tipo banda, de um infiltrado de células, especialmente de linfócitos, confinadas na parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de degeneração ou liquefação da camada basal e ausência de displasia epitelial <sup>(4, 11, 14)</sup>.

A Organização Mundial de Saúde classifica o LPB como uma desordem potencialmente maligna que pode evoluir para o câncer oral <sup>(7,14)</sup>, sendo, portanto, importante o acompanhamento dos indivíduos diagnosticados com esta lesão a longo prazo, mantendo-os sob estreita vigilância.

O conhecimento do perfil clínico e epidemiológico do LPB facilita o entendimento da distribuição da doença, conforme as características próprias do ambiente onde está sendo analisada <sup>(15)</sup>, sendo de grande utilidade para os serviços e profissionais de saúde na

elaboração de ações de controle da doença e de protocolos mais adequados de tratamento, visando à melhoria da qualidade da assistência prestada.

Nessa perspectiva, objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LPB diagnosticados no Centro de Referência de Lesões Bucais da Universidade Estadual de Feira de Santana (CRLB-UEFS) no período de 2005 a 2015.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional do tipo descritivo, retrospectivo, baseado em dados secundários dos registros de prontuários dos indivíduos com LPB atendidos do CRLB-UEFS no período de 2005 a 2015. A principal característica deste modelo de estudo é descrever um evento ou uma amostra, em relação ao tempo, lugar e espaço, sem se preocupar em estabelecer associações entre as variáveis estudadas e o desfecho de interesse <sup>(16)</sup>.

A população do estudo foi constituída por todos os casos com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB, pertencentes ao arquivo do CRLB-UEFS no referido período. A coleta de dados foi realizada com um uso de uma ficha específica contendo informações sobre as variáveis sócio-demográficas (idade, sexo, raça/cor, escolaridade, renda, ocupação e situação conjugal); condições sistêmicas e de saúde (presença de menopausa, doença sistêmica); estilo de vida (consumo de tabaco e bebidas alcoólicas) e dados clínicos referentes à lesão (forma clínica e localização anatômica).

Os dados obtidos foram analisados, descritivamente, com o uso do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para as variáveis qualitativas foram utilizadas tabelas de frequência, com suas respectivas porcentagens. No que se refere às variáveis quantitativas, foram adotadas medidas descritivas, tais como média e desvio-padrão.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana, com parecer n° 114.132 e CAAE: 5590612.7.0000.0053.

## **RESULTADOS**

Das 1781 biópsias de lesões orais realizadas no período de 2005 a 2015 no CRLB-UEFS foram diagnosticados 38 casos de LPB através do exame histopatológico. Destes casos, 76,31% apresentaram suspeita clínica de LPB e, cerca de 23,69% dos casos, apresentaram

outro diagnóstico, como candidíase, pênfigo, leucoplasia, leucoeritroplasia, leucoedema e úlcera eosinófilica.

A média de idade dos indivíduos foi de 47,7( $\pm$ 13,83) anos, com maior número de casos na faixa etária de 40-60 anos (47,37%). A maioria era do sexo feminino (65,80%), de cor parda (42,10%), sendo solteiros, viúvos ou divorciados (52,63%) e com escolaridade no ensino médio (42,10%). A análise da situação de trabalho demonstra que 63,16% dos investigados eram ocupacionalmente ativos, apresentando uma renda familiar entre dois e três salários mínimos (69,56%). As características sócio-demográficas estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 Frequência (n) e percentual (%) das características sociodemográficas dos indivíduos com líquen plano bucal atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.

<b>CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade (N=38)</b>		
20-40 anos	12	31,58
40-60 anos	18	47,37
60-80 anos	8	21,05
<b>Sexo (N=38)</b>		
Feminino	25	65,80
Masculino	13	34,20
<b>Raça/cor (N=38)</b>		
Branca	8	21,10
Parda	16	42,10
Preta	14	36,80
<b>Situação conjugal (N=38)</b>		
Com companheiro (casão, união estável)	18	47,37
Sem companheiro (solteiro, divorciado, viúvo)	20	52,63
<b>Nível de escolaridade (N=38)</b>		
Analfabeto	4	10,50
Nível fundamental	15	39,50
Nível médio	16	42,10
Nível superior	3	7,90
<b>Situação de trabalho (N=38)</b>		
Sim	24	63,16
Não	14	36,84
<b>Renda* (N=23)</b>		
≤de 1 salário	5	21,74
Entre 1 e 3 salários	16	69,56
≥ 3 salários	2	8,70

\*15 dados perdidos

Quanto às condições sistêmicas, de saúde e estilo de vida, 84,00% das mulheres relataram não estar na fase de menopausa e 68,42% dos investigados não apresentavam



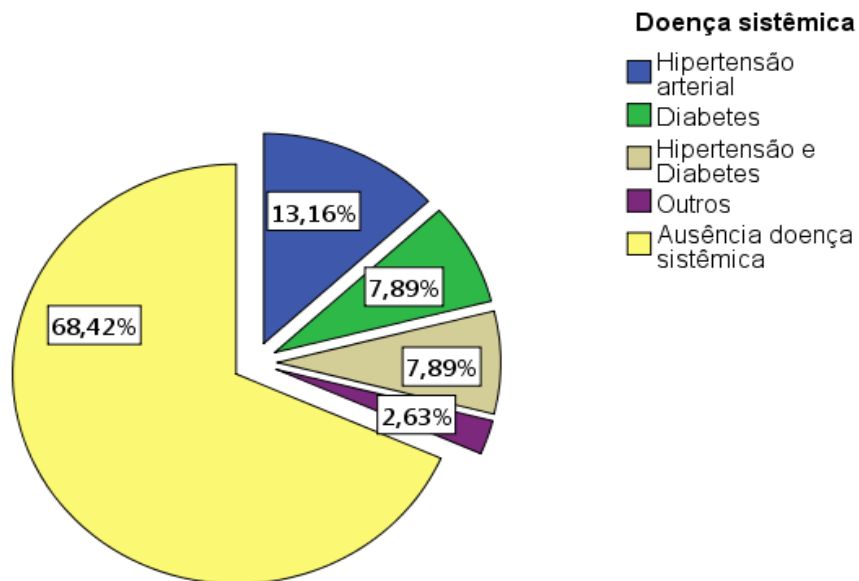
doença sistêmica. Além disso, a maioria não fumava (73,70%) ou ingeria bebidas alcoólicas (57,90%), conforme os dados da Tabela 2.

Tabela 2 Frequência (n) e percentual (%) das condições sistêmicas, de saúde e de estilo de vida dos indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.

<b>CONDIÇÕES SISTÊMICAS, SAÚDE E ESTILO DE VIDA</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Menopausa (N=25)</b>		
Sim	4	16,00
Não	21	84,00
<b>Doença sistêmica (N=38)</b>		
Sim	12	31,58
Não	26	68,42
<b>Hábito de fumar (N=38)</b>		
Sim	10	26,30
Não	28	73,70
<b>Hábito de ingestão de bebidas alcoólicas (N=38)</b>		
Sim	16	42,10
Não	22	57,90

Considerando a totalidade de indivíduos com LPB, 31,58% relataram alguma doença associada, sendo mais frequente a hipertensão arterial sistêmica, com cinco casos (13,16%), seguida por três casos de diabetes mellitus (7,89%), ou pela presença concomitante dessas duas condições em três casos (7,89%). Apenas um indivíduo, 2,63%, apresentou outra condição sistêmica (Figura 1).

Figura 1 Percentual (%) da condição de saúde dos indivíduos com LPB atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.



Os dados da Tabela 3 revelam que as formas clínicas reticular (78,13%), Figura 2, e a erosiva (12,50%), Figura 3, do LPB foram as mais frequentemente observadas. Quanto à localização das lesões, os sítios mais afetados foram à mucosa jugal (68,40%) e a borda lateral de língua (15,80%). Além disso, 13,20% destas lesões ocupavam mais de uma localização anatômica.



Figura 2 LPB reticular disposto em mucosa jugal

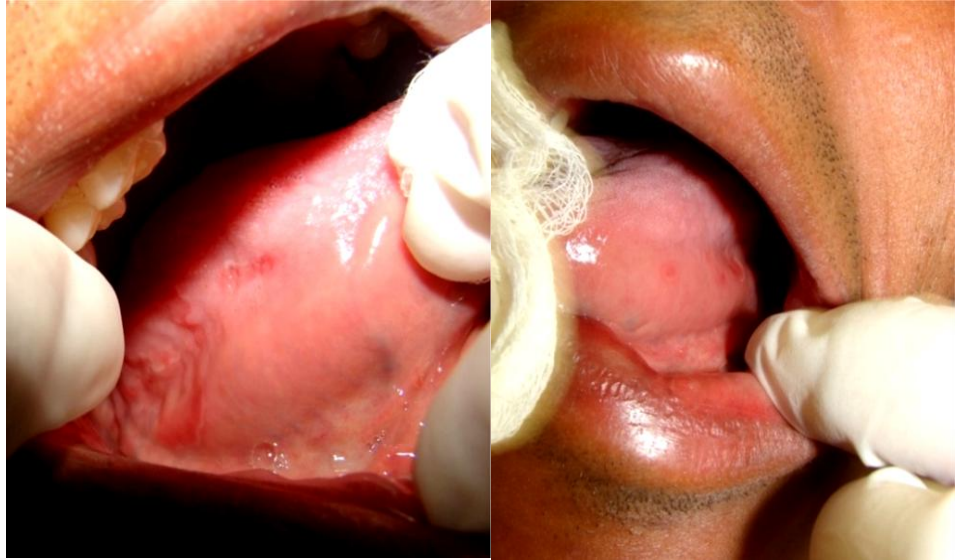


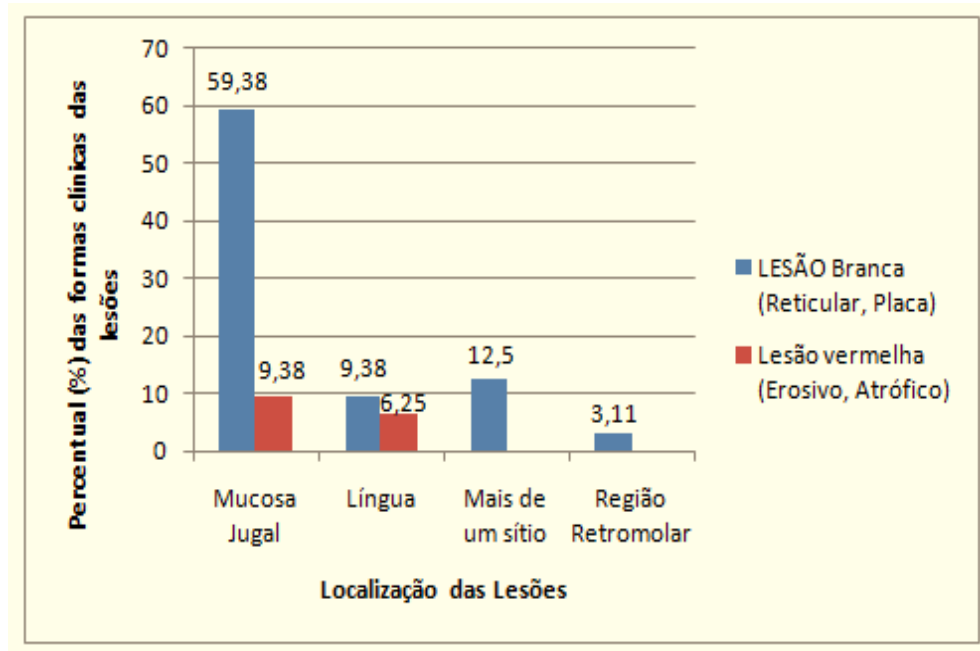
Figura 3 LPB erosivo bilateralmente disposto em bordo lateral de língua

Tabela 3 Frequência (n) e percentual (%) das lesões de líquen plano bucal, segundo apresentação clínica e localização anatômica, dos indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, período de 2005-2015.

<b>LESÕES DE LPB</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
<b>Apresentação clínica*</b>		
<b>(N=32)</b>		
Reticular	25	78,13
Erosivo	4	12,50
Placa	2	6,25
Atrófico	1	3,25
<b>Localização anatômica</b>		
<b>(N=38)</b>		
Mucosa jugal	26	68,40
Língua	6	15,80
Mais de um sítio	5	13,20
Região retromolar	1	2,60
<b>*6 dados perdidos</b>		

Na Figura 4, observa-se que as lesões brancas (reticular e em placa) acometiam mais a mucosa jugal (59,38%); as lesões vermelhas (atrófica e erosiva) acometiam, além desta localização (9,38%), a borda lateral de língua (6,25%). Alguns indivíduos apresentaram lesões brancas em língua (9,38%), ou em mais de um sítio (12,50%) e em região retromolar (3,11%).

Figura 4. Formas clínicas do líquen plano bucal e localização anatômica, em indivíduos atendidos no CRLB-UEFS, no período de 2005-2015.



## DISCUSSÃO

O LPB acomete com mais frequência indivíduos do sexo feminino <sup>(6, 13, 16-22)</sup> entre a quarta e a sexta décadas de vida <sup>(6, 8, 17, 18, 20, 22)</sup>, estando os nossos achados de acordo com a literatura, uma vez que a maioria dos casos da doença ocorreu em mulheres com idade entre 40 a 60 anos.

Com relação à variável raça/cor, a maioria (78,90%) dos indivíduos com LPB auto-referiam-se como pretos ou pardos, o que contrapõe os resultados de alguns autores que observaram uma maior predominância da doença em brancos <sup>(8, 13)</sup>. Esta discordância pode ser justificada pela miscigenação da população da região da Bahia, com maior presença de indivíduos pardos e pretos <sup>(23)</sup>.

Dentre os fatores sócio-demográficos investigados, observou-se que o maior percentual de indivíduos acometidos, 42,10%, apresentava escolaridade no nível médio; 63,16% eram ocupacionalmente ativos e com uma renda familiar entre 1 e 3 salários mínimo (69,56%). Escolaridade e situação ocupacional não têm sido reportadas como fatores que compõem a possível rede de causalidade do LPB. Entretanto, tais variáveis têm sido apontadas como contribuintes importantes para a exacerbação da ansiedade, depressão e estresse, como reportado por alguns autores <sup>(24, 25)</sup>, fatores estes relacionados ao LPB em alguns estudos <sup>(2, 27)</sup>.

Com relação ao estilo de vida, o uso do tabaco ocorreu em apenas 26,30% e o consumo de bebidas alcoólicas em 42,10% da população do nosso estudo. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores, apesar do não estabelecimento da relação causal entre estes hábitos e o LPB <sup>(6)</sup>. Os resultados de um estudo retrospectivo realizado por Fang et al. <sup>(26)</sup>, envolvendo uma série histórica de 55 anos, indicaram um baixo risco de transformação maligna do LPB. Entretanto, indivíduos idosos, com a forma erosiva da doença e hábitos tabagistas e etilistas, eram os mais vulneráveis a esta transformação maligna.

No presente estudo, 31,58% dos indivíduos relataram ter alguma doença sistêmica, tais como hipertensão arterial e diabetes mellitus. De acordo com os resultados encontrados por Vilanova et al. <sup>(8)</sup>, em um estudo envolvendo 52 casos de LPB, a gastrite foi a doença mais frequente na amostra estudada, correspondendo a 17,30% dos casos investigados, seguida da hipertensão (15,38%) e diabetes mellitus (3,84%). A prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em indivíduos com LPB têm sido observada em alguns estudos, porém a influência que estas alterações sistêmicas exercem na etiologia e no curso clínico da doença ainda não foi esclarecida <sup>(26)</sup>. Além disso, o uso de medicamentos para o controle de hipertensão e diabetes pode estar relacionado ao surgimento de lesões liquenóides orais (LLO) <sup>(27)</sup>, o que indica a necessidade de um correto diagnóstico para esta lesão.

Alguns indivíduos podem experimentar reações ou LLO que são, clínica e/ou microscopicamente, semelhantes ao LPB. Estas são assim chamadas pois as causas mais comuns destas reações são drogas e contato com materiais restauradores <sup>(28)</sup>. Os medicamentos mais comumente associados a esse tipo de lesão são os anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais, antiinflamatórios não-esteróides, antiartríticos, drogas psicoativas, antiparasitários e antimicrobianos <sup>(29)</sup>. O material dentário mais freqüentemente envolvido com lesões liquenóides é o amálgama dental devido ao alto teor de mercúrio presente em sua composição <sup>(30, 31)</sup>. Clinicamente, diferem do LPB por serem geralmente unilaterais <sup>(29)</sup>, por aparecerem em sítios não tão freqüentes ao LPB, como o palato, e pelo fato de estarem localizadas próximas ao agente causal, quando se tratar de reação alérgica por contato <sup>(30, 31)</sup>.

Portanto, o diagnóstico do LPB deve ser estabelecido com base na história da doença, nas características clínicas e exame histopatológico, sendo que a imunofluorescência também pode ser utilizada para facilitar o diagnóstico em casos não conclusivos. A presença de lesões orais típicas e de lesões de pele, muitas vezes, pode ser suficiente para determinar o diagnóstico clínico de LPB <sup>(32, 33)</sup>. No entanto, a realização de biópsia é necessária para diferenciar os casos da doença de outras lesões orais brancas ou ulcerativas crônicas, incluindo queratoses reativas, candidose crônica hiperplásica, displasia epitelial e lúpus

eritematoso discóide, além de excluir a presença de displasias ou indícios de malignidade <sup>(1, 10)</sup>. Dos 38 casos com diagnóstico histopatológico de LPB, que incluíram a amostra deste estudo, sete deles apresentavam a suspeita clínica de outras lesões orais como candidíase, pênfigo, leucoplasia, leucoedema e úlcera eosinófilica, reiterando a necessidade de dados clínicos e histopatológicos para o diagnóstico conclusivo destas lesões.

Alguns indivíduos com LPB relataram desconforto na cavidade oral, sendo os casos sintomáticos relacionados a lesões atróficas ou erosivas. Os sintomas apresentados pela doença podem variar de sensibilidade da mucosa a dor debilitante, onde as lesões podem persistir por anos, com períodos de exacerbação e quiescência. Durante os períodos de exacerbação, há aumento do eritema ou ulceração, da sintomatologia dolorosa e sensibilidade. A exacerbação de LPB tem sido associada a períodos de estresse psicológico e a ansiedade <sup>(6,11)</sup>.

A forma clínica da doença mais observada foi a reticular, por vezes envolvendo mais de um sítio anatômico, estando este achado de acordo com outros estudos <sup>(3, 5, 11-13, 17, 19)</sup>. Na maioria dos casos esta forma clínica não provoca sintomas e se apresenta geralmente de forma bilateral em região posterior de mucosa jugal sob a forma de um rendilhado de estrias brancas que se entrecruzam, conhecidas como estrias de Wickham. No entanto, esses achados contrapõem os de Fenoll et al. <sup>(34)</sup> e Gümürü <sup>(35)</sup>, que encontraram uma predominância da forma erosiva, a segunda mais frequente do nosso estudo. Barbosa et al. <sup>(27)</sup> acreditam que devido as lesões erosivas serem sintomáticas este fato pode contribuir para um aumento da sua frequência devido a maior procura dos indivíduos com esta forma clínica aos serviços de saúde para o controle dos sintomas.

Com relação à localização da lesão, a mucosa jugal foi a mais acometida (54%) corroborando com os dados da literatura <sup>(6, 8, 13, 16-21, 28)</sup>. De acordo com alguns autores, esta localização anatômica é a de maior frequência para o LPB reticular <sup>(8, 17)</sup>, a forma clínica mais observada do nosso estudo. Para Souza e Rosa <sup>(17)</sup> a predileção por essa região é devido a influência do grau de ceratinização e espessura epitelial tornando a lesão mais visível clinicamente em comparação a outras regiões da mucosa oral.

Os achados clínicos característicos do nosso estudo, tais como a predominância da doença entre as mulheres de meia-idade, presença da maioria das lesões sob a forma reticular bilateralmente dispostas na mucosa jugal, mais de uma localização anatômica das formas clínicas do LPB, bem como, dor nas formas erosiva e atrófica da doença, eram semelhantes aos relatados por outros autores <sup>(3, 5, 6, 8, 11-13, 16-21)</sup>. Além disso, todos os casos sob suspeita clínica foram biopsiados e confirmados o diagnóstico por exame histopatológico. Portanto, os

nossos dados reiteram a necessidade de critérios precisos de diagnóstico do LPB e no seu diagnóstico diferencial com outras lesões, incluindo as LLO.

Os resultados do presente estudo reiteram a importância de analisar o perfil epidemiológico, a história da doença, suas características clínicas e histopatológicas para o diagnóstico conclusivo do LPB. Entretanto, tais resultados não permitem inferir causalidade, devido as limitações do delineamento descritivo utilizado. Assim, para um melhor esclarecimento dos fatores etiológicos relacionados ao LPB novos estudos longitudinais devem ser realizados.

## **CONCLUSÃO**

O perfil clínico epidemiológico dos indivíduos com LPB, diagnosticados no CRLB-UEFS no período de 2005 a 2015, revela que a maioria era mulheres, sem companheiro, com idade superior a 40 anos, pretos e pardos, com escolaridade no ensino médio, ocupacionalmente ativas e com renda mensal entre 1 a 3 salários mínimos. As lesões, sob a forma clínica predominantemente reticular, estavam geralmente localizadas bilateralmente na mucosa jugal. O presente estudo deve contribuir para um melhor entendimento do perfil clínico epidemiológico dos indivíduos com LPB, atendidos no CRLB-UEFS no período investigado, podendo seus resultados se constituir em uma importante ferramenta para o planejamento de ações para o controle desta lesão, bem como para elaboração de protocolos de tratamento mais adequados.

## **REFERÊNCIAS**

1. Nico MMS, Fernandes JD, Lourenço SV. Líquen plano oral. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(4): 633-43.
2. Souza, FACG, Rosa LEB. Líquen plano bucal: considerações clínicas e histopatológicas. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2008; 74(2): 284-92.
3. Dorta, RG et al. Gingival erosive lichen planus: case report. *Brazilian dentistry journal.* 2001; 29(1): 63-66.
4. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M. et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit.Ver. Oral Biol. Med.* 1998; 9:86-122.

5. Fraga HF et al. A importância do diagnóstico do líquen plano bucal. *J. Health Sci. Inst.* 2011; 29(1): 27-30
6. Zanatta RF, Rosa RR, De Paulo LFB, Duriguetto Junior AF. Prevalência das lesões de líquen plano atendidos no ambulatório da Unidade de Diagnóstico Estomatológico UFU no período de 1997 a 2008. *Rev.Horiz. Cient.* 2011; 5(1).
7. Colonia A, Vélez LF. Líquen plano oral. *Rev. CES. Odont.* 2011; 24(2): 71-78.
8. Vilanova LSR, Danielli J, Pedroso L, Silva MAGS. Perfil epidemiológico de portadores de líquen plano oral atendidos no Centro Goiano de Doenças da Boca (CGDB)- 12 anos de experiência. *Rev. Odontol. Bras. Central.* 2012; 21(59):226-229.
9. Gorouhi F, Davari P, Fazzel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis and prognosis. *Scientific World Journal*, 2014.
10. Eisen, D. et al. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Disease.* 2005; 11:(6):338-349.
11. Canto AM, Müller H, Freitas RR, Santos PSS. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. *An. Bras. Dermatol.* 2010; 85(5): 669-75.
12. Gheorghe C, Mihai L, Parlatescu I, Tovar S. Association of oral lichenplanus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica (Buchar).* 2014; 9(1): 98-103.
13. Filiu MM. et al. Manifestaciones bucales del líquen plano. *Medisan.* 2013; 17(11): 8023.
14. Villa A, Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *J Appl. Oral Sci.* 2014; 22(6):473-6.
15. Kniest, G. et al. Frequência das lesões bucais diagnosticadas no Centro de Especialidades Odontológicas de Tubarão (SC). *RSBO.* 2011; 8(1): 13-18.
16. Hochman, B et al. Desenhos de Pesquisa. *Acta Cir. Bras.* 2005; 20(2): 2-9.
17. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus- retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19 (3): 255-60.
18. Souza FACC, Rosa LEB. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos- UNESP. *Cienc. Odontol. Bras.* 2005; 8 (4): 96-100.
19. Soares MSM, Honório APRC, Arnaud RR, Oliveira Filho FDC. Condições bucais em pacientes com líquen plano oral. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.* 2011; 11(4): 507-10.



20. Mostafa B, Ahmed E. Prevalence of oral lichen planus among a sample of the Egyptian population. *J. Clin. Exp. Dent.* 2015; 7(1): 7-12.
21. Radochová V, Dřížhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia - Czech Republic - single center experience. *J. Clin. Exp. Dent.* 2014; 6(5): 556-61.
22. Rameshkumar A, Varghese AK, Dineshkumar T, Ahmed S, Venkatramani J, Sugirtharaj G. Oral mucocutaneous lesions – A comparative clinicopathological and immunofluorescence study. *J. Int. Oral Health* 2015; 7(3): 59-63.
23. Censo demográfico [Internet] 2010. [2015, dez 30]. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas\\_religiao\\_deficiencia/caracteristicas\\_religiao\\_deficiencia\\_tab\\_uf\\_xls.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_religiao_deficiencia/caracteristicas_religiao_deficiencia_tab_uf_xls.shtm).
24. Pokupec, J.S.; Gruden, V.; Gruden JR, V. Lichen ruber planus as a psychiatric problem. *Psychiatria Danubina.* 2009; 21(4): 514-516.
25. Girardi, C. et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterones (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Archives Oral Biology.* 2011; 56( 9): 864-868.
26. Fang, M. et al. Malignant transformation of oral lichen planus: A retrospective study of 23 cases. *Quintessence International.* 2009; 40(3): 235–224.
27. Barbosa et al. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *International Journal of Dermatology.* 2015; 54 e1-e6.
28. Sugerman PB; Savage, NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Australian Dental Journal.* 2002; 47(4): 290-297.
29. Rice, PJ; Hamburger, J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. *Dent Update.* 2002; 29( 9): 442-447, 2002.
30. Bratel, J; Hakeberg M; Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *Journal of Dentistry.* 1996; 24(1-2): 41-45.
31. Thornhill MH; Pemberton MN; Simmons RK; Theaker. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2003; 95(3): 291-299.
32. De sousa, FACG et al. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: dificuldades diagnósticas. *Br. J. Otorh.* 2009; 75(5): 716-20.
33. Kolde, Get al. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(2): 374-376.
34. Fenoll AB, et al. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J. Oral Pathol. Med.* 2010; 39: 491–499.

35. Gümrü B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2013; 18 (3): 427-32.

## 5.2 Artigo 2

### Fatores psicológicos e salivares em indivíduos com Líquen Plano Bucal

*Psychological and salivary factors in patients with oral lichen planus*

Alessandra Laís Pinho Valente\*

Ynara Bosco de Oliveira Lima Arsati\*\*

Valéria Souza Freitas\*\*\*

\* Cirurgiã-Dentista, Mestranda em Saúde Coletiva na Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

\*\*Cirurgiã-Dentista, Doutora em Odontologia, área de concentração Cariologia. Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

\*\*\*Cirurgiã-Dentista, Doutora em Patologia Oral. Professora do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

**Endereço para contato:** Valéria Souza Freitas

Núcleo de Câncer Oral

Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s/n, Bairro Novo Horizonte. Universidade Estadual de Feira de Santana, Módulo VI, Centro de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Feira de Santana, Bahia, Brasil. CEP: 44036-900.

e-mail: [valeria.souza.freitas@gmail.com](mailto:valeria.souza.freitas@gmail.com)

## RESUMO

O líquen plano bucal é uma doença inflamatória crônica, em que muitos fatores têm sido associados à sua etiologia, incluindo os psicológicos, com resultados ainda não conclusivos. **Objetivo:** Avaliar fatores psicológicos e salivares em indivíduos com líquen plano bucal. **Materiais e Métodos:** Estudo do tipo caso-controle exploratório com a amostra constituída por 42 indivíduos. O grupo de casos (n=21) foi composto por indivíduos com diagnóstico clínico-histopatológico de líquen plano bucal e o grupo controle (n=21) de indivíduos sem a doença, da mesma população de referência dos casos, pareados por sexo e idade. Foram aplicados os Inventários de Ansiedade e Depressão de Beck, a Escala de Estresse Percebido e determinado o fluxo salivar e o padrão de secreção de cortisol salivar (ao acordar, 30 minutos depois de acordar e antes de dormir) pelo método imunoenzimático. Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos com relação aos escores de ansiedade, depressão e estresse e o padrão de secreção do cortisol salivar. O teste de Friedman para avaliar o padrão de secreção do cortisol salivar ao longo do dia. O teste t de Student para comparar as médias do fluxo salivar entre os grupos, bem como a resposta do cortisol ao acordar. O Coeficiente de Correlação de Spearman para avaliar a correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão, ansiedade, estresse e fluxo salivar. O nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados:** Os indivíduos com líquen plano bucal possuíam maiores escores de ansiedade (p=0,001), depressão (p=0,005) e o estresse percebido (p=0,026). Entretanto, não foi verificada associação entre a doença e o fluxo salivar (p=0,29), bem como em relação ao padrão de secreção do cortisol salivar (ao acordar: p=0,98; 30 minutos depois de acordar: p=0,95 e noturno: p=0,97) ou em relação a área sob a curva da resposta do cortisol ao acordar (p=0,71). **Conclusão:** Foi observada associação entre o líquen plano bucal e os escores de ansiedade, depressão e estresse por meio dos testes psicológicos, mas não em relação ao fluxo e o padrão de secreção do cortisol salivar.

**Palavras-chaves:** Líquen Plano Bucal; Ansiedade; Depressão; Estresse Psicológico.

## ABSTRACT

Lichen planus is a chronic inflammatory disease still with inconclusive results regarding the various factors, psychological included, associated with the etiology. **Objective:** Evaluate psychological and salivary factors in patients with oral lichen planus. **Materials and Methods:** The study was an exploratory case-control study, with a sample composed of 42 individuals. The group of cases (n = 21) was composed of individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus. The control group (n = 21) was composed of individuals without the disease, from the same reference population of the cases, matched by sex and age. Beck Anxiety and Depression Inventories and Perceived Stress Scale were applied, and the salivary flow and pattern of salivary cortisol secretion were determined (at wake up, 30 minutes after waking up, and before sleep) by enzyme immunoassay. Data were statistically analyzed using the Mann-Whitney test to compare the groups with regard to anxiety, depression and stress scores, and the pattern of salivary cortisol secretion. The Friedman test was used to evaluate the pattern of salivary cortisol secretion throughout the day. The t-Student test was used to compare the mean salivary flow between the groups, as well as the cortisol response to awakening. The Spearman correlation coefficient was used to evaluate the correlation between cortisol concentrations with the scores of depression, anxiety, stress, and salivary flow. The adopted significance level was 5%. **Results:** Individuals with oral lichen planus had higher anxiety (p = 0.001), depression (p = 0.005) and perceived stress (p = 0.026) scores. However, we observed no association between the disease and salivary flow (p = 0.29), as well as regarding the pattern of salivary cortisol secretion (upon waking: p = 0.98; 30 minutes after waking up: p = 0.95; and nightly: p = 0.97) or with respect to area under the curve of the cortisol response to awakening (p = 0.71). **Conclusion:** It was observed an association between oral lichen planus and anxiety, depression and stress scores through psychological tests, but not in relation to the flow and the pattern of salivary cortisol secretion.

**Keywords:** Oral Lichen Planus; Anxiety; Depression; Psychological stress.

## INTRODUÇÃO

A cavidade oral pode refletir o estado de saúde geral do indivíduo uma vez que muitas doenças sistêmicas, de ordem física ou psicológica, podem manifestar-se na boca <sup>(1)</sup>.

O Líquen Plano Bucal (LPB) é considerado uma doença crônica autoimune, com manifestação na cavidade oral <sup>(2)</sup>, de etiologia pouco esclarecida, em que fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse, parecem desempenhar importante função para o desenvolvimento e/ou progressão desta condição <sup>(3,4)</sup>.

Estudos na área de psiconeuroimunologia apontam a relação entre estressores psicológicos e o aparecimento e progressão de doenças crônicas <sup>(5)</sup>. Alguns autores sugerem que indivíduos com LPB apresentam um maior nível de ansiedade, depressão e estresse <sup>(6-8)</sup>, além de reportarem mais frequentemente o desenvolvimento ou exacerbação das lesões durante período de tensão emocional <sup>(2, 7-9)</sup>. Em contrapartida, outros estudos apontam resultados controversos quanto relação causal entre LPB e fatores psicológicos <sup>(10-12)</sup>.

Considerando que estes fatores não são facilmente mensuráveis, alguns estudos tem utilizado testes psicológicos buscando quantificar e comprovar a relação entre o LPB e o estresse, ansiedade e depressão <sup>(2, 8)</sup>. Por outro lado, outros autores utilizaram marcadores fisiológicos, como o cortisol, por considerarem estes marcadores mais objetivos para avaliação de situações de estresse <sup>(13,14)</sup>.

O cortisol é o principal glicocorticóide encontrado em humanos <sup>(15)</sup> e a utilização do cortisol salivar como biomarcador para avaliar a resposta ao estresse é bastante promissora, possibilitando algumas vantagens em relação ao cortisol sérico pela facilidade da coleta do material biológico em momentos distintos sem estresse intenso. Além disso, a secreção do cortisol salivar exibe uma clara variação diurna e um ritmo circadiano com o tempo próximo ao do cortisol plasmático <sup>(16,17)</sup>.

Adicionalmente, a saliva possui uma composição bastante rica, sendo sua produção e secreção influenciada por fatores externos, podendo o fluxo salivar estar alterado em algumas condições sistêmicas e sob situações de estresse <sup>(18)</sup>.

Níveis de cortisol salivar foram previamente avaliados em indivíduos com LPB, no entanto, os estudos ainda são escassos e seus resultados controversos quanto ao padrão deste biomarcador nos portadores desta doença e a sua relação com estados psicológicos <sup>(11, 12, 19-21)</sup>

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar os fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse) e salivares (fluxo e padrão de secreção do cortisol) em indivíduos com LPB, de modo a melhor compreender a relação entre esta doença e fatores psicológicos.

## MATERIAIS E MÉTODO

O estudo foi conduzido no Centro de Referência em Lesões Bucais (CRLB) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), após aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos desta Instituição (CAAE: 05590612.7.0000.0053; parecer 114.132). Foram convidados a participar da pesquisa todos os indivíduos diagnosticados com LPB que estivessem cadastrados no CRLB e indivíduos sem a doença em atendimento nas Clínicas Integradas (CI) da UEFS. A população do estudo correspondeu a 42 indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, divididos em dois grupos. O grupo caso foi composto por 21 indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB de acordo com os critérios estabelecidos por Mollaoglu <sup>(22)</sup> e Van Der Meij, Van Der Waal <sup>(23)</sup>. O grupo controle, proveniente da mesma população de origem dos casos, selecionados aleatoriamente das CI, foram recrutados mediante pareamento por sexo e idade. Foram excluídos da pesquisa gestantes, mulheres sob terapia de reposição hormonal para menopausa, tabagistas, etilistas ou indivíduos em uso de antidepressivos, ansiolíticos, corticoesteróides, anabolizantes esteroidais, contraceptivos orais, drogas imunossupressoras, bem como aqueles portadores de doenças autoimunes, desordens potencialmente malignas ou lesões malignas na cavidade bucal e sob tratamento oncológico.

### Aplicação dos instrumentos para coleta dos dados

Inicialmente foi aplicado um formulário com informações relacionadas aos fatores sócio-demográficos (raça/cor, situação conjugal, nível de escolaridade, situação de trabalho e renda mensal). Algumas variáveis foram categorizadas para facilitar as análises, de forma que raça/cor= branco/não branco (preto e pardo); situação conjugal= com companheiro (casado ou em união estável)/sem companheiro (solteiro, viúvo ou divorciado); nível de escolaridade=baixa escolaridade (analfabeto ou ensino fundamental)/escolaridade satisfatória= ensino médio ou superior) e estado de ocupação= ocupacionalmente ativo (trabalhador com carteira assinada, informal, autônomo ou servidor público)/inativos (desempregados ou aposentados).

Para a mensuração dos níveis de ansiedade, depressão e estresse percebido foram aplicados, respectivamente, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) <sup>(24)</sup>, Inventário de Depressão de Beck (BDI) <sup>(25)</sup> e a Escala de Estresse Percebido (EEP) <sup>(26)</sup>.

Os escores do BDI e BAI foram obtidos somando-se as avaliações dadas pelo examinado a cada um dos 21 itens. Cada item compreendia um grupo de afirmações avaliadas

de 0 a 3. O escore total máximo era de até 63 pontos, o que podia corresponder a um nível mínimo, leve, moderado ou grave de ansiedade e depressão. A EPP é uma ferramenta de 14 itens em que a situações na vida de alguém é avaliada como estressante. A resposta é dada em uma escala de cinco pontos de Likert variando de 0 a 4. Os escores mais altos indicavam níveis mais elevados de estresse <sup>(26)</sup>.

As variáveis foram categorizadas, em que os níveis mínimo e leve foram conjugados, representando a ausência de ansiedade e depressão, e os níveis moderado e grave, representou a presença de ansiedade e depressão, constituindo em uma variável denominada de componente ansioso-depressivo. O escore da EEP foi obtido pela soma dos valores dos itens, sendo que os valores acima da média significavam presença de estresse.

### **Determinação do fluxo e padrão de secreção do cortisol salivar**

A coleta de saliva não estimulada para determinação do fluxo salivar foi realizado por um único examinador no período da manhã nas clínicas odontológicas. Os voluntários enxaguaram a boca com 20 ml de água destilada e ficaram sentados em cadeiras comuns, com os cotovelos apoiados no joelho e a cabeça abaixada, sem realizar movimentos, inclusive com a língua, deixando a saliva escorrer em recipiente plástico pré-pesado, por 15 minutos. Cada recipiente plástico com a saliva foi pesado em balança de precisão. Descontando-se o peso do recipiente e dividindo-se pelo tempo de coleta da saliva, foi obtido o fluxo salivar (ml/min). Considerou-se a densidade da saliva = 1g/ ml e o fluxo normal para a saliva não-estimulada quando variava entre 0,25 a 0,35 ml/min <sup>(27)</sup>.

Para a dosagem do cortisol, os participantes realizaram três coletas diárias (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir) da própria saliva em tubos plásticos apropriados para tal procedimento- Salivettes® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha), devidamente identificados. Em cada um dos horários estipulados, o rolete de algodão foi mantido na cavidade oral por três minutos, coletando assim amostras de saliva daquele momento. Os indivíduos foram instruídos a não ingerir bebida alcoólica e caféina por 12 horas antes da coleta, a não realizar uma refeição principal e nem escovar os dentes no período de 1h antes da coleta e não realizar atividade física extenuante antes da coleta. As amostras foram coletadas pelos próprios voluntários e foram mantidas sob refrigeração até a entrega do material ao pesquisador responsável. Para remover a saliva do rolete de algodão do Salivette®, os tubos foram mantidos em temperatura ambiente de 15 a 30 minutos e então centrifugados (1000 x g), a 4°C, por 2 minutos. O sobrenadante das amostras foi aliquoteado em microtubos que foram congelado (-20°C) até o momento das análises.



A análise do cortisol salivar foi realizada pelo método imunoenzimático (ELISA), utilizando um kit específico (Salimetrics, State College, Pensilvânia). Por meio de um *software* apropriado, com base nos valores de absorvância da curva de calibração, a concentração de cortisol ( $\mu\text{g/mL}$ ) foi calculada em cada amostra de saliva.

### **Análise de dados**

Os dados foram processados em programa estatístico SPSS (*Software Statistical Package for the Social Sciences*), versão 17.0. Realizou-se, inicialmente, a caracterização da população do estudo, segundo as variáveis sociodemográficas, condições sistêmicas e de saúde e estilo de vida. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio-padrão e, quando não satisfizeram a suposição de normalidade, foram representados por mediana e intervalos interquartis (percentil 25 e percentil 50). A análise bivariada foi realizada entre as variáveis do estudo e o LPB, estimando-se a *odds ratio* (OR) como medida de associação e seus respectivos intervalos de confiança em 95%.

A distribuição dos dados foi analisada por meio do teste Shapiro–Wilk. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi aplicado para comparar os grupos com relação aos escores de ansiedade, depressão e estresse e quanto ao padrão de secreção do cortisol salivar. O teste de Friedman foi utilizado para avaliar o padrão de secreção do cortisol salivar ao longo do dia. O teste t, paramétrico, foi usado para comparar as médias do fluxo salivar entre os grupos, bem como a RCA. O teste de Correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão, ansiedade, estresse e fluxo salivar. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

### Caracterização da população do estudo

A população do estudo foi constituída por 42 indivíduos, em que 69,0% apresentavam idade acima dos 40 anos, com média de 48,64 ( $\pm 13,73$ ) anos, estando os valores mínimos e máximo variando de 25 a 80 anos. A maioria era mulher (71,4%), auto declarava-se não brancos (85,71%), com idade acima dos 40 anos (69,0%) e relação conjugal estável, ou seja, casados/união consensual (59,49%). A análise da situação de trabalho demonstrou que 73,8% tinham uma renda familiar superior a dois salários mínimos e 59,52% estavam ocupacionalmente ativos (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos casos e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), segundo características sociodemográficas, Feira de Santana, 2014-2015.

CARACTERÍSTICAS	CASOS		CONTROLES		OR	IC
	n	%	n	%		
	(n=21)		(n=21)			
<b>Raça/cor</b>						
Branco	2	9,52	4	19,05	0,4	0,07-2,75
Não branco	19	90,48	17	80,95		
<b>Situação conjugal</b>						
Com companheiro	14	66,67	11	52,38	1,8	0,52-6,33
Sem companheiro	7	33,33	10	47,62		
<b>Nível de escolaridade</b>						
Escolaridade Insatisfatória	11	52,38	10	47,62	1,2	0,36-4,06
Escolaridade Satisfatória	10	47,62	11	52,38		
<b>Situação de trabalho</b>						
Inativo	8	38,10	9	42,86	1,2	0,36-4,16
Ativo	13	61,90	12	57,14		
<b>Renda mensal</b>						
<de 1 salário	5	23,80	6	28,57	0,7	0,19-3,10
$\geq$ de 2 salários	16	76,20	15	71,43		

Teste  $\chi^2$ McNemar

### Depressão, Ansiedade e Estresse Percebido

Os escores de BDI variaram de 0 a 18 pontos, com mediana de 12,0(6-11) no grupo de casos e, no grupo controle, variaram de 0 a 19 pontos, com mediana de 3,0(6-12). O escore do BAI variou de 2 a 21 pontos, com mediana de 11,0(1-3), no grupo casos e de 0 a 21 pontos,

com mediana de 3.0(1-3) no grupo controle. Foi observada diferença significativa entre os grupos quanto a estas variáveis ( $p=0,005$  e  $p=0,001$ , respectivamente). Os escores de estresse percebido variaram de 0 a 41, com mediana de 26(15-26) no grupo caso e de 17(12-17) nos controles, com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,026$ ).

Tabela 2. Escores de Depressão, Ansiedade e Estresse Percebido dos indivíduos com LPB e controles em Feira de Santana, 2014-2015.

VARIÁVEIS	GRUPO CASO Mediana (Intervalo Interquartil)	GRUPO CONTROLE Mediana (Intervalo Interquartil)	p*
Escore de Depressão	12.0 (6-11)	3.0 (6-12)	0,005
Escore de Ansiedade	11.0 (1-3)	3.0 (1-3)	0,001
Escore de Estresse	26 (15-26)	17 (12-17)	0,026

\*Teste de Mann-Whitney

Os escores de ansiedade e depressão foram categorizados, observando-se uma associação estatisticamente significativa ( $OR=5,84[1,06-32,08]$ ), assim como a presença de estresse percebido ( $OR=4,0 [1,11-14,80]$ ) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), quanto ao componente ansioso-depressivo e presença de estresse em Feira de Santana, 2014-2015.

CARACTERÍSTICAS	CASOS		CONTROLES		OR	IC (95%)
	n (n=21)	%	n (n=21)	%		
<b>Componente Ansioso-Depressivo</b>						
Presença de ansiedade-depressão	8	38,10	2	8,52	5,8	1,06-32,08
Ausência de ansiedade-depressão	13	61,90	19	90,48		
<b>Estresse percebido</b>						
Presença de estresse percebido	15	71,42	6	39,13	4,0	1,11-14,80
Ausência de estresse percebido	8	38,08	13	60,87		

Teste  $\chi^2$ McNemar

### Determinação do fluxo e cortisol salivar

Os indivíduos com LPB apresentaram uma média de fluxo salivar de 0,27( $\pm$ 0,24) ml/min, enquanto que os controles 0,21( $\pm$ 0,14) ml/min, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme visualizado na Tabela 4.

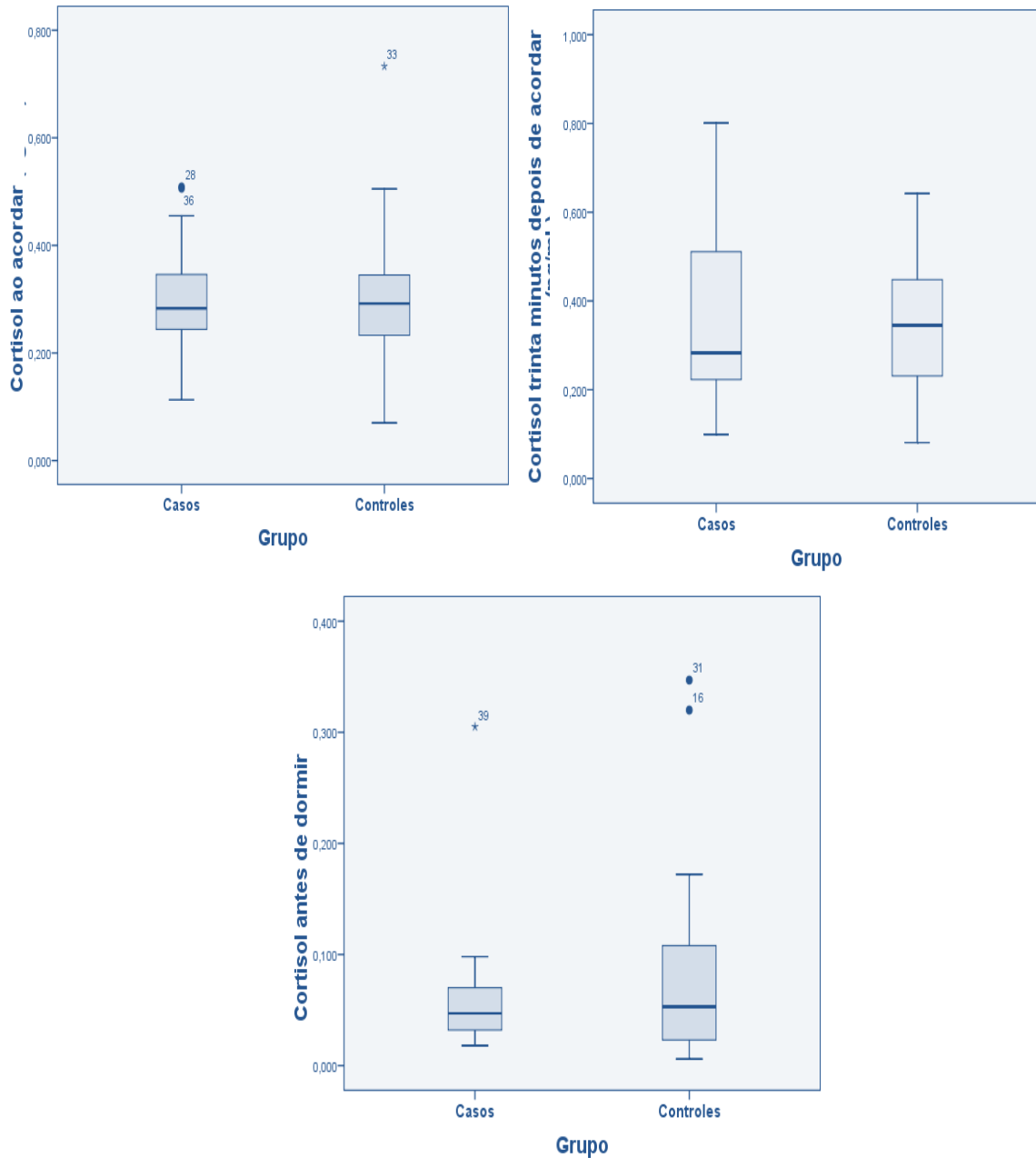
Tabela 4 – Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle quanto ao fluxo salivar (ml/min) em Feira de Santana, 2014-2015.

<b>GRUPO</b>	<b>MÉDIA</b>	<b>DESVIO PADRÃO</b>	<b>MÍNIMO</b>	<b>MÁXIMO</b>	<b>p*</b>
Casos	0,27	0,24	0,02	0,94	0,29
Controles	0,21	0,14	0,14	0,55	

\*Teste t de student

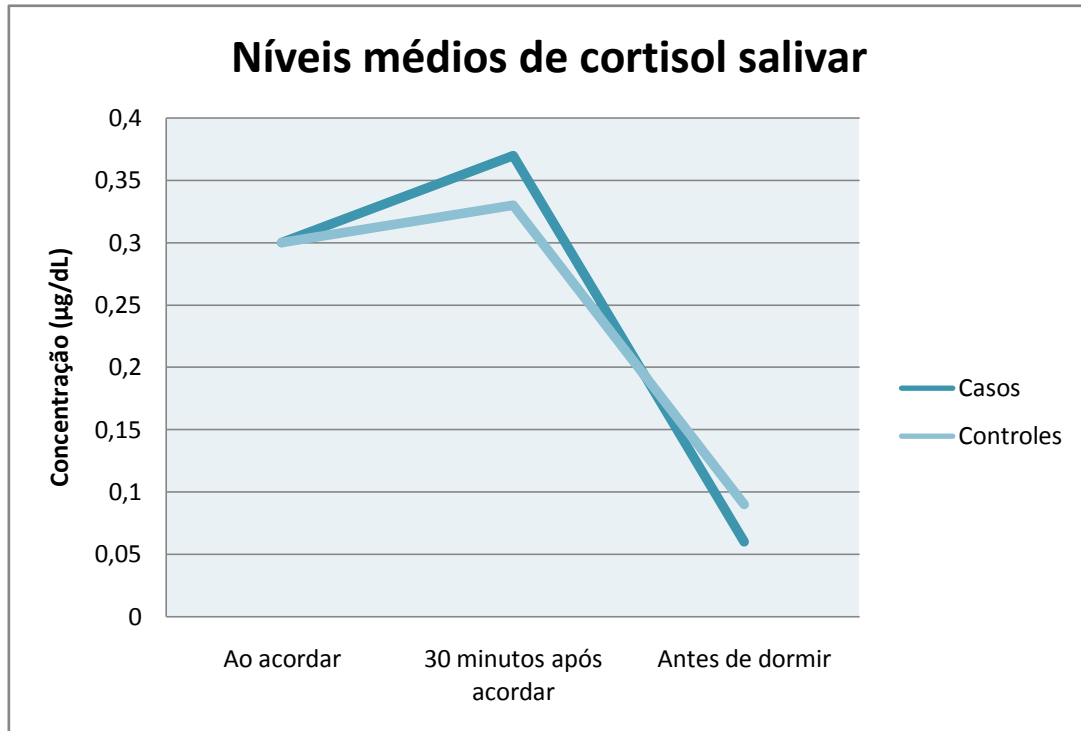
As medianas das concentrações salivares de cortisol ao acordar e trinta minutos depois de acordar foram de 0,28  $\mu$ g/dL (0,22-0,28), 0,28  $\mu$ g/dL (0,22-0,28) no grupo-caso e de 0,29 n  $\mu$ g/dL (0,21-0,29), 0,35  $\mu$ g/dL (0,21-0,35) no grupo-controle respectivamente. Nas amostras salivares coletadas à noite, as medianas das concentrações de cortisol foram de 0,05  $\mu$ g/dL (0,03-0,05) nos indivíduos com LPB e de 0,05  $\mu$ g/dL (0,02-0,05) nos controles (Figura 1).

Figura 1. Boxplot da concentração de cortisol ( $\mu\text{g/dL}$ ) ao acordar, trinta minutos depois de acordar e antes de dormir dos indivíduos atendidos nas clínicas de Odontologia em Feira de Santana, 2014-2015.



Quando realizado o teste de Friedman para verificar a variação dos valores da concentração de cortisol, constatou-se diferença significativa ao longo do dia ( $p=0,00$ ). Na Figura 2, tem-se os níveis médios do cortisol salivar nos diferentes horários de coleta.

Figura 2. Concentração de cortisol ao acordar, trinta minutos depois de acordar e antes de dormir dos indivíduos atendidos nas clínicas de Odontologia em Feira de Santana, 2014-2015.



Ao comparar os grupos, na Tabela 5, não foi observada diferença significativa entre as concentrações ao acordar ( $p=0,98$ ), trinta minutos depois de acordar ( $p=0,95$ ) e noturno ( $p=0,97$ ).

Tabela 5. Concentração do padrão de cortisol salivar ( $\mu\text{g/dL}$ ) nos indivíduos do grupo caso e controle, em Feira de Santana, 2014-2015.

HORÁRIO DA COLETA	CASOS	CONTROLES	p*
	Média( $\pm$ Desvio padrão)	Média( $\pm$ Desvio padrão)	
Ao acordar	0,30( $\pm$ 0,12)	0,30( $\pm$ 0,15)	0,98
Trinta minutos após acordar	0,37( $\pm$ 0,21)	0,33( $\pm$ 0,14)	0,95
Antes de dormir	0,06( $\pm$ 0,06)	0,09( $\pm$ 0,09)	0,97

\*Teste Mann-Whitney

Os valores de cortisol salivar de cada indivíduo, ao acordar e trinta minutos depois de acordar, foram transformados em RCA. A média da RCA foi  $0,08(\pm 0,25)$   $\mu\text{g/dL}$  para o grupo LPB,  $0,02(\pm 0,17)$   $\mu\text{g/dL}$  para o grupo controle. Quando feita a comparação entre os grupos (Teste t), não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0,37$ ).

O Coeficiente de Correlação de Spearman foi empregado para verificar a correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão, ansiedade e estresse e com o fluxo salivar. Não se observou-se correlação significativa entre as variáveis (Tabelas 6).

Tabela 6. Correlação entre as concentrações de cortisol com os escores de depressão e ansiedade e estresse e fluxo salivar na população investigada em Feira de Santana.

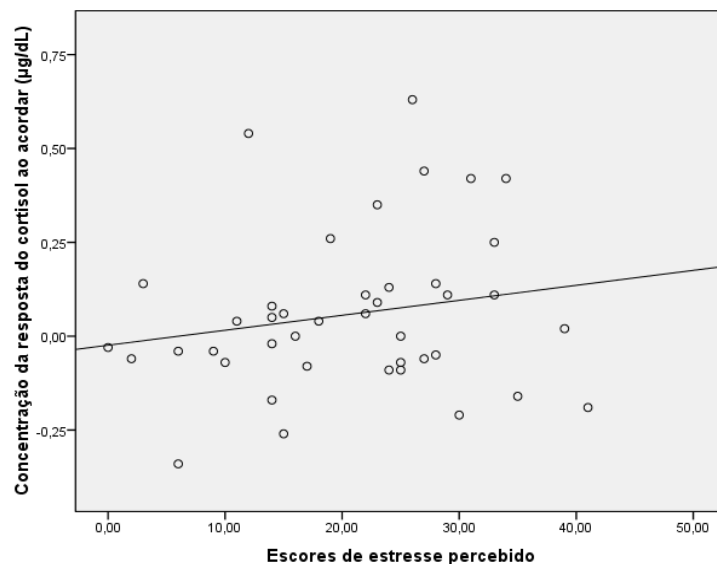
TURNO COLETA	ESCORE DE DEPRESSÃO		ESCORE DE ANSIEDADE		ESCORE ESTRESSE		FLUXO SALIVAR (mL/min)	
	Correlação	p**	Correlação	p**	Correlação	p**	Correlação	p**
Cortisol manhã*	0,12	0,47	0,16	0,31	0,32	0,04	0,24	0,12
Cortisol noite	-0,14	0,37	-0,12	0,42	-0,23	0,14	0,17	0,28

\*Resposta do cortisol ao acordar

\*\* Coeficiente de correlação de Spearman

Os dados da Tabela 6 e Figura 3 indicam que não houve correlação significativa pelo coeficiente de correlação de Spearman entre os valores do cortisol da manhã e o escore de estresse entre os grupos, contudo, observou-se uma ascendência positiva entre estas variáveis, o que denota uma tendência dos dados quanto à relação entre o aumento proporcional das concentrações de cortisol e o escore de estresse da população investigada.

Figura 3. Correlação entre os valores de cortisol no turno matutino e o escore total de estresse percebido dos indivíduos investigados em Feira de Santana, 2014-2015.



## DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados 20 indivíduos com diagnóstico clínico/histopatológico de LPB e 20 indivíduos sem a presença da lesão. Os resultados indicam que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos escores de ansiedade, depressão e estresse, mas não foi observado quanto ao fluxo e padrão de secreção do cortisol salivar. Adicionalmente, não se verificou uma correlação entre as variáveis.

Embora a patogênese do LPB tenha sido investigada por alguns autores, a sua etiologia, complexa e multifatorial ainda permanece pouco esclarecida<sup>(28)</sup>, bem como a sua relação com fatores psicológicos<sup>(20, 29)</sup>. Inventários de Beck foram aplicados em alguns estudos para avaliar o grau de ansiedade e depressão em indivíduos com LPB com resultados ainda controversos<sup>(30, 31, 28,12)</sup>. Além disso, a EEP também foi utilizada por alguns autores para medir o grau no qual os indivíduos percebem as situações como estressantes<sup>(28, 31)</sup>.

No presente estudo, utilizamos os inventários de Beck e a EPP para avaliação dos fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse), considerando a confiabilidade, consistência interna e validade de tais instrumentos<sup>(30-33)</sup>, bem como por estes serem auto-avaliativos e de rápida aplicação<sup>(34, 35, 36)</sup>. Os resultados indicaram uma chance quase seis vezes maior (OR= 5,8) dos indivíduos com LPB estarem ansiosos e depressivos. Tais achados corroboram com os estudos de Rojo-Moreno et al.<sup>(30)</sup>, Vallejo et al.<sup>(37)</sup> e Chaudhary<sup>(38)</sup>. Entretanto, se contrapõem aos estudos de Allen et al.<sup>(39)</sup>, e Girardi et al.<sup>(12)</sup> que não demonstraram associação entre estes fatores psicológicos e a doença.

Além disso, os achados do nosso estudo também demonstram um aumento estatisticamente significativo nos escores de EPP em indivíduos com LPB quando comparado ao grupo controle. Lundqvist et al.<sup>(31)</sup> também verificaram além de ansiedade e depressão, uma forte correlação entre LPB e estresse percebido.

Para alguns autores, os resultados controversos e a dificuldade no estabelecimento da causalidade entre o LPB e fatores psicológicos pode estar relacionada ao uso de diferentes instrumentos de mensuração, bem como a subjetividade e a falta de um padrão metodológico nos estudos<sup>(12, 40)</sup>. Assim, alguns autores utilizaram alguns biomarcadores salivares buscando obter padrões mais objetivos de mensuração destes fatores<sup>(11, 12, 20, 41, 42)</sup>.

No presente estudo, buscou-se avaliar os fatores psicológicos com o uso tanto dos instrumentos de Beck e a EPP, como também pela análise do fluxo e o padrão de secreção de cortisol salivar. Os nossos achados indicam que, quanto ao fluxo salivar, a amostra do grupo caso apresentou em média valores dentro da normalidade para a saliva não-estimulada (0,25 a



0,35ml/min)<sup>(27)</sup>, embora tenham existido valores acima da normalidade, como evidenciando anteriormente nos valores mínimos e máximos. Os resultados indicam que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos, o que evidencia função normal das glândulas salivares, corroborando tais achados com os resultados de outros estudos<sup>(43, 44)</sup>.

Uma das consequências habituais da resposta de estresse é a da redução do fluxo salivar, o que poderia provocar uma alteração das concentrações das substâncias presentes. Contudo, o cortisol possui pequenas dimensões e é altamente lipossolúvel, podendo difundir-se através das membranas celulares até à saliva. Consequentemente, o fluxo salivar tem pouca ou nenhuma influência sobre os níveis médios do cortisol<sup>(45, 46)</sup>.

A coleta de saliva para a análise do cortisol salivar foi realizada em três momentos no mesmo dia, de modo a permitir a avaliação da variação do padrão de secreção deste hormônio ao longo do dia. Os resultados demonstraram uma associação estatisticamente significante no padrão de secreção de cortisol salivar ao longo do ciclo circadiano nos grupos, com um aumento do padrão de secreção do cortisol, em média de 23,3% nos casos e de 10% nos controles, entre o acordar e 30 minutos após, e com declínio no período noturno, seguindo o padrão descrito previamente por outros estudos<sup>(47, 48)</sup>.

O cortisol é produzido pelas glândulas adrenais e sua ação no organismo tem ampla influência no metabolismo, imunorregulação, na capacidade da resposta vascular, cognição, comportamento, além de apresentar impacto em algumas condições patológicas, incluindo doenças auto-imunes inflamatórias<sup>(20, 41, 42)</sup>. A concentração de cortisol no momento de despertar é mais elevada e decresce ao longo do dia, atingindo concentrações menores antes de dormir<sup>(47)</sup>. Um ritmo de cortisol diurno normal é constituído por um aumento agudo durante trinta a quarenta minutos após o despertar referida como a resposta de cortisol ao acordar (RCA). Este pico é seguido pela diminuição gradual ao longo do dia, atingindo os níveis mais baixos antes de deitar<sup>(48)</sup>.

A função do RCA ainda não está totalmente esclarecida, mas, de forma geral, esta resposta corresponde a um aspecto do ritmo circadiano do cortisol, com os seus próprios processos de regulação<sup>(49)</sup>. O RCA pode variar em relação às influências de curto prazo, tais como a um dia de trabalho mais estressante em comparação com um fim de semana<sup>(50)</sup>, ou um turno da manhã em comparação com um final da jornada de trabalho<sup>(51)</sup>. Além disso, o RCA pode ser alterada em situações de estresse crônico, esgotamento, depressão e outros distúrbios<sup>(52)</sup>.

Baseado no método de ELISA, ao se comparar o padrão de secreção do cortisol salivar entre os três tempos de coleta, observou-se que a mediana do grupo caso (0,28 µg/dL) foi

próxima do grupo controle (0,29 n µg/dL) ao acordar; os valores máximo e mínimo de cortisol trinta minutos depois de acordar apresentou uma variabilidade maior no grupo caso, assumindo uma mediana 0,28 µg/dL, enquanto que os controles foi de 0,35 µg/dL. Os valores da concentração do cortisol antes de dormir foram mais variáveis no grupo controle, embora tenham apresentado uma mediana semelhante aos casos (0,05 µg/dL). Não se verificou diferença estatisticamente significativa da concentração deste hormônio entre os três tempos de coleta nos grupos avaliados. Além disso, quando se avaliou a RCA, não houve também diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Nossos achados contrapõem os resultados de Koray et al. <sup>(19)</sup>, que verificaram níveis de cortisol salivar significativamente superiores em indivíduos com LPB ao realizar apenas uma coleta durante o dia. Este resultado pode ter ocorrido devido a coleta ser realizada antes do procedimento de biópsia nos indivíduos avaliados, o que pode ter contribuído para uma elevação do padrão de secreção salivar do cortisol. Shah, Ashok e Sujatha <sup>(20)</sup> reportam maiores níveis de cortisol, ansiedade, depressão e estresse no grupo com LPB. Nadendla et al. <sup>(21)</sup> evidenciaram que o nível de cortisol salivar em indivíduos com LPB mostrou diferença altamente significativa em relação aos controles, concluindo que a ansiedade desempenha um papel importante na patogênese do LPB.

No estudo de Girard et al. <sup>(11)</sup>, os sintomas de depressão e estresse não diferiram entre indivíduos com LPB e os controles, mas na investigação da ansiedade, a diferença entre os grupos foi muito próxima de um valor significativo, demonstrando uma tendência de associação desta variável com o LPB. Além disso, as concentrações salivares de cortisol, de igual modo ao nosso estudo, não diferiram entre os grupos, portanto, para estes autores o cortisol não deve ser empregado como biomarcador salivar associado a esta doença. Rodstroem et al. <sup>(12)</sup> também não observaram correlação significativa entre a concentração de cortisol salivar e o nível de estresse nos indivíduos com LPB erosivo.

A liberação do cortisol pela glândula adrenal é resultado de uma cascata hormonal que se inicia no hipotálamo. Esta estrutura se localiza no Sistema Nervoso Central (SNC) e também controla a secreção dos hormônios de outra glândula: a adenohipófise ou pituitária. Para isso, o hipotálamo secreta fatores de liberação na circulação sanguínea para a glândula adenohipófise secretar seus próprios hormônios. Em seguida, após os estímulos hipotalâmicos, a adenohipófise libera o ACTH, cuja função é estimular a adrenal a secretar o cortisol. Quando há um estímulo de estressores no hipotálamo, há liberação do hormônio corticotropina (CRF) na hipófise. Dentro alguns minutos, todas estas fases leva à secreção alta de cortisol no sangue.

Frente aos resultados conduzidos por diversos estudos, como Rodstrom et al. <sup>(12)</sup>, Koray et al. <sup>(19)</sup>, Shah et al. <sup>(20)</sup>, pode-se dizer que o estresse, seja físico ou psicológico, leva normalmente a uma rápida produção de adrenocorticotropina (ACTH) e, conseqüentemente, do nível de cortisol no sangue. Portanto, pode-se justificar que os níveis elevados de cortisol salivar e sérico não é uma razão para o aumento de estresse no indivíduo, mas ele pode ser um indicador de tensão momentânea para o indivíduo. Por outro lado, deve-se evidenciar também que o líquen plano é marcado por uma elevada atividade de células T, de células de Langerhans, linfócitos e citotoxicidades contra as células epiteliais que, provocam uma maior resposta da modulação antiinflamatória do cortisol, elevando seus níveis séricos e salivares. Como o cortisol leva a uma redução no número de linfócitos e outras células do sistema imunológico, pode-se concluir que, qualquer disfunção no eixo HHA (hipotálamo-hipófise-adrenal), a secreção de cortisol no sangue é reduzido, e, posteriormente, a secreção salivar de cortisol também, causando doenças que afetam o sistema imunitário, como o líquen plano <sup>(53)</sup>. Essa premissa pode explicar os baixos níveis de cortisol salivar entre indivíduos com LPB evidenciados em alguns estudos <sup>(53, 54)</sup>.

Diferenças nos resultados encontrados em relação ao padrão de secreção do cortisol salivar nos estudos sobre LPB também podem ainda estar relacionadas ao tamanho das amostras estudadas, ao uso de diferentes metodologias com variações quanto ao protocolo de coleta e dosagem do cortisol, bem como em relação aos critérios para a inclusão dos casos, limitando, dessa forma, a generalização e comparação dos dados.

Os resultados do nosso estudo devem ser considerado à luz de algumas limitações, considerando ser um estudo exploratório preliminar que contou com uma amostra pequena, formada por conveniência, em que generalizações ou inferências limitam-se a população investigada, além de contar com o viés de memória, inerente ao próprio modelo de estudo de caso-controle selecionado.

Dessa maneira, são desejáveis estudos futuros com amostras maiores, que possam incluir também outros biomarcadores, de modo a investigar os possíveis caminhos pelos quais os fatores psicológicos possam estar relacionados a etiologia do LPB.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo foi demonstrada uma associação significativa entre ansiedade, depressão e estresse percebido nos indivíduos com líquen plano bucal, embora o fluxo salivar e o padrão de secreção de cortisol salivar não diferiram entre os indivíduos com a doença e os controles.

Os resultados do nosso estudo devem contribuir para uma melhor compreensão do papel dos fatores psicológicos, em especial o estresse, em relação ao LPB, através de seus efeitos sobre a resposta imune. Os baixos níveis de cortisol salivar encontrado em indivíduos com LPB podem ser resultantes de alterações inflamatórias locais que culminam com aumento da atuação do eixo HHA. Tais achados indicam a necessidade de investigação de novos biomarcadores, envolvendo outros eixos do sistema nervoso autônomo, que possam melhor refletir a resposta ao estresse nos indivíduos com LPB.

## REFERÊNCIAS

1. Chi AC, Newille BW, Krayner JW, Gonsalves WA. Oral manifestations of systemic disease. *Am. Fam. Physician.* 2010; 82: 1381–1388.
2. Canto AM, Müller H, Freitas RR, Santos PSS. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(5): 669-75.
3. Tawil M EL, Sediki N, Hassan H. Psychobiological Aspects of Patients with Lichen Planus. *Current Psychiatry.* 2009;16(4): 370-380.
4. Stojanovich L. Stress autoimmunity. *Autoimmun.* 2010; 9(6): 271–276.
5. Mohamadi Hasel K. et al. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. *Int J Behav Med.* 2013;20(2):286–92.
6. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(4): 437–441.
7. Sandhu S V, Sandhu JS, Bansal H, Dua V. Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemp. Clin. Dent.* 2014; 5(3): 352–356.
8. Gavic, L. et al. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2014; 43(6): p.410-417.
9. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral.* 2004; 9: 1–7.

10. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1995; 24(6):273–275.
11. Girardi, C et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterones (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Archives Oral Biology.* 2011; 56(9), p. 864-868.
12. Rödström, PO et al. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med.* 2001; 30(5): p. 257-263.
13. Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. Salivary cortisol to assess the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in healthy children under 3 years old. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83:121–6.
14. Grynderup, M. B. et al. A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(10): p. 2042-2050.
15. Moura et al. Valor Diagnóstico da Saliva em Doenças Orais e Sistêmicas: Uma Revisão de Literatura. *Pesq. Bras. Odontoped Clin Integr* 2007; 7(2): p. 187-194.
16. Safarzadeh E., Mostafavi F., Hagi A. M. T. Determination of salivary cortisol in healthy children and adolescents. *Acta Medica Iranica.* 2005; 43(1): p. 32–36.
17. Zhang L., Xiao H., Wong D. T. Salivary biomarkers for clinical applications. *Diagnostical Therapy.* 2009; 13(4): p. 245-259.
18. Bosch JA et al. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence of oral and nonoral microorganisms. *Psychosom Med.* 2003; 65(4): 604-12.
19. Koray, M. et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral diseases.* 2003; 9(6): p. 298-301.
20. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2015;20(3): p. 288–292.
21. Nadendla et al. Salivary Cortisol and Anxiety levels in lichen planus. Patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8(12): p. ZC01–ZC03.
22. Mollaoglu, N. Oral lichen planus: A review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2008; 38(4): p. 370-377.
23. Van Der Meij, E. H.; Van Der Waal, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncology.* 2007; 43(8): p. 742-748.
24. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety. Psychometric Properties. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1988; 56: p. 893–897.
25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1961; 4: 561–571.

26. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health Society Behaviour*, 1983; 24(4): p. 386–396.
27. Bardow et al. Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries. *Caries Res.* 2003; 37(3): p. 232-236.
28. Mohamadi, H.K. et al. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. *International Journal Behaviour Medicine.* 2013; 20(2): p. 286-92.
29. 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.
30. Rojo-Moreno, J.L et al. Psychologic factors and oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1998; 86(6): p. 687-691.
31. Lundqvist, E et al. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006; 20(6), p. 661-666.
32. Osman, A. et al. Reliability and validity of the Beck depression inventory – II with adolescent psychiatric inpatients. *Psychological Assessment.* 2004; 16(2): p. 120-132.
33. Luft, C.D.; Sanches, S.O.; Mazo, G.Z.; Andrade, A. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. *Revista de Saúde Pública.* 2007; 41(4): p. 606-615.
34. Cunha, J.A. Manual da versão em português das Escalas de Beck. São Paulo: Casa do psicólogo. 2001, p. 256.
35. Gorenstein, C.; Andrade, L. Validation of a portuguese version of Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 1996; 29(4): p. 453-457.
36. Reis R.S.; Hino A.A.F.; Añez C.R.R. Perceived stress scale: realibity and validity study in Brazil. *J. Health Psychol.* 2010;15(1): p. 107-114.
37. Vallejo, M.J.G-P. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology.* 2001; 203(4): p. 303-307.
38. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J.* 2004; 49(4): p. 192-195.
39. 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): p.44-46.
40. Brown, C.C. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology. *Psychophysiology.* 1970; 7(1): p. 65-67.

41. Mutsuura, H. et al. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, v.34, n.4, p.291-8, 2009.
42. Vrshek-Schallhorn, S. et al. The cortisol awakening response predicts major depression: Predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. *Psychological Medicine*. 2013; 43(3): p. 483-493.
43. Raga MC. Estudio clinico y de laboratorio de 79 pacientes con liquen plano oral. *Arch Odontoestomatol*. 2003; 19(4): p. 231- 9.
44. Soares, MSM et al. Condições bucais em pacientes com líquen plano oral. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2011; 11(4):p. 507-510.
45. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psycho- neuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*. 1994; 19: p. 313–333.
46. Vining RF, Mcginley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol—a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann. Clin. Biochem*. 1983; 20: p. 329–335.
47. Hellhammer, D. H; Wust, S.; Kudielka, B. M. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(2): p. 163-171.
48. Federenko I. et al. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29: p.174–84.
49. Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress*. 2004; 7(1): p. 29–37.
50. Kunz-Ebrecht, S. R., Kirschbaum, C., Marmot, M., Steptoe, A. Differences in cortisol awakening response on work days and weekends in women and men from the Whitehall II cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(4): p. 516–528.
51. Williams, E., Magid, K., Steptoe, A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psycho- neuroendocrinology*. 2005; 30(2): p. 139–148
52. Pruessner, M., Hellhammer, D. H., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. Self- reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: Associations with the cortisol response to awakening. *Psychosomatic Medicine*. 2003; 65(1): p. 92–99.
53. Nosratzahi, T., Arbabi-kalati, F., Salimi, S., Honarmand, E. The Evaluation of psychological factor and salivary cortisol and IgA levels in patients with Oral Lichen Planus. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2014; 16(7): p. 31-34

---

54. PIPPI, R. et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary  $\alpha$ -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*. 2014; 28(1): p. 147-154.

# Considerações Finais



## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante dos resultados obtidos e a metodologia empregada pode-se concluir que, os indivíduos diagnosticados com LPB, cadastrados no CRLB-UEFS, acompanharam o perfil clínico-epidemiológico da doença como descrito na literatura, excetuando-se quanto à variável cor de pele. Além disso, foi observada uma associação significativa entre os fatores psicológicos avaliados nos indivíduos com líquen plano bucal, embora o fluxo salivar e o padrão de secreção de cortisol salivar não tenha apresentado diferença significativa entre os indivíduos com a doença e os controles.

# Referências

## REFERÊNCIAS

- ADINOFF, B. et al. Suppression of the HPA axis stress-response: implications for relapse. **Alcohol Clinical Expression Research**, v. 29, n.7, p.1351-1355, 2005.
- AHN, R. S. et al. Salivary cortisol and DHEA levels in the korean population: Age related differences, diurnal rhythm, and correlations with serum levels. **Yonsei Medicine Journal**, v.48, n.3, p. 379-388, 2007.
- AIRES, MM. **Fisiologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 1252, 2008.
- ALAM, F.; HAMBURGER, J. Oral mucosal lichen planus in children. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v.11, n.3, p. 209-214, 2001.
- AL'ABSI, M. et al. Attenuated adrenocortical and blood pressure responses to psychological stress in ad libitum and abstinent smokers. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 74, n.2, p. 401-410, 2003.
- ANSEMI, A.L.; FINOL, H.J.; GARCÍA, E. G. Aspectos ultraestructurales del líquen plano bucal. **Revista Venezolana de Investigación Odontológica**, v. 8, n. 2, p. 23-28, 2008.
- ASHMAN, S.B. et al. Stress hormone levels of children of depressed mothers. **Development of Psychopathology**, v. 14, n.2, p. 333-349, 2002.
- BAJAJ, D.R et al. Oral lichen planus: A clinical study. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 20, n.3, p. 154-157, 2010.
- BARA A. C.; ARBER, S. Working shifts and mental health- finds os the British Household Panel Survey (1995-2005). **Scand Journal Work Environment Health**, v.43, n. 1, p. 361-367, 2009.
- BARBOSA, H. L. et al. Líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite C. **Ciência Odontológica Brasileira**, v. 12,n.1, p. 49-55, 2010.
- BARDOW, A. et al. The role of saliva. In: FEJERSKOV, O.; KIDD, E. **Dental Caries: The Disease and its Clinical Management**. 2. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, p. 189-207, 2008.
- BARON, J. et al. The effect of cigarette smoking on adrenal cortical hormones. **Journal of Pharmacology Expression Therapy**, v. 272, n.1, p.151-155, 1995.
- BAUM, A., GRUNBERG, N. E. Measurement of stress hormone. In: Cohen, S., Kessler, R. C., Gordon, L. U. **Measuring stress: A guide for health and social scientists**. New York: Oxford University Press, p. 175-192, 1997.

BECK, A. T. et al. **Terapia Cognitiva da Depressão**. Rio de Janeiro, Zahar, 1982.

BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893-889, 1988.

BERMEJO-FENOLL, A. et al. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. **Oral Oncology**, v. 45, n.8, p. e54-56, 2009.

BERNE, R. M.; LEVY, M. N. Fisiologia. 4. ed. **Rio de Janeiro**: Guanabara Koogan, 1998.

BOMBECCARI, G.P. et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 112, n.3, p. 328–334, 2011.

BOSCH JA et al. Stress as a determinant of saliva-mediated adherence and coadherence o oral and nonoral microorganisms. **Psychosom Med**, v. 65, n. 4, p. 604-12, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BROWN, C.C. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology. **Psychophysiology**, v. 7, n.1, p. 65-85, 1970.

BRUNO, E. et al. Malignant degeneration of oral lichen planus: our clinical experience and review of the literature. **Annals of Otorrinolaringologia Ibero Americano**, v. 29, n. 4, p. 349-57, 2002.

BURCUSA, S.L.; IACONO, W.G. Risk for recurrence in depression. **Clinical Psychology Revist**, v. 27, n. 8, p. 959-85, 2007.

BURNS, T. et al. **Rock's text book of Dermatology**. 37 ed. Newyork: Black well science, 2004.

CACIOPPO, J. T. Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesi. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 840, n.1, p. 664–673, 1998.

CANALS J. et al. The Beck depression inventory: psychometric characteristics and usefulness in nonclinical adolescents. **European Journal of Psychology Assess**, v. 17, n.1 p. 63-68, 2001.

CANTO, A.M. et al. Líquen plano oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 669-675, 2010.

CARBONE, M. et al. Course of oral lichen planus: A retrospective study of 808 northern italian patients. **Oral Diseases**, v. 15, n.3, p. 235-243, 2009.

CASTRO, M.; MOREIRA A.C. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 47, n. 4, p. 358-67, 2003.

CHAINANI-WU, N et al. Hepatitis C virus and lichen planus: A review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 98, n. 2, p. 171-183, 2004.

COHEN S., KAMARCK T., MERMELSTEIN R. A global measure of perceived stress. **Journal of Health Society Behaviour**, v. 24, n.4, p. 386–396, 1983.

COHEN S., WILLIAMSON G. Perceived stress in a probability sample of the U.S. In: Spacapan S, Oskamp S, editors. **The social psychology of health: Claremont Symposium on Applied Social Psychology**. Newbury Park, p. 31–67, 1988.

COHEN, S.; JANICKI-DEVERTS, D.; MILLER, G.E. Psychological stress and disease. **JAMA**, v. 298, n.14, p. 1685-7, 2007.

CONROTTO, D. et al. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and oral lichen planus: a rare occurrence. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 5, p. 553-556, 2010.

COSTANZO, L.S. **Fisiologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

CROWN, A.; LIGHTMAN, S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n.5, p.483–492, 2005.

CUNHA, J.A. **Manual da versão em português das Escalas de Beck**. São Paulo: Casa do psicólogo, p. 256, 2001.

CUNHA, K.S.G. Prevalence of oral lichen planus in brazilian patients with HCV infection. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 100, n. 3, p. 330-333, 2005.

CURCIO, W.B. et al. Nível de cortisol salivar entre crianças em tratamento odontológico – Um estudo piloto. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica integrada**, v. 13, n. 1, p. 5-10, 2013.

DAHALGREN, A. et al. Day-to-day variation in saliva cortisol- relation with sleep, stress and self-rated health. **Biology Psychology**, v. 82, n. 2, p. 149-155, 2009.

DALIRSANI, Z. et al. Psychiatric comorbidity and pharmacotherapy in patients with oral lichen planus. **Psychiatric Disorders–Worldwide Advances**, p. 223-242, 2011.

DANIELLI, J. et al. Protocolo de atendimento e acompanhamento do paciente com líquen plano oral (LPO). **Revista Odontológica Brasileira Central**, v. 19, n. 50, p. 233-238, 2010.

DE SOUSA, F. A. C. G. et al. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: dificuldades diagnósticas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 5, p. 716-20, 2009.

DE KLOET, E. R., JOËLS, M., HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n.6, p. 463-475, 2005.

DEN, R. et al. Levels of awakening salivary CgA in response to stress in healthy subjects. **Environmental Health Prevention Medicine**, v. 16, n. 3, p. 155-7, 2011.

DODDS, M.W.; JONSON, D.A; YEH, C.K. Health benefits of saliva: A review. **Journal of Dentistry**, v. 33, n.3, p. 223-233, 2005.

DORTA, R.G. et al. Gingival erosive lichen planus: Case report. **Brazilian Dentistry Journal**, v. 12, n. 1, p. 63-66, 2001.

EISEN, D. et al. Oral lichen planus: Clinical features and management. **Oral Diseases**, v. 11, n.6, p. 338-349, 2005.

EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. **Journal American Academic Dermatology**, v. 46, n. 2, p. 207-214, 2002.

FANG, M. et al. Malignant transformation of oral lichen planus: A retrospective study of 23 cases. **Quintessence International**, v. 40, n. 3, p. 235–224, 2009.

FARHI, D.;DUPIN, N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n.1, p. 100-108, 2010.

FERNÁNDEZ-GONZÁLEZ, F. et al. Histopathological findings in oral lichen planus and their correlation with the clinical manifestations. **Medicine Oral, Patology, Oral Cirurgian Bucal**, v. 16, n. 5, p. 641-646. 2010.

FRAGA, H.F. et al. A importância do diagnóstico do líquen plano bucal. **Journal of the Health Sciences Institute** v. 29, n. 1, p. 27-30, 2011.

FRIES, E., DETTENBORN, L., KIRSCHBAUM, C. The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. **International Journal of Psychophysiology**, v. 72, n. 1, p. 67–73, 2009.

GALVÃO, H.C. et al. Estudo de lesões orais associadas a doenças dermatológicas. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v.3, n.2, p.81-87, 2004.

GANDOLFO, S. et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. **Oral Oncology**, v. 40, n.1, p. 77–83, 2004.

GAVIC, L. et al. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. **Journal Oral Pathology Medicine**, v. 43, n. 6, p. 410-7. 2014

GIANOULAKIS, C. Effect of chronic alcohol consumption on the activity of the hypothalamic—pituitary— adrenal axis and pituitary beta-endorphin as a function of alcohol intake, age, and gender. **Alcohol Clinical Expression Research**, v. 27, n.3, p. 410-423, 2003.

GIRARDI, C. et al. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterones (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. **Archives Oral Biology**, v. 56, n. 9, p. 864-868, 2011.

GOLOMBEK, D. A. **Cronobiologia humana- Ritmos e relógios biológicos na saúde e na doença**. 2 ed. Buenos Aires, Universidad Nacional Quimes Editorial, 2007.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Validation of a portuguese version of Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

GOROUHI, E.; DAVARI, P.; FAZEL, N. Cutaneous and mucosal lichen planus: A comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. **The Scientific World Journal**, p.1-22, , 2014.

GORSKY, M. et al. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. **Tobacco Induced Diseases**, v. 2, n. 2, p. 103–108, 2004.

GREENBERG, M.S. Burket's oral medicine: **Diagnosis and Treatment**. 11 ed. BC Decker INC, Hamilton, 2008.

GRYNDERUP, M. B. et al. A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 10, p. 2042-2050, 2013.

GUERREIRO, T.D.T.; MACHADO, M.M.; FREITAS, T.H.P. A associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 8, n. 5, p.475-480, 2005.

GUIMARÃES, F. S. Distúrbios afetivos. In: GRAEFF, F. G.; BRANDÃO, M. C. **Neurobiologia das doenças mentais**. 3ª ed. São Paulo: Lemos, 1996.

GUNNAR, M., VAZQUEZ, D. Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. **Development of Psychopathology**, v. 13, n.3, p. 515–538, 2011.

GUSTAFSSON, P.E. et al. Does quantity have a quality all its own? Cumulative adversity and up- and down-regulation of circadian salivary cortisol levels in healthy children. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 9, p. 1410-1415, 2010.

HARDEN, M. D.; SKELTON, H., SMITH, C. K. J.. Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 5, p. 847-852, 2003.

HARRIS, T.O. et al. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. **The British Journal of Psychiatry**, v. 177, n. 6, p. 505-510, 2000.

HEIM, C. et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 4, p. 575-581, 2001.

HEINRICHS, M. et al. Lactation and stress: Protective effects of breast-feeding in humans. **Stress**, v.5,n.3, p. 195- 203, 2002.

HELLHAMMER, D. H; WUST, S.; KUDIELKA, B. M. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 2, p. 163-171, 2009.

HIREMATH, S.K.S.; KALE, A.D.; HALLIKERIMA, T.H.S. Clinico-pathological study to evaluate oral lichen planus for the establishment of clinical and histopathological diagnostic criteria. **Turkish Journal of Pathology**, v. 31, n.1, p. 24-29, 2015.

HIROTA, S. K. **Líquen plano oral: Etiopatogenia. Transtornos de ansiedade e depressão e uso de medicamentos** [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

HODGSON, T.A.; CHAUDHRY, S.I. The management of oral lichen planus: Symptom control at what risk? **Oral Diseases**, v. 16, n.6, p. 512-513, 2010.

HOFMAN, L.F. Human saliva as a diagnostic specimen. **The Journal of Nutrition** v. 131, n. 5, p. 1621S-1625S, 2001.



HUIZINK, A.C. et al. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 44, n.6, p. 810–818, 2003.

ISMAIL, S.B.; KUMAR, S.K.S.; ZAIN R.B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. **Journal of OralScience**, v. 49, n.2, p. 89-106, 2007.

JABER, M.A. et al. Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in british patients. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 32, n.2, p. 181-183, 2003.

JUSTI, M. M. **Pacientes com líquen plano oral: estresse, enfrentamento e eficácia adaptativa**. Dissertação (Mestrado em Psicologia do ensino e da aprendizagem) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Bauru, 2009.

KHAN, A. et al. Th1 Cytokines in oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 32, n.2, p. 77-83, 2003.

KELSCH, R.; EDWARDS P. C. Oral lichen planus: Clinical presentation and management. **Journal de l'Association Dentaire Canadienne**, v. 68, n. 8, p. 494-498, 2002.

KIRSCHBAUM, C.; SCHERER, G.; STRASBURGER, C. J. Pituitary and adrenal hormone responses to pharmacological, physical, and psychological stimulation in habitual smokers and nonsmokers. **The clinical investigator**, v. 72, n. 10, p. 804-810, 1994.

KIRSCHBAUM, C. et al. Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress. **Psychosomatic Medicine**, v. 57, n.1, p. 23-31, 1995.

KIRSCHBAUM, C. et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus—pituitary—adrenal axis. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, n.2, p.154-162, 1999.

KIRSCHBAUM,C., HELHAMMER, D.H. Salivary cortisol. **Encyclopedia of Stress**, v.3, p.379-383, 2000.

KIRSCHBAUM, C., PIRKE, K. M., HELHAMMER, D. H. Preliminary evidence for reduced cortisol responsivity to psychological stress in women using oral contraceptive medication. **Psychoneuroendocrinology**, v. 20, n.5, p. 509-514, 1995.

KOLDE, G. et al. Oral lichen planus: Diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. **British Journal of Dermatology**, v. 148, n. 2, p. 374-376, 2003.

KORAY, M. et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. **Oral diseases**, v. 9, n. 6, p. 298-301, 2003.

KRASOWSKA, D. et al. Psychological stress, endocrine and immune response in patients with lichen planus. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n.11, p. 1126-1134, 2008.

KUDIŁKA, B.M. et al. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n.1, p. 83-98, 2004.

KUDIŁKA, B.M., KIRSCHBAUM, C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. **Biological Psychology**, v. 69, n. 1, p. 113-132, 2005.

KUDIŁKA, B.M. et al. Trier Social Stress Test. In: Fink, G. (Ed.), *Encyclopedia of Stress*, 2nd revised ed. **Academic Press**, v. 3. p. 776-781, 2007.

KUDIŁKA, B. M. et al. Salivary Cortisol in Ambulatory Assessment—Some Dos, Some Don'ts, and Some Open Questions. **Psychosomatic Medicine**, v. 74, n. 4, p. 418–431, 2012.

KULTHANAN, K. et al. Direct immunofluorescence study in patients with lichen planus. **Int Journal of Dermatology of Philadelphia**, v. 46, n.12, p.1237-1241, 2007.

LAEIJENDECKER, R. Oral lichen planus in childhood. **Pediatric Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 299–304, 2005.

LANDEIRA, J. Transtornos de ansiedade e o sistema motivacional de defesa: aspectos básicos e aplicados. Projeto CNPq. 1998.

LASIKIEWICZ, N. et al. Exploration of basal diurnal salivary cortisol profiles in middle-aged adults: Associations with sleep quality and metabolic parameters. **Psychoneuroendocrinology**, v. 33, n.2, p. 143-151, 2008.

LEWIS, J. G. Steroid Analysis in Saliva: An overview. Lewis JG. Steroid Analysis in Saliva: An overview. **Clinical Biochemist Reviews**, v. 27, n. 3, p. 139-146, 2006.

LEVINE, S. Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v. 405, n. 1-3, p. 146-160, 2000.

LIANG-HO LIN L.; SHIN-YU, L.; SHENG-NAN. Seroprevalence of anti-HVC among patients with oral lichen planus in southern Taiwan. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 109, n. 3, p. 408-414, 2010.

LODI, G et al. Current controversies in oral lichen planus: Report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 100, n. 1, p. 40-51, 2005.

LOVALLO, W.R. et al. Caffeine stimulation of cortisol secretion across the waking hours in relation to caffeine intake levels. **Psychosomatic Medicine**, v. 67, n. 5, p. 734, 2005.

LOVALLO, W.R. et al. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. **Pharmacology and Biochemistry Behaviour**, v. 83, n.3, p. 441-447, 2006.

LUFT, C.D.; SANCHES, S.O.; MAZO, G.Z.; ANDRADE, A. Brazilian version of the Perceived Stress Scale: translation and validation for the elderly. **Revista de Saúde Pública**, v.41, n. 4, p. 606-15, 2007.

LUNDBERG, U. Catecholamines. In: FINK, G., ed. *Encyclopedia of stress*. New York: **Academic Press**, 2000. v. 1, p. 408-413.

LUNDQVIST, E et al. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n. 6, p. 661-666, 2006.

MA, L. et al. Bmi1 expression in oral lichen planus and the risk of progression to oral squamous cell carcinoma. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 17, n. 4, p. 327-330, 2013.

MACKENZIE, T. et al. Metabolic and hormonal effects of caffeine: randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. **Metabolism**, v. 56, n.12, p. 1694-1698, 2007.

MAHEU, F.S.; JOOBER, R.; LUPIEN, S. J. Declarative memory after stress in humans: Differential involvement of the  $\beta$ -adrenergic and corticosteroid systems. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 3, p. 1697-1704, 2005.

MALAMUD, D., RODRIGUEZ-CHAVEZ, I. R. Saliva as a diagnostic fluid. **Dental Clinics of North America**, v. 55, n.1, p.159-178, 2011.

MARCONDES, FK; TANNO, AP. Estresse, ciclo reprodutivo e sensibilidade cardíaca às catecolaminas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.38, n.3, 2002.

MARGIS, R. et al. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Revista de Psiquiatria**, v.25, n.1, p.65-74, 2003.

MARQUES, N. E.; MENNA-BARRETO, L. **Cronobiologia: Princípios e aplicações**. São Paulo: EDUSP, 2003.

MARTINS, H.P.R. et al. Líquen plano bucal. **Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 5, n. 2, p. 64-68, 2008.

MASON, J. W. A review of psychoendocrine on the pituitary-adrenal cortical system. **Psychosom. Med., Baltimore**, v. 30, n. 5, p. 576-607, 1968

MCCARTAN B.E.; HEALY C.M. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 37, n.8, p. 447-53, 2008.

MCEWEN, B. S. Definitions and concepts of stress. In: FINK, G., ed. *Encyclopedia of stress*. New York: **Academic Press**, 2000a v. 3, p. 408-509.

- MCRAE, A. L. et al. Stress reactivity: Biological and subjective responses to the cold pressor and trier social stressors. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 21, n. 6, p. 377-385, 2006.
- MOHAMADI, H.K. et al. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. **International Journal Behaviour Medicine**, v. 20, n. 2, p. 286-92, 2013.
- MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: A review. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 4, p. 370-377, 2000.
- MOURA, S.A.B et al. Burning mouth syndrome (BMS): Sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. **Gerodontology**, v. 24, n.3, p. 173–176, 2007.
- MUNRO, C. A. et al. Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 29, n. 7, p. 1133-1138, 2005.
- MUTASIM, D.F.; ADAMS, B.B. Immunofluorescence in dermatology. **Journal of the American Academic of Dermatology**, v.45, n.6, p. 803–24,2001.
- MUTSUURA, H. et al. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. **Applied Psychophysiology and Biofeedback**, v.34, n.4, p.291-8, 2009.
- NADENDLA et al. Salivary Cortisol and Anxiety levels in lichen planus. Patients. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**,v. 8, n. 12,p. ZC01–ZC03. 2014.
- NAGAO, Y et al. Histopathological and immunohistochemical study of oral lichen planus-associated HCV infection. **European Journal of International Medicine**, v. 11, n.5, p. 277-282, 2000.
- NATER, U.M.; ROHLEDER, N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 4, p. 486-496, 2009.
- NAVAZESH, M. Methods for collecting saliva. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 694, n. 1, p. 72-77, 1992.
- NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral and maxilofacial**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- NICO M.; FERNANDES J.D.; LOURENÇO S.V. Líquen Plano Oral. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 633-643, 2011.

NICOLSON, N.A. **Measurement of cortisol**. In: LUECKEN; GALLO (Eds.), *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychology*, Sage Publications, p. 37–74, 2007.

NIKISCH, G. et al. Long-term citalopram administration reduces responsiveness of HPA axis in patients with major depression: relationship with S-citalopram concentrations in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) and clinical response. **Psychopharmacology**, v.181, n.4, p. 751-760, 2005.

OLIVEIRA, M. A. D. *Neurofisiologia do comportamento. Uma relação entre o funcionamento cerebral e as manifestações comportamentais*. Canoas: Ed. ULBRA, 1997.

OSMAN, A. et al. Reliability and validity of the Beck depression inventory – II with adolescent psychiatric inpatients. **Psychological Assessment**, v.16, n.2, p. 120-132, 2004.

OTTE, C. et al. A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n.1, p. 80-91, 2005.

PAKFRETAT, A. et al. Oral lichen planus: A retrospective study of 420 Iranian patients. **Medicine Oral Patology and Oral Cirurgy Bucal**, v. 14, n. 7, p. 315-318, 2009.

PARRY, B. L. et al. Cortisol circadian rhythms during the menstrual cycle and with sleep deprivation in premenstrual dysphoric disorder and normal control subjects. **Biological Psychiatry**, v. 48, n.9, p. 920-931, 2000.

PAYERAS, M. R. et al. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 9, p. 1057-1069, 2013.

PETERSEN, P. E. Oral cancer prevention and control–The approach of the World Health Organization. **Oral Oncology**, v. 45, n. 4, p. 454-460, 2009.

PETTI, S. et al. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. **Odontology**, v. 99, n. 2, p. 168-178, 2011.

PICKERING, A. D. The concept of biological stress. In: - *Stress and fish*. New York: **Academic Press**, 1981. p.225-255.

PIPPI, R. et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary  $\alpha$ -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. **Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents**, v. 28, n. 1, p. 147-54, 2014.

POKUPEC, J.S.; GRUDEN, V.; GRUDEN JR, V. Lichen ruber planus as a psychiatric problem. **Psychiatria Danubina**, v. 21, n.4, p. 514-516, 2009.

PRUESSNER, J.C. et al. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life Science**, v. 61, n. 26, p. 2539-2549, 1997.

RANDAZZO, A.R.; AMORMINO, S.A.F.; MARTINS, C.R. Líquen plano bucal e hepatite C: revisão de literatura. **Archives of Oral Research**, v. 1, n. 3, p.37-40, 2005.

RASI, A. et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus. **Journal Drug Dermatology**, v. 9, n. 10, p. 1186-1190, 2010.

REGEZI, J.A.; SCIUBBA, J.J.P.A. **Patologia Bucal: correlações clínico-patológicas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 2000.

REIS R.S.; HINO A.A.F.; AÑEZ C.R.R. Perceived stress scale: realibity and validity study in Brazil. **J. Health Psychol.**, v. 15, n. 1, p. 107-14, 2010.

RIBEIRO, B.F. et al. Marcadores biológicos e etiopatogenia do líquen plano bucal. **Revista OdontologiaClínicaCientífica**, v. 9, n. 1, p. 19-23, 2010.

RICE, P.J.; HAMBURGER, J. Oral lichenoid drug eruptions: their recognition and management. **Dental Update**, v. 29, n. 9, p. 442-447, 2002.

RINNE, T. et al. Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. **Neuropsychopharmacology**, v. 28, n.1, p. 126-132, 2003.

RISCH, N. et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. **JAMA**, v. 301, n. 23, p. 2462-2471, 2009.

RÖDSTRÖM, P.O. et al. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 30, n. 5, p. 257-263, 2001.

ROHLEDER, N. et al. Impact of oral contraceptive use on glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n.3, p. 261-273, 2003.

ROJO-MORENO, J.L et al. Psychologic factors and oral lichen planus: A psychometric evaluation of 100 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 86, n. 6, p. 687-691, 1998.

ROOPASHREE, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus—a review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 39, n. 10, p. 729-734, 2010.

ROBERTS, S. W. et al. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. **The British Journal of Psychiatry**, v. 184, n. 2, p. 136-141, 2004.

- ROSSI AM. Estressores ocupacionais e diferenças de gênero. In: Rossi AM, Perrewé PL, Sauter SL, organizadores. Stress equalidade de vida no trabalho: perspectivas atuais de saúde ocupacional. **São Paulo**: Atlas; 2007. p. 9-18.
- SAFARZADEH E., MOSTAFAVI F., HAGHI A. M. T. Determination of salivary cortisol in healthy children and adolescents. **Acta Medica Iranica**, v. 43, n.1, p. 32–36, 2005.
- SAINI, R. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 89, n. 3, p, 320-326, 2010.
- SANTO, S.M. O desenvolvimento urbano em Feira de Santana. **Sitientibus**, n.28, p. 9-20, 2003.
- SCARDINA, G-A et al. Angiogenesis of oral lichen planus: A possible pathogenetic mechanism. **Oral Medicine and Pathology**, v. 14, n. 11, p. 558-62, 2009.
- SCATTARELLA, A. et al. Oral lichen planus and dental hygiene: a case report. **International Journal Dentistry Hygiene**, v. 9, n. 2, p. 163-166, 2011.
- SCULLY, C. et al. Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 9, n. 1, p. 86-122, 1998.
- SCULLY, C.; CARDOZZO, M. Oral mucosal disease: Lichen planus. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 46, n.1, p. 15–21, 2008.
- SCHLOSSER, B.J. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. **Dermatology Therapy**, v. 23, n. 3, p. 251-267, 2010.
- SCHULE, C. et al. Influence of mirtazapine on urinary free cortisol excretion in depressed patients. **Psychiatry Research**, v. 120, n.3, p. 257–264, 2003.
- SHAH, B.; SUJATHA, G.P.; ASHOK, L. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. **Indian Journal Dentistry Research**, v. 20, n. 3, p. 288-292, 2009.
- SHER, Y.; LOLAK, S.; MALDONADO, J. R. The impact of depression in heart disease. **Current Psychiatry Reports**, v. 12, n. 3, p. 255-264, 2010.
- SILVA, M. et al. Epidemiologia, diagnóstico e tratamento do líquen plano no projeto de lesões bucais da Universidade Estadual de Maringá. **Arquivos Brasileiros de Odontologia**, v. 3, n. 2, p. 87-94, 2007.

SILVA, M.L; MALLOZI, M.C; FERRARI, G.F. Cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em crianças saudáveis menores de 3 anos. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 2, p. 121-126, 2007.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana**: Uma abordagem integrada. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

SPIELMANN, N.;WONG, D. T., Saliva:diagnostics andtherapeutic perspectives. **Oral Diseases**, v. 17, n. 4, p. 345–354, 2011.

SOARES, M.S.M. et al. Saúde bucal e sistêmica em idosos em idosos diabéticos. **Revista Odontológica**, v. 26, n. 2, p. 51-55, 2005.

SOTO ARAYA M.; ROJAS ALCAYAGA G.; ESGUEP A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. **Medicine Oral**, v. 9, n.1, p. 1-7, 2004.

SOUSA, F.A.C.G. et al. Estudo comparativo entre o líquen plano e o carcinoma epidermóide em mucosa bucal. **Ciência Odontológica Brasileira**, v. 8, n. 1, p. 55-60, 2005.

SOUSA, F.A.C.G.; ROSA, L.E.B. Líquen plano bucal: Considerações clínicas e histopatológicas. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 2, p. 284-292, 2008.

STAM, R., BRUIJNZEEL, A. W., WIEGANT, V. M. Longlasting stress sensitization. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 405, n. 1-3, p. 217-224, 2000.

STEPTOE, A. et al. Socio-economical status and stress-related biological responses over the working day. **Psychosomatic Medicine**, v. 65, n.3, p.461-470, 2003.

STEPTOE, A. et al. The effects of tea on psychophysiological stress responsivity and post-stress recovery: A randomised double-blind trial. **Psychopharmacology**, v. 190, n.1, p. 81-89, 2007.

STROUD, L.R., SALOVEY, P.,EPEL, E.S.Sex differences in stress responses: Social rejection versus achievement stress. **Biological Psychiatry**, v. 52, n. 4, p. 318-327, 2002.

SUGERMAN, P.B et al.. Oral lichen planus. **Clinics in Dermatology**, v. 18, n.5, p. 533-539, 2000.

SUGERMAN, P.B.; SAVAGE, N.W. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. **Australian Dental Journal**, v. 47, n. 4, p. 290-297, 2002.

TAWIL M.EL.; SEDIKI N.; HASSAN H. Psychobiological aspects of patients with lichen planus. **Current Psychiatry**, v.16, n. 4, p.370-380, 2009.



THOMAS, C. et al. Night work, long working hours, psychosocial work stress and cortisol secretion in mid-life: evidence from a British birth cohort. **Occupation Environmental Medicine**, v. 66, n. 12, p. 824-831, 2009.

THORN, J. M. et al. Conditioning shelter dogsto sit. **Journal of Applied Animal Welfare Science**, v. 9, n.1, p. 25-39, 2006.

THORNHILL, MH. Immune mechanisms in oral lichen planus. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 59, n.3, p. 174-177, 2001.

THORNHILL, M.H. et al. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 95,n. 3, p. 291-299, 2003.

TORRENTE CASTELLS, E.et al. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugia Bucal**, v. 15, n. 5, p. 685-690, 2010.

TU, M.T. et al. Multiparity reveals the blunting effect of breastfeeding on physiological reactivity to psychological stress. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 18, n.7, p. 494-503, 2006.

TWENG, J. M. The age of anxiety? Birth cohort change in anxiety and neuroticism, 1952-1993. **Journal of Personality and Social Psychology**, v. 79, n. 6, p. 1007-1021, 2000.

ULRICH-LAI, Y.M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 397-409, 2009.

VALLEJO, M.J.G-P. et al. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. **Dermatology**, v. 203, n. 4, p. 303-307, 2001.

VAN CAUTER, E.; LEPROULT, R.; KUPFER, D. J. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 7, p. 2468-2473, 1996.

VAN DER MEIJ, E. H.; VAN DER WAAL, I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. **Oral Oncology**, v.43, n.8, p. 742-748, 2007.

VAN DER WAAL, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. **Oral Oncology**, v. 46, n. 6, p. 423-425, 2010.

VASCONCELOS, B.C. E.et al. Prevalência das alterações da mucosa bucal em pacientes diabéticos: Estudo preliminar. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 3, p. 423-428, 2008.

VELDHUIS, J. D. et al. Amplitude modulation of a burstlike mode of cortisol secretion subserves the circadian glucocorticoid rhythm. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 257, n. 1, p. E6-E14, 1989.

VILLANOVA, L.S.R et al. Perfil epidemiológico de portadores de líquen plano oral atendidos no Centro Goiano de Doenças da Boca (CGDB)-12 anos de experiência. **Revista Odontológica Brasileira Central**, v. 21, n. 59, p.526-529, 2012.

VRSHEK-SCHALLHORN, S. et al. The cortisol awakening response predicts major depression: Predictive stability over a 4-year follow-up and effect of depression history. **Psychological Medicine**, v. 43, n.3, p. 483-493, 2013.

WANG J.; VAN DER WAAL I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. **Medicine Oral Patology, Oral Cirurgery Bucal**. v. 20, n. 2, p. 199-204, 2015.

WEIBEL, L. Methodological guidelines for the use of salivary cortisol as biological marker of stress. **Presse Medicale**, v. 32, n. 18, p. 845-851, 2003.

WEINSTEIN, D. D. et al. Minor physical anomalies, dermatoglyphic asymmetries, and cortisol levels in adolescents with schizotypal personality disorder. **American Journal of Psychiatry**, v.156, n.4, p.617-23, 1999.

WOLF, O. T. et al. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. **Psychoneuroendocrinology**, v. 26, n. 7, p. 711–720, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. **Bull World Health Organ**, v. 78, n. 4, p. 413-426, 2000.

WU, Y. et al. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus. **Oral Medicine**, v. 110, n. 2, p.188-95, 2010.

ZHANG L., XIAO H., WONG D. T. Salivary biomarkers for clinical applications. **Diagnostical Therapy**, v. 13, n. 4, p. 245-259, 2009.

ZYADA, M.M.; FIKRY, H.E. Immunohistochemical study of syndecan-1 down-regulation and the expression of P35 protein in oral lichen planus: a clinicopathologic correlation with hepatitis C infection in the Egyptian population. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 14, n. 3, 153-161, 2010.

# Apêndice

## APÊNDICE I– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do Projeto:** Associação entre líquen plano bucal e estresse, ansiedade e depressão

Nome do investigador principal: **Valéria Souza Freitas**

Telefone: **(75) 3161-8248**

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Antes de decidir, é importante que entenda o porquê do estudo que está sendo realizado e o que ele envolve. Eu estarei a sua disposição, pessoalmente, ou pelo telefone 0xx75-31618248 para prestar qualquer esclarecimento caso você precise de mais informações.

Esta pesquisa tem a duração de 24 meses e pretende avaliar que fatores podem influenciar para o aparecimento de uma lesão na boca conhecida como líquen plano bucal. Essas lesões apresentam-se como úlceras (feridas), manchas brancas ou vermelhas, que podem ser vistas através do exame da boca. Como em algumas situações o líquen plano oral pode aparecer antes do surgimento do câncer de boca espera-se com este estudo poder conhecer melhor os fatores que podem causar o líquen plano bucal de forma a prevenir a doença e aplicar um tratamento mais adequado. Para participar desta pesquisa serão convidadas 30 pessoas que apresentem lesões de líquen plano e outras 30 sem qualquer tipo de lesão.

Você pode ou não participar da pesquisa. Se quiser participar, deverá assinar este formulário em duas vias e manter uma cópia com você. Se decidir participar, mas mudar de idéia durante a pesquisa poderá sair a qualquer momento sem se desculpar. Isto não afetará em nada o seu atendimento na Clínica Odontológica da UEFS. Todas as informações coletadas sobre você durante a pesquisa serão mantidas em sigilo, não permitindo a sua identificação.

Você ao concordar em participar da pesquisa deverá durante uma visita sua a Clínica Odontológica da UEFS responder a perguntas de uma entrevista com a duração média de 30 minutos, bem como permitir que se façam fotografias da boca, nas quais você não será identificado e um exame da boca. Esse exame é muito simples, e embora não cause dor ou lesões na boca, você pode sentir um leve desconforto por permanecer com a boca aberta durante alguns minutos, o que será atentamente controlado, uma vez que se trata de um exame feito por profissional especializado, de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico. Além disso, você deverá coletar em seu domicílio 3 (três) amostras de saliva. A primeira ao acordar, a segunda após 30 minutos após acordar e a terceira antes de dormir. É importante que antes de realizar estas coletas você deve estar sem ter se alimentado ou realizado higienização bucal e sem fazer exercício físico há pelo menos uma hora. Também devem estar há pelo menos 12h sem o consumo de bebida alcoólica. A saliva deverá ser coletada por meio de um rolete de algodão, fornecido por nós, que deve ser

colocado embaixo da língua por um período de 3 minutos. Após esse período, você deverá remover este rolete de algodão de sua boca e o colocar dentro do tubo plástico fornecido por nós o qual deverá ser devidamente fechado e armazenado em congelador comum (-20°C), até ser entregue na clínica odontológica da UEFS.

Caso haja algum prejuízo, por quaisquer danos decorrentes dessa pesquisa, você terá direito a compensações de acordo com as normas da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Caso deseje o resultado deste exame poderá ser dito diretamente a você e se o resultado mostrar alguma alteração você poderá contar com orientação e tratamento na clínica odontológica da UEFS, que consiste em acompanhamento periódico da lesão e controle do desconforto caso apresente dor ou ardor no local.

Os resultados deste estudo serão publicados, no qual você poderá obter caso seja da sua vontade uma cópia dos resultados nos quais o seu nome será removido de forma a não permitir a sua identificação.

Se você achar que foi bem informado (a) durante a conversa com o pesquisador e quiser participar voluntariamente da pesquisa “Biomarcadores salivares e testes psicométricos para avaliação da associação entre líquen plano bucal e estados psicológicos”, permitindo que os resultados da mesma sejam publicados, você deverá assinar este documento, em duas vias, com duas folhas cada uma e manter uma cópia com você.

Feira de Santana, de de .

---

Assinatura do Participante ou Impressão Digital

---

Assinatura do Investigador Principal – Prof<sup>a</sup> Valéria Souza Freitas

Endereço: UEFS – Departamento de Saúde – Colegiado do Curso de Odontologia - Km 03, BR 116, Campus Universitário, 6º Módulo, 44.031-460 - Feira de Santana - BA - Telefone (0xx75) 3161-8248

Deseja saber o resultado do exame ? SIM  NÃO

## APÊNDICEII- Formulário para entrevista

**DATA DA ENTREVISTA:**  
**ENTREVISTADOR:**  
**CASO ( )                      CONTROLE ( )**

**IDENTIFICAÇÃO**

Nome:

Idade:

Sexo:

**COR DA PELE**

1. Negra
2. Parda

**RENDA FAMILIAR**

1. <de 1 salário mínimo
2. entre 1 e 3 salários mínimo
3. > 3 salários mínimos

**NÍVEL DE ESCOLARIDADE**

1. Analfabeto
2. Nível fundamental
3. Nível médio
4. Nível superior

**SITUAÇÃO CONJUGAL**

1. Casado
2. Viúvo
3. Solteiro
4. Separado/divorciado

<b>SITUAÇÃO DE TRABALHO</b>	<b>ESTADO DE OCUPAÇÃO</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trabalhador com carteira assinada</li> <li>2. Servidor público</li> <li>3. Informal</li> <li>4. Aposentado</li> <li>5. Autônomo</li> </ol>

**PRESENÇA DE DOENÇAS SISTÊMICAS**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol>	QUAIS?
--	--------

**ESTÁ GRAVIDA?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> <li>3. Não se aplica</li> </ol>
--

**ESTÁ AMAMENTANDO?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> <li>3. Não se aplica</li> </ol>
--

**ESTÁ MESTRUADA?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>4. Não</li> <li>5. Não se aplica</li> </ol>
--

**FAZ USO DE CONTRACEPTIVO?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Sim</li> <li>5. Não</li> <li>6. Não se aplica</li> </ol>
--

**ESTÁ NA MENOPAUSA?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Sim</li> <li>7. Não</li> <li>8. Não se aplica</li> </ol>
--

**FAZ REPOSIÇÃO HORMONAL?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>7. Sim</li> <li>8. Não</li> <li>9. Não se aplica</li> </ol>
--

**USO DE MEDICAMENTOS**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> </ol>	Quais?
--	--------

**USO DE CORTICÓIDE?**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sim</li> <li>2. Não</li> <li>3. Não se aplica</li> </ol>
--

**HÁBITO DE FUMAR**

HÁBITOS TABAGISTAS

1. Sim 2. Não

**INGESTÃO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS**

USO DE BEBIDA ALCOÓLICA

1. Sim 2. Não

**HÁBITO DE BEBER  
CAFÉ?**

QUANTAS VEZES?

1. Sim  
2. Não1. Uma vez  
2. Duas ou mais vezes  
3. Não se aplica**FAZ ATIVIDADE  
FÍSICA?**

USO DE ESTERÓIDE- ANABOLIZANTE?

1. Sim  
2. Não1. Sim  
2. Não**EXAME CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE LÍQUEN PLANO BUCAL**

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- 0 LÍQUEN PLANO RETICULAR
- 1 LÍQUEN PLANO EM PLACA
- 2 LÍQUEN PLANO BOLHOSO
- 3 LÍQUEN PLANO ATRÓFICO
- 4 LÍQUEN PLANO EROSIVO
- 5 NÃO SE APLICA

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

- 0 SIM
- 1 NÃO



### APENDICE III- Orientação sobre a coleta de saliva

A primeira coleta deve ser feita assim que você despertar, antes mesmo que você se levante da cama (tempo “T1”), deixando o rolete de algodão por 3 minutos embaixo da língua. Depois disso, você deve realizar a coleta da saliva 30 minutos depois que acordou (tempos “T2”) e antes de dormir (“T3”). Portanto, você deverá coletar saliva nos tubos adequados (Salivette®) por 3 (três) vezes.

#### **CUIDADOS DURANTE AS COLETAS:**

- Evitar comer, escovar os dentes ou praticar exercício físico por pelo menos 1 hora antes da coleta;

- Não tomar café durante os dois dias de coleta;

- Em caso de lesões orais com sangramento ativo ou potencial, a coleta não é recomendável.

#### **COMO REALIZAR A COLETA:**

1) Remova a tampa superior do tubo; 2) coloque o algodão, presente no recipiente suspenso, debaixo da língua e aguarde um período de 3 minutos; 3) retorne o algodão para o interior do recipiente suspenso, preferencialmente sem encostar a mão no algodão. Logo a seguir, tampe bem o tubo; 4) leve o tubo para o congelador de sua geladeira, assim que terminar a coleta; 5) mantenha os tubos no congelador da geladeira até que as amostras sejam entregues aos pesquisadores;

# Anexos

## ANEXO A- Parecer do CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS




---

**PROJETO DE PESQUISA**


---

**Título:** Biomarcadores e testes psicométricos para avaliação da associação entre líquen plano bucal e estados psicológicos

**Área Temática:**

Área 9. A critério do CEP.

**Versão:** 2

**CAAE:** 05590612.7.0000.0053

**Pesquisador:** Valéria Souza Freitas

**Instituição:** Universidade Estadual de Feira de Santana

---

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**


---

**Número do Parecer:** 114.132

**Data da Relatoria:** 29/10/2012

**Apresentação do Projeto:**

O projeto tem como título Biomarcadores e testes psicométricos para avaliação da associação entre líquen plano bucal e estados psicológicos. Está sobre a responsabilidade da pesquisadora professora Valéria Souza Freitas, que conta com uma equipe formada pelo professor Franco Arsat, professora Jean Nunes dos Santos, professora Michelle Miranda Lopes Falcão, professora Ynara Bosco de Oliveira Lima Arsat.

"O líquen plano é uma doença inflamatória crônica que pode atingir pele ou mucosas, especialmente a mucosa bucal, quando é chamado de líquen plano bucal (LPB). A doença apresenta etiologia incerta e prognóstico duvidoso, sendo questionado na literatura o seu potencial de transformação maligna. Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre o LPB e o estado psicológico considerando os níveis de estresse, ansiedade e depressão. Adicionalmente, será analisado o comportamento biológico destas lesões através da expressão de fator de transcrição e citosinas inflamatórias. Para o estudo, serão examinados 120 indivíduos de ambos os sexos, adultos, divididos em dois grupos. O grupo 01, de casos, será composto de 60 indivíduos com diagnóstico clínico/histopatológico de LPB e o grupo 02, controle pareados por sexo idade, será formado por 60 indivíduos sem história de LPB."

"Tanto os casos quanto os controles serão submetidos a exame clínico minucioso da cavidade bucal, a testes psicométricos (Inventário de Ansiedade e Depressão de Beck) e a coleta de saliva para análise dos níveis de cortisol, alfa-amilase e cromogranina."

O projeto possui uma vasta literatura sobre o tema a ser desenvolvido nesta pesquisa.

A metodologia informa que este estudo trata-se de uma pesquisa epidemiológica, do tipo caso-controle, experimental. A pesquisa tem natureza quantitativa que pretende conhecer a associação entre LPB e estados psicológicos.

Tem como instrumento de coleta de dados uma entrevista estruturada com um roteiro roteador e testes psicométricos Inventário de Ansiedade e Depressão (questionário), exame bucal clínico e fotografias intra bucal para acompanhamento das lesões. A coleta da saliva será realizada pelo próprio sujeito, de acordo com as orientações da equipe de pesquisa.

O projeto apresenta critérios de exclusão e inclusão dos participantes.

Informa que o projeto será desenvolvido no período de 2012 a 2015. O orçamento apresentado tem valor total de R\$95.245,80, incluindo material permanente (importado e nacional) e material de consumo. Informa a contrapartida da UEFS através do Laboratório de Patologia Bucal, do Núcleo de Câncer Oral, do Laboratório de técnicas Histológicas e do Laboratório de Microscopia no entanto não informa a origem do financiamento.

O cronograma informa o período das atividades, a serem realizadas entre 2012 e 2015 detalhando a apresentação dos resultados aos sujeitos da pesquisa.

---

**Endereço:** Km 03 - BR 116- Campus Universitário

**Bairro:** Módulo I **CEP:** 44.031-460

**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3224-8124

**Fax:** (75)3224-8124

**E-mail:** cep.uefs@yahoo.com.br

---

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a associação entre o líquen plano bucal (LPB) e o estado psicológico considerando os níveis de estresse, ansiedade, bem como, o comportamento biológico destas lesões.

**Objetivos específicos:**

- "Determinar o grau de ansiedade e depressão classificado como leve, moderado e severo e sua relação com a presença de LPB através da aplicação dos instrumentos de Beck";
- "Avaliar o nível de estresse em indivíduos com LPB mensurados pelos níveis de cortisol, alfa-amilase e cromogranina salivares";
- "Avaliar a expressão do fator de transcrição NF-kB e das citosinas (TNFa,IL1a,IL6,IL10,IL17,IL33,IFNy) em indivíduos com LPB";
- "Avaliar a associação conjunta dos biomarcadores salivares, a expressão de fator de transcrição, citosinas e dos testes psicométricos aplicados com LPB";
- "Investigar a associação de fatores outros como sexo, idade, escolaridade, presença de doenças sistêmicas, hábitos de vida (uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas), uso de medicamentos e menopausa com a presença de LPB."

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os autores informam no TCLE que "Os riscos para você serão mínimos, pois o exame da boca é simples e não causa dor ou lesões na boca. Leve desconforto por permanecer com a boca aberta durante alguns minutos este exame feito por um profissional de posse do conhecimento necessário para a adequada condução do atendimento odontológico." (p. 66)

Como benefícios, informam que "O LPB é uma lesão com potencial para transformação maligna, portanto, o conhecimento desta patologia e, especialmente, se estiver relacionada a estados psicológicos, poderá trazer benefícios para os indivíduos pela possibilidade de diagnóstico precoce destas doenças e estabelecimentos de protocolo de tratamento mais adequados para a intervenção nestas lesões."(p. 34) No TCLE também informam que haverá orientação, acompanhamento e caso necessário tratamento na clínica odontológica da UEFS." (p. 66)

Os autores afirmam que o entendimento de fatores que ocasionam a doença poderão facilitar o diagnóstico precoce, auxiliando o tratamento de forma mais eficaz.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisadora informa que o sujeito vai passar por um exame bucal e coleta da saliva que será coletada em sua residência, ou seja, dois momentos diferentes, mas não esclarece ao sujeito quantas vezes ele vai comparecer à clínica da UEFS se no momento de sua consulta, ou em outro exclusivo para a pesquisa. Faz-se necessário deixar claro que além da entrevista, ele deverá responder a dois questionários e pode durar mais de 30 minutos, como foi informado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora apresenta folha de rosto, Instrumento de coleta de dados, Autorização da Diretora do Departamento de Saúde para a utilização das fichas e laudos do laboratório de patologia bucal. Falta o ofício de encaminhamento ao CEP, declaração de aceite e participação dos pesquisadores colaboradores, e currículo da equipe.

O TCLE apresenta algumas pendências listadas a seguir.No TCLE deve garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas. (Resolução 196/96, item III, letra n)

**Recomendações:**

O sujeito é exposto a uma mudança de rotina para realizar a coleta da saliva que pode atrapalhar suas atividades além do risco de ao responder o questionário, podendo manifestar emoções como angústia, tristeza,

**Endereço:** Km 03 - BR 116- Campus Universitário

**Bairro:** Módulo I

**CEP:** 44.031-460

**UF:** BA

**Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3224-8124

**Fax:** (75)3224-8124

**E-mail:** cep.uefs@yahoo.com.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
FEIRA DE SANTANA - UEFS



vontade de chorar por lembrar-se de alguma situação, ou até mesmo uma crise depressiva. Caso aconteça uma dessas situações, faz-se necessário um profissional da área de psicologia para acompanhar o sujeito. Outro aspecto refere-se a coleta da saliva pelo sujeito que pode implicar em risco de perda do material por algum erro na coleta ou armazenamento inadequado, pois corre-se o risco de o sujeito não ter geladeira, ou estar quebrada, o que precisa ser reavaliado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

FEIRA DE SANTANA, 03 de Outubro de 2012

---

Assinado por:

Maria Angela Alves do Nascimento

(Coordenador)

**Endereço:** Km 03 - BR 116- Campus Universitário

**Bairro:** Módulo I **CEP:** 44.031-460

**UF:** BA **Município:** FEIRA DE SANTANA

**Telefone:** (75)3224-8124 **Fax:** (75)3224-8124

**E-mail:** cep.uefs@yahoo.com.br

## ANEXO B- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK

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

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

## ANEXO C- Inventário Depressão BECK-BDI

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir seleccione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação seleccionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

- |   |   |
|---|---|
| 1.  | 6.  |
| 0 Não me sinto triste.  | 0 Não me sinto que esteja a ser punido(a).                                |
| 1 Sinto-me triste.  | 1 Sinto que posso ser punido(a).  |
| 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo.                                | 2 Sinto que mereço ser punido(a).   |
| 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.                               | 3 Sinto que estou a ser punido(a).  |
| 2.  | 7.  |
| 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro.                    | 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).                            |
| 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro.                                     | 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).                                |
| 2 Sinto que não tenho nada a esperar.   | 2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a).                                 |
| 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.              | 3 Eu odeio-me.  |
| 3.  | 8.  |
| 0 Não me sinto fracassado(a).   | 0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.                   |
| 1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio.                                    | 1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros.                             |
| 2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos. | 2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas.                            |
| 3 Sinto que sou um completo fracasso.   | 3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem.                          |
| 4.  | 9.  |
| 0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes.                                   | 0 Não tenho qualquer ideia de me matar.                                   |
| 1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter.                            | 1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar.          |
| 2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa.                          | 2 Gostaria de me matar.   |
| 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.                                     | 3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade.                                |
| 5.  | 10.   |
| 0 Não me sinto particularmente culpado(a).  | 0 Não costumo chorar mais do que o habitual.                              |
| 1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo.  | 1 Choro mais agora do que costumava fazer.                                |
| 2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo.                                | 2 Actualmente, choro o tempo todo.  |
| 3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo.   | 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira. |

11.  
0 Não me irrito mais do que costumava.  
1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.  
2 Actualmente, sinto-me permanentemente irritado(a).  
3 Já não consigo ficar irritado(a) com as coisas que antes me irritavam.
12.  
0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.  
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13.  
0 Tomo decisões como antes.  
1 Adio as minhas decisões mais do que costumava.  
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3 Já não consigo tomar qualquer decisão.
14.  
0 Não sinto que a minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1 Preocupo-me porque estou a parecer velho(a) ou nada atraente.  
2 Sinto que há mudanças permanentes na minha aparência que me tornam nada atraente.  
3 Considero-me feio(a).
15.  
0 Não sou capaz de trabalhar tão bem como antes.  
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2 Tenho que me forçar muito para fazer qualquer coisa.  
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16.  
0 Durmo tão bem como habitualmente.  
1 Não durmo tão bem como costumava.  
2 Acordo 1 ou 2 horas antes que o habitual e tenho dificuldade em voltar a adormecer.  
3 Acordo várias vezes mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17.  
0 Não fico mais cansado(a) do que o habitual.  
1 Fico cansado(a) com mais dificuldade do que antes.  
2 Fico cansado(a) ao fazer quase tudo.  
3 Estou demasiado cansado(a) para fazer qualquer coisa.
18.  
0 O meu apetite é o mesmo de sempre.  
1 Não tenho tanto apetite como costumava ter.  
2 O meu apetite, agora, está muito pior.  
3 Perdi completamente o apetite.
19.  
0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.  
1 Perdi mais de 2,5 kg.  
2 Perdi mais de 5 kg.  
3 Perdi mais de 7,5 kg.
- Estou propositadamente a tentar perder peso, comendo menos.  
Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_
20.  
0 A minha saúde não me preocupa mais do que o habitual.  
1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições, má disposição do estômago, ou prisão de ventre.  
2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e torna-se difícil pensar em outra coisa.  
3 Estou tão preocupado(a) com os meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21.  
0 Não tenho observado qualquer alteração recente no meu interesse sexual.  
1 Estou menos interessado(a) na vida sexual do que costumava.  
2 Sinto-me, actualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.  
3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

**Total:** \_\_\_\_\_

**Classificação:** \_\_\_\_\_



## ANEXO D- Escala de Estresse Percebido

**Itens e instruções para aplicação**

*As questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Em cada caso, será pedido para você indicar o quão frequentemente você tem se sentido de uma determinada maneira. Embora algumas das perguntas sejam similares, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se senti de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas:*

**0= nunca**

**1= quase nunca**

**2= às vezes**

**3= quase sempre**

**4= sempre**

Neste último mês, com que frequência...						
1	Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2	Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida?	0	1	2	3	4
3	Você tem se sentido nervoso e “estressado”?	0	1	2	3	4
4	Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?	0	1	2	3	4
5	Você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6	Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7	Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8	Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	0	1	2	3	4
9	Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?	0	1	2	3	4
10	Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11	Você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4

12	Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13	Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?	0	1	2	3	4
14	Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4

**Observações ao pesquisador:** As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 14 questões e os escores podem variar de zero a 56.