# **GABRIELA ARTICO** Prevalência de Candida spp. e xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle

# **GABRIELA ARTICO**

Prevalência de *Candida* spp. e xerostomia em pacientes com líquen plano oral.

Um estudo grupo-controle

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor pelo programa de Pós-graduação em Odontologia

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Dante Antonio Migliari

# **FOLHA DE APROVAÇÃO**

Artico G. Prevalência de *Candida* spp e xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Aprovado em / /2011

# **Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a)	
	_ Assinatura:
Prof(a). Dr(a)	
	_ Assinatura:
Prof(a). Dr(a)	
	Assinatura:
Prof(a). Dr(a)	
	_ Assinatura:
Prof(a). Dr(a)	
Julgamento:	

# **DEDICATÓRIA**

Especialmente, para Dulce, Bete e Ana, por tudo, pois novamente sem vocês nada disso teria se concretizado....

Para Alzira (in memorian); Margherita (in memorian); Alfredo (in memorian), saudade....

Para João, Silvana, Angelo e Giulia,

Para José, Icléia, Cibele, Alex, Lisandra, Marcos, Ciane, Bruno e Ludi.

### **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Dr. Dante Antonio Migliari por sua dedicação constante e a todos os ensinamentos a mim transmitidos ao longo desses anos, meu agradecimento especial.

Ao Prof. Dr. Gil Benard, e Prof. Dra. Gilda Del Negro do Laboratório de Investigação Médica (LIM/53) do Departamento de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) pela acolhida...

Agradecimento especial à micologista do LIM/53 (HCFMUSP) Roseli Santos Freitas por seu incansável trabalho, disposição ímpar em ensinar...

À Kátia C. Dantas, Cecília E Charbel (LIM/53) e Claúdia Freitas pelo apoio incondicional ao longo desses anos de convívio.

Aos aprimorados (LIM/53) Antonio Marques dos Santos Filho e Rafael Meissner da Costa pela dedicação a essa pesquisa e a aprimorada Edna Cleide Mendes Muricy.

Aos funcionários do LIM/53 (HCFMUSP), principalmente Dona Antônia e Dona Judith.

Especialmente ao Prof. Dr. Ricardo Romiti da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP por ter tornado possível a participação no Grupo das colagenoses.

Aos Prof. Dr. Vitor Manoel dos Reis. Dr Marcelo Arnone, Profa. Dra Denise Takahashi e Dra Juliana Nakano da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP pela acolhida e ensinamentos transmitidos.

Ao micologista Ricardo Spina e Cleiton Alves da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP pelo aprendizado e disponibilidade ímpar.

Aos residentes, preceptores e funcionários da Divisão de Dermatologia do HCFMUSP por sua acolhida e convivência agradável.

Aos professores e funcionários da disciplina de Patologia Bucal.

### **AGRADECIMENTOS**

Especialmente aos professores da disciplina de Estomatologia Clínica pela acolhida e convívio durante todos esses anos...

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Odontologia do Departamento de Estomatologia da FOUSP.

Aos Sílvio K. Hirota, Alessandra Camargo, Anna Torrezani, Juliana Seo e Ingrid S. Bruno pelo atendimento aos pacientes do Grupo de pacientes com LPO.

Para Aparecida Ferreira Andrade (Cida), Iracema Mascarenhas Pires (Nyna) e Maria Cecília Forte Muniz (Cecil) pela amizade e pela disponibilidade ímpar em ajudar...

Aos funcionários do Departamento de Estomatologia pelo apoio prestado.

Aos funcionários do SDO/FOUSP em especial à Glauci Damásio Fidelis, Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro e Rita Mascarenhas Pires

Às funcionárias do setor de Pós-graduação da FOUSP por sempre sanarem minhas dúvidas e pelo atendimento agradável

A todos os pacientes, pois sem sua participação incondicional, nenhuma pesquisa clínica seria possível...

A todos os amigos que incondicionalmente estiveram presentes em todos os momentos de minha vida...

À FAPESP pelo auxílio à pesquisa (Processo 2008/57119-1).

A CAPES pela bolsa de Doutorado no programa Demanda Social.

Artico G. Prevalência de *Candida* spp e xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

### **RESUMO**

Enquanto lesões cutâneas do líquen plano (LP) são autolimitantes, suas manifestações orais (LPO) têm comportamento crônico, raramente apresentam remissão espontânea, e podem sofrer transformação maligna, embora subsista controvérsia sobre esta ultima questão. A este respeito, alguns autores têm dado ênfase ao envolvimento da Candida spp. na malignização LPO devido à capacidade deste fungo em produzir enzima carcinogênica N-nitrobenzilmetilamina e sua relativa freqüência em lesões LPO. Adicionalmente, foi investigada a xerostomia que, além de ocorrer com maior frequência em indivíduos da faixa etária em que o LPO é mais prevalente, é considerado fator predisponente à candidose. Portanto, a correlação entre xerostomia e colonização por Candida spp. apresente relevância de ser investigada. O presente estudo objetivou comparar a prevalência de Candida spp. e xerostomia em 37 pacientes com lesões LPO (grupo LPO) com a de 26 pacientes com lesões inflamatórias não-LPO (grupo não-LPO) e com a de 28 indivíduos sem lesões orais (grupo controle-saudável). Pacientes LPO foram predominantemente indivíduos do sexo feminino com média idade de 50 anos. Presença de xerostomia foi evidenciada em 35,1% dos pacientes do grupo LPO, em 38,5% do grupo não-LPO e em 25% do grupo controle-saudável, não havendo diferença estatisticamente significante entre os três grupos (p > 0,05). Nos três grupos, medicação sistêmica e de distúrbios emocionais (ansiedade e depressão) estatisticamente significante associados como fatores ao desenvolvimento de xerostomia (p > 0,05). A presença de xerostomia não foi fator estatisticamente significante de predisposição à colonização por Candida spp. nos três grupos. Colonização por Candida spp foi maior no grupo controle-saudável (53,5%) que nos outros grupos (29,7% no LPO e 26,9% no não-LPO), porém, não houve diferença estatisticamente significante (p > 0,05). Formas clínicas do LPO não foram fatores de predisposição à colonização por Candida spp. Espécie mais frequentemente isolada nos três grupos foi Candida albicans. Formas não-albicans, especificamente a C. dubliniensis, foram encontradas em três indivíduos do grupo controle-saudável.

Palavras-chave: Líquen plano bucal. *Candida*. Candidose. Xerostomia. Diagnóstico bucal. Carcinogênese bucal.

Artico G. Prevalence of *Candida* spp e xerostomia in patients with oral lichen planus. A controlled study. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.

### **ABSTRACT**

While cutaneous lesions of lichen planus (LP) are self-limiting, its counterpart oral manifestations (OLP) are chronic, hardly ever undergo spontaneous remission, and may suffer malignant transformation, though this latter issue still bears some controversy. In this respect, some authors have believed that Candida spp. might play a part in the OLP process of malignant transformation since this fungi has the ability to produce carcinogenic N-nitrobenzilmetilamina enzyme and has been found in OLP lesions. Apart that, xerostomia is considered a predisposing factor to candidosis and occurs more frequently in individuals at an aging in which OLP is more prevalent. Therefore, the correlation between xerostomia and candidosis may be worth it investigating. This study aimed at comparing the prevalence of Candida spp. and xerostomia in 37 patients with OLP lesions (OLP group) with that of 26 patients with inflammatory non-OLP disease (non-OLP group) and with that of 28 subjects without oral mucosal lesions (healthy-control group). OLP patients occurred predominantly in females at a mean age of 50 years. Presence of xerostomia was seen in 35.1% of patients in the OLP group, in 38.5% of the non-OLP and in 25% of the healthy-control group with no statistically significant difference among the three groups (p > 0.05). In all the groups, systemic medication and the presence of psychological disorder (anxiety and depression) were not statistically significant factors associated with the development of xerostomia. The presence of xerostomia was not a statistically significant factor at predisposing the colonization by Candida spp. in the three groups (p > 0.05). Colonization by Candida species was higher in healthy-control group (53.5%) than in other groups (29.7% in OLP and 26.9% in non-LPO), but the difference among them did not reach a statistical significance (p > 0. 05). Clinical forms of OLP were not predisposing factors to the colonization by Candida spp. The most frequently isolated species in the three groups were Candida albicans. Non-albicans forms, specifically C. dubliniensis, was found in three patients in the healthy-control group.

Keyworks: Oral lichen planus. *Candida*. Candidosis. Xerostomia. Oral diagnosis. Oral carcinogenesis

# **LISTA DE FIGURAS**

Figura 5.1	Micromorfologia pacientes LPO (4		`	_	,			
Figura 5.2	Micromorfologia o		,				•	

# **LISTA DE TABELAS**

Tabela 5.1	Características gerais dos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável (CS)41
Tabela 5.2	Prevalência de xerostomia versus fatores sistêmicos (medicação sistêmica e distúrbio emocional) nos grupos LPO, não-LPO e controlesaudável (CS)
Tabela 5.3	Medicamentos mais usados pelos pacientes dos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável
Tabela 5.4	Prevalência de <i>Candida</i> spp. versus xerostomia e taxa de fluxo salivar nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável (CS)44
Tabela 5.5	Prevalência de <i>Candida</i> spp. nos grupos LPO, não-LPO e controlesaudável45
Tabela 5.6	Prevalência de espécies de <i>Candida</i> identificadas nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável46

### LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CMV cytomegalovírus (citomegalovírus)

Br Brasil

EUA Estados Unidos da América

IFN-v interferon-gama

IL-2 interleukin-2 (interleucina-2)

HPV human papiloma virus (vírus do papiloma humano)

HHV-6 human herpex virus 6 (vírus do herpes humano 6)

HSV-1 herpex simplex virus 1 (vírus do herpes simples 1)

LP lichen planus (líquen plano)

LPO líquen plano oral

MHC I major histocompatability complex class I (complexo major de

histocompatibilidade classe I)

mL mililitros

mL/min mililitros por minuto

mm milímetros

OLP oral lichen planus

RPM rotações por minuto

SDA Sabouraud Dextrose Agar (agar Sabouraud Dextrose

Spp. species plural (várias espécies que ainda não foram identificadas)

TNF-α tumor necrosis factor-alpha (fator necrose tumoral-alfa)

# LISTA DE SÍMBOLOS

°C graus Celsius

NaCl cloreto de sódio

# SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	. 15
2 REVISÃO DA LITERATURA	. 18
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO LPO	. 18
2.2 CARACTERÍTICAS CLÍNICAS DO LPO	. 18
2.3 CARACTERÍTICAS HISTOPATOLÓGIAS DO LPO	. 19
2.4 DIAGNÓSTICO DO LPO	. 20
2.5 ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DO LPO	. 21
2.5.1 Mecanismo etiopatogênico do LPO	. 21
2.6 TRATAMENTO DO LPO	. 22
2.7 POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DO LPO	. 22
2.8 Candida spp. EM LESÕES LPO E LEUCOPLASIA ORAL	. 25
2.9 Candida spp. E CANCERIZAÇÃO ORAL	. 26
$2.10~{\rm XEROSTOMIA}$ COMO FATOR DE PREDISPOSIÇÃO À CANDIDOSE ORAL	28
2.11 XEROSTOMIA E LPO	. 29
3 PROPOSIÇÃO	. 31
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	. 32
4.1 CASUÍSTICA	. 32
4.1.1 Grupo LPO	. 32
4.1.2 Grupo de pacientes com lesões orais não-LPO	. 33
4.1.3 Grupo de indivíduos sem lesões orais (controle-saudável)	
4.1.4 Ética	. 33
4.2 MÉTODOS	. 34
4.2.1 Procedimento para determinação do fluxo salivar	. 34
4.2.2 Coleta de material para cultura e isolamento de Candida spp	. 35
4.2.2.1 Pacientes com lesões LPO e não-LPO	. 35
4.2.2.2 Pacientes sem lesões orais (grupo controle-saudável)	. 35
4.2.3 Transporte das amostras	. 36
4.2.4 Processamento das amostras	. 36
4.2.5 Isolamento e identificação de Candida spp.	
4.2.5.1 Meio CHROMagar <sup>®</sup>	. 37

4.2.5.2 Prova de tubo germinativo	. 37
4.2.5.3 Cultivo em agar fubá-Tween 80	. 37
4.2.5.4 Método de crescimento a 45°C (termotolerância) e cultivo em meio	
SDA acrescido de 6,5% de cloreto de sódio	. 37
4.2.5.5 Cultivo em agar Staib	. 38
4.2.5.6 Assimilação de fontes de carboidratos e nitrogênio (auxanograma)	. 38
4.2.5.7 Fermentação de açúcares (zimograma)	. 39
4.2.6 Análise estatística	. 39
5 RESULTADOS	. 40
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES	. 40
5.2 PREVALÊNCIA DE XEROSTOMIA E SUA CORRELAÇÃO COM FATOR	≀ES
SISTÊMICOS (MEDICAÇÃO SISTÊMICA E DISTÚRBIO EMOCIONAL)	. 40
5.3 PREVALÊNCIA DE <i>Candida</i> spp. E SUA CORRELAÇÃO COM XEROSTOMIA I	Ε
TAXA DE FLUXO SALIVAR	. 43
5.4 PREVALÊNCIA E IDENTIFICAÇÃO DAS ESPÉCIES DE Candida	. 44
6 DISCUSSÃO	. 49
7 CONCLUSÕES	. 53
REFERÊNCIAS	. 54
ANEXOS	. 62

# 1 INTRODUÇÃO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica que afeta pele e/ou mucosas. Sua manifestação oral (LPO) é freqüente, com prevalência estimada entre 0,1% a 4% da população em geral (Scully et al., 1998). O LPO acomete predominantemente indivíduos adultos de meia-idade, sendo mais comum em mulheres, e rara em crianças. Sua etiologia permanece desconhecida (Scully et al., 1998; Sugerman et al, 2002b).

Em relação ao aspecto etiopatogênico, o desenvolvimento da lesão LPO está associado ao mecanismo de imunidade celular mediada pela ativação de linfócitos CD8+, cuja indução ocorre por alteração na expressão antigênica de queratinócitos. Segundo alguns estudos, a alteração na antigenicidade dos queratinócitos pode ser induzida por medicamentos, materiais dentários (restaurações metálicas), agentes infecciosos e alimentos (Scully et al., 1998; Sugerman et al, 2000, 2002b; Lodi et al., 2005a). A ativação de linfócitos CD8+ pode ser responsável pela apoptose dos queratinócitos, resultando no processo de formação da lesão oral nos indivíduos com predisposição genética para o desenvolvimento do LPO (Scully et al., 1998; Sugerman et al, 2002b; Lodi et al., 2005a; Farhi; Dupin, 2010).

Uma das questões mais importantes em relação ao LPO é o seu potencial de transformação maligna (Eisen, 2002, 2003; Mignona et al., 2007). Embora ainda exista controvérsia a respeito da cancerização do LPO, a maioria dos autores considera o LPO uma doença com potencial intrínseco de malignização, com taxa de transformação estimada entre 0,4% e 1,74% (van der Meij et al., 2003a, 2007).

Os mecanismos envolvidos na transformação maligna das lesões de LPO ainda não são conhecidos, porém a exposição a agentes químicos com potencial mutagênico como álcool e tabagismo, e infecciosos como *Candida* spp. e vírus do papiloma humano (HPV) e do herpes humano (HHV) pode aumentar substancialmente o risco de malignização do LPO (Scully et al., 1998; Eisen, 2002).

De acordo com resultados de alguns estudos, a prevalência de tabagismo e etilismo em pacientes com LPO não apresenta diferença estatisticamente significante da observada na população em geral (Gorsky et al., 1996; Silverman; Bahl, 1997; Hirota et al, 2010). Porém, a investigação desses hábitos deve ser sempre incluída

em estudos clínicos, sobretudo em pacientes com lesões potencialmente cancerizáveis.

O HPV subtipo 16 (HPV-16), bem como o vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1), o citomegalovírus (CMV) e HHV-6 foram detectados em lesões LPO (Scully et al., 1998; Oflartharta et al., 2003; Lodi et al., 2005a). Entretanto, a participação desses vírus no comportamento de lesões LPO ainda necessita de estudos adicionais envolvendo, principalmente, análise de biologia molecular.

Investigações a respeito da presença de *Candida* spp. em lesões LPO foram relatados em alguns estudos que detectaram positividade para várias espécies de *Candida*, em 37% a 50 % dos casos (Lundström et al., 1984; Krogh et al., 1987a, 1987b; Hatchuel et al., 1990; Lipperheide et al., 1996; Vuckovic et al., 2004). Nesses estudos não foi observada variação na prevalência da *Candida* em relação a formas conhecidas do LPO (reticular, atrófica, erosivo e em placa). Entretanto, estudo mais recente (Zeng et al., 2009), no qual as lesões LPO foram classificadas em dois grupos (formas erosivas e não-erosivas), constatou maior prevalência da *Candida* spp. na forma erosiva (72%) quando comparada com à das formas não-erosivas do LPO (28%), com diferença estatisticamente significante.

Existem poucos estudos de investigação sobre o papel da *Candida* spp. na transformação maligna das lesões de LPO. Associação de *Candida* spp. e transformação maligna têm sido mais freqüentemente analisada em leucoplasias orais, principalmente nas de localização retrocomissural (Sitheeque; Samaranayake, 2003). Mas, mesmo nessas lesões leucoplásicas, a ação da *Candida*, como agente de transformação maligna, ainda é especulativo. Pois, na maioria desses estudos, não há informação adequada no que diz respeito à exposição crônica ao consumo de álcool e tabaco nos casos de transformação maligna de leucoplasias retrocomissurais, o que traria dificuldade em estabelecer se a transformação maligna dessas lesões resultaria exclusivamente desses agentes carcinogênicos ou com a participação concomitante da Candida spp., caracterizando uma associação sinérgica de múltiplos agentes.

Vários fatores estão associados à predisposição à candidose oral, o que inclui a xerostomia (Farah et al., 2000). Xerostomia, definida como a sensação subjetiva de boca seca (Guggenheimmer; Moore, 2003; Rayman et al., 2010) pode ou não resultar de diminuição da quantidade de saliva ou pela alteração de componentes salivares, principalmente mucinas (Zussman et al., 2007).

Embora estudo recente tenha mostrado que pacientes com LPO podem apresentar queixa de xerostomia ou boca seca persistente (Colquhoun; Ferguson, 2004), há pouco interesse em investigar a coexistência de xerostomia e LPO, talvez porque sejam duas entidades de patogênese distinta sem uma possível inter-relação. Todavia, o perfil do paciente em que o LPO tem maior incidência, geralmente paciente do sexo feminino, pós-menopausa e em uso de medicação sistêmica, coincide com o da xerostomia (Guggenheimmer; Moore, 2003; Porter et al., 2004), o que, em princípio, justifica a investigação de xerostomia em pacientes com LPO.

O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência de *Candida* spp. e de xerostomia em pacientes LPO, e analisar o que esses fatores possam representar no comportamento das lesões LPO.

# 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO LPO

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica e não-infecciosa que afeta pele e/ou mucosas (Carrozo; Gandolfo, 1999; Sugerman et al., 2000; Epstein et al., 2003). Sua manifestação oral (LPO) é freqüente, com prevalência estimada entre 0,1% a 4% da população em geral (Scully et al., 1998). Aproximadamente 15% dos pacientes com LPO apresentam ou desenvolvem lesões LP em pele (Eisen, 1999). Afeta predominantemente indivíduos adultos de meia-idade; sendo mais comum em mulheres apresentando relação entre mulher/homem de 2:1, e rara em crianças e adolescentes (Scully et al., 1998; Eisen, 2003; Ingafou et al., 2006).

### 2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO LPO

As lesões de LPO possuem características clínicas distintas e na maioria das vezes, se apresentam como estrias brancas múltiplas (estrias de Wickham) com distribuição bilateral e de forma simétrica. Ocorrem mais freqüentemente em mucosa jugal (90% dos casos), língua (aproximadamente em 30% dos casos) e gengiva (em 13% dos casos), mas raramente no palato e na semimucosa labial (Scully et al., 1998; Xue et al., 2005; Ingafou et al., 2006; Al-Hashimi et al., 2007). Pacientes com LPO podem apresentar envolvimento concomitante em diferentes sítios da mucosa oral. A ocorrência de LPO em um único sítio é menos freqüente, entretanto, quando isso ocorre, as lesões localizam-se preferencialmente em gengiva (Scully et al., 1998; Eisen, 2002) e, ocasionalmente em lábio ou língua (Scully; Carrozzo, 2007).

O LPO é uma doença polimorfa que pode se apresentar através de quatro formas clínicas: **reticular** (estrias de Wickham ou pápulas brancas) que é a predominante; **atrófica** (associação de eritemas e formações reticulares); **erosiva** (forma atrófica e presença de ulceração); e em **placa** (lesão plana, branca, de

superfície lisa ou rugosa, geralmente acompanhada por estrias periféricas). Estas formas clínicas podem ocorrer isoladamente ou em múltiplas associações (Scully et al.,1998; Eisen, 2003; Al-Hashimi et al., 2007). Ainda as lesões LPO podem so caracterizada por períodos de remissão e exacerbação espontâneas das lesões

A presença de alguns fatores de irritação local como fricção crônica de próteses ou restaurações que possuam superfícies irregulares, traumas mecânicos decorrentes de procedimentos odontológicos e hábito de sucção da mucosa podem exacerbar a severidade das lesões pré-existentes ou induzir à formação de novas lesões, estas alterações são denominadas de fenômeno de Koebner que está mais associado ao LP cutâneo, mas também pode ser observado na mucosa oral. Após a eliminação dos fatores irritativos ocorre a melhora parcialmente e até mesmo total das manifestações (Eisen, 2002).

A sintomatologia das lesões de LPO varia de acordo com a manifestação clínica e depende do grau de severidade das lesões (Migliari, 2004; Xue et al., 2005), variando de leve desconforto a dor severa, porém a sensação de queimação ou ardência bucal é a queixa mais freqüente (Machado et al., 2004; Xue et al., 2005). As lesões reticulares são geralmente assintomáticas e, por causa disso, descobertas durante exame de rotina, embora em alguns casos haja a sensação de aspereza. As lesões erosivas e atróficas podem ser acompanhadas de desconforto, dor, ardência, edema, irritação, e sangramento durante a higienização dos dentes, interferindo geralmente na qualidade de vida dos pacientes (Scully et al., 1998; Eisen, 2003; Machado et al., 2004; Migliari, 2004; Scully; Carrozzo, 2007; van der Waal, 2009).

### 2.3 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO LPO

O quadro histopatológico do LPO deve exibir infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário disposto em banda subepitelial, presença de degeneração liquefativa da camada basal, presença de queratinócitos necróticos (corpos citóides ou de Civatte), hiperqueratose ou hiperparaqueratose focal e acantose regular. Cabe lembrar que a existência de displasia epitelial exclui o diagnóstico de LPO (Scully et al., 1998; van der Meij; van der Waal, 2003b).

# 2.4 DIAGNÓSTICO DO LPO

O diagnóstico do LPO é assunto controverso, existindo muita discussão quanto à utilização dos critérios clínicos e histopatológicos que concorrem para o diagnóstico final do LPO (van der Meij; van der Waal, 2003b).

Alguns pesquisadores se baseiam exclusivamente nos achados e critérios clínicos, entretanto, existem críticas a respeito desta conduta (McCartan et al., 2003) uma vez que algumas lesões como as lesões ulcerativas e vésico-bolhosas (aftas, eritema multiforme, pênfigo vulgar, penfigóide benigno das mucosas), as infecciosas (sífilis secundária, candidose hiperplásica), as colagenoses (lúpus eritematoso discóide e sistêmico), as lesões brancas (leucoplasia, queratoses reacionais) e lesões malignas incipientes do carcinoma de células escamosas, podem possuir aparência clínica semelhante ao do LPO (Migliari, 2004).

O diagnóstico histopatológico é fundamental, porém depende da área biopsiada e da atividade da doença, por isso nem sempre os achados histológicos são característicos para conduzir a um diagnóstico conclusivo de LPO. Com isso o diagnóstico histopatológico pode ser caracterizado como conclusivo de LP, compatível com LP e não-LP (Migliari, 2004).

A Organização Mundial da Saúde em 1978 estabeleceu critérios clínicos e histopatológicos para o diagnóstico de LPO que foram modificados por alguns pesquisadores que salientaram a necessidade da correlação clínicopatológica, para que haja o diagnóstico definitivo de LPO (van der Meij; van der Waal, 2003b), com isso, apesar de não ser de consenso mundial, o LPO é classificado em dois grupos: casos conclusivos LPO e casos compatíveis com LPO (van der Meij et al., 2003a; van der Meij; van der Waal, 2003b).

Casos conclusivos de LPO são os que possuem características clínicas e histopatológicas de acordo com os critérios diagnósticos LPO, estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde em 1978, sendo denominados LPO. Casos compatíveis de LPO são os que apresentam um ou outro aspecto característico seja clínico ou histopatológico, mas não ambos; ou os que possuam aspectos clínicos ou histopatológicos sugestivos, mas não conclusivos de LPO (Migliari, 2004).

A etiologia do LPO permanece desconhecida. As investigações são mais relacionadas ao aspecto etiopatogênico da doença.

Todavia, o LPO parece estar associado a uma resposta celular imunologicamente mediada que seria desencadeada por vários fatores exógenos (medicamentos, materiais dentários (restaurações metálicas), agentes infecciosos e alimentos) e endógenos (fatores hormonais, distúrbios endócrinos e metabólicos, distúrbios emocionais como ansiedade e depressão; e doenças sistêmicas, principalmente, as de origem autoimune) em indivíduos com predisposição genética para a doença (Scully et al., 1998; Sugerman et al, 2002b).

### 2.5.1 Mecanismo etiopatogênico

Células apresentadoras de antígeno e infiltrado inflamatório com predominância de linfócitos T parecem ter associação com a patogênese do LPO (Eversole, 1997).

O processo patogênico tem início com a transferência do estímulo antigênico (ao tecido epitelial) para o sistema imune do indivíduo através das células apresentadoras de antígeno dos queratinócitos da camada basal do epitélio que são responsáveis pela indução da resposta imune celular, no epitélio são as células de Langherans (CL) e as células dendríticas no tecido submucoso, ambas são potentes estimuladoras de linfócitos T. As CL se deslocam do tecido epitelial via submucosa para os linfonodos regionais interagindo com os linfócitos T CD4+. Esses eventos caracterizam a fase de indução da resposta celular imune e resultam na ativação dos linfócitos T citotóxicos CD8+ que é mediada pela expressão do complexo maior de histocompatibilidade classe I (MHC). A ocorrência de intensa liberação de citocinas como a interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN-γ) e fator necrose tumoral-alfa (TNF-α) mantém a ativação dos linfócitos T CD8+ que se deslocam dos linfonodos ao tecido epitelial o que caracteriza a fase efetora da resposta imune (Eversole, 1997). A interação dos linfócitos T CD8+ com os queratinócitos antígeno-

específicos da camada basal tem como resultado a destruição tecidual, o que é caracterizado histologicamente pela liquefação da camada basal, lise celular e necrose (apoptose) dos queratinócitos. A contínua liberação de mediadores imunológicos leva à amplificação da atividade linfocitária, sendo mantida a produção de citocinas através dos linfócitos T, queratinócitos imunocompetentes e mastócitos, o que favorece a progressão e a cronicidade da doença (Eversole, 1997; Scully et al., 1998; Sugerman et al., 2002b; Lodi et al., 2005a).

### 2.6 TRATAMENTO DO LPO

O tratamento do LPO depende da sintomatologia e do grau de severidade das lesões, uma vez que seu objetivo é o controle sintomático das lesões. Muitos agentes terapêuticos têm sido usados para o tratamento do LPO como corticosteróides, retinóides, ciclosporina, fototerapia, criocirurgia e laserterapia. Geralmente são usados com maior freqüência medicamentos de ação tópica, porém, em casos mais agressivos, se faz necessário o uso de medicamentos sistêmicos (Lodi et al., 2005b; Al-Hashimi et al., 2007; Scully; Carrozzo, 2008; Carrozzo; Thorpe, 2009).

O medicamento de primeira escolha é o corticosteróide tópico (propionato de clobetazol, betametasona e acetonido de triancinolona), por sua comprovada eficácia na diminuição da dor e inflamação, bem como, o cloridrato de tetraciclina por sua ação antiinflamatória. Em casos LPO com queixa de aspereza, é utilizado o ácido retinóico para aplicação local. Outra opção terapêutica é o uso de tacrolimus, imunomodulador tópico, principalmente para casos de LPO erosivo. Antifúngicos também são usados no tratamento LPO (Lodi et al., 2005b).

# 2.7 POTENCIAL DE MALIGNIZAÇÃO DO LPO

O potencial de malignização do LPO é assunto que gera muita controvérsia entre os pesquisadores. Supõe-se que alguns relatos de transformação maligna de

LPO não sejam realmente de lesões LPO, mas de lesões que apresentavam displasia epitelial com características liquenóides, uma vez que ainda não existe consenso mundial em relação aos critérios diagnósticos (Mattsson et al., 2002; Sugerman et al., 2002a).

Porém, LPO é considerado uma lesão com risco intrínseco aumentado ao desenvolvimento de neoplasia maligna (Scully et al., 1998; Mignona et al., 2001; 2007; Rödström et al., 2004).

Em 1910, Hallopeau relatou um caso de malignização de LPO e desde então, casos esporádicos de transformação maligna do LPO têm sido descritos na literatura (Lo Muzio et al., 1998).

Para Scully et al. (1998) os pacientes com lesões LPO possuem maior risco ao desenvolvimento de câncer oral do que o verificado na população em geral.

A incidência de transformação maligna em LPO é muito variável de acordo com dados da literatura. Estudos prospectivos mostraram estimativa de transformação variando entre 0,4% e 1,74% (van der Meij et al., 2003a).

Holmstrup et al. (1988) acompanharam 611 pacientes, desses 409 mulheres e 202 homens com lesões LPO em um período de 1 a 26 anos. Durante esse período 9 pacientes (1,5%), 8 mulheres (1,9%) e 1 homem (0,5%) com média de idade entre 56 a 79 anos, apresentaram diagnóstico de carcinoma de células escamosas em áreas de lesões LPO.

Revisão de prontuários de 832 pacientes com diagnóstico confirmado de LPO tratados no período de 1983 a 1996 mostrou que sete (0,8%) desenvolveram carcinoma de células escamosas intraoral e três casos de carcinoma *in situ* (Rajentheran et al., 1999). Eisen (2002) em seu estudo clínico mostrou que de 723 pacientes acompanhados por um período de seis meses a oito anos, em 0,8% foi constatado o desenvolvimento de carcinoma epidermóide nos sítios com diagnóstico de LPO. Estudo retrospectivo de Rödström et al. (2004) com 1028 portadores de LPO mostrou incidência de transformação maligna em 0,5% dos casos.

Carbone et al., (2009) em seu estudo retrospectivo com 808 pacientes acompanhados por um período de 6 a 17 anos, constataram que durante este período de acompanhamento, 15 pacientes desenvolveram carcinoma epidermóide aproximadamente em 52,33 meses depois do diagnóstico inicial do LPO.

Para muitos autores, o risco de transformação maligna do LPO é mais freqüentemente associado com as formas erosivas e atróficas e localizadas

principalmente em língua, gengiva ou mucosa bucal (Scully et al., 1998, Xue et al., 2005). Porém, para outros pesquisadores o potencial de malignização independe da apresentação clínica do LPO (Gandolfo et al., 2004).

O sinal clínico mais importante indicativo de transformação é a perda de homogeneidade da lesão LPO (Mignona et al., 2001). Mudanças evidentes em lesões LPO requerem biópsia adicional (Epstein et al., 2003)

Por isso, acompanhamento periódico é importante, devendo ser realizado de duas a quatro vezes por ano (Scully et al., 1998; Eisen, 2002; Rödström et al., 2004; Ingafou et al., 2006; van der Meij et al., 2007). Rajentheran et al. (1999) e Xue et al. (2005) recomendam acompanhamento dos pacientes com LPO por muitos anos. Eisen (2002) em seu estudo clínico afirmou a necessidade de controle periódico dos pacientes com LPO, pois de 723 pacientes acompanhados por um período de seis meses a oito anos, em 0,8% foi constatado o desenvolvimento de carcinoma epidermóide em sítios com diagnóstico de LPO. Para Mignona et al. (2001, 2007) o monitoramento regular e exame oral meticuloso em portadores de LPO devem ser realizados no mínimo três vezes por ano possibilitando a detecção de neoplasias malignas em fases iniciais obtendo-se assim, prognósticos mais favoráveis. Acompanhamento periódico de 402 pacientes, dos quais 246 mulheres e 156 homens com diagnóstico de LPO (realizado entre janeiro de 1988 a julho de 1999) até fevereiro de 2001 constatou que 7 mulheres (2,8%) e 2 homens (1,3%) desenvolveram carcinoma epidermóide (Gandolfo et al., 2004).

Os mecanismos específicos envolvidos na transformação maligna do LPO ainda não são conhecidos, porém, existem muitas hipóteses a esse respeito.

Contudo, transformação maligna pode estar associada principalmente com exposição a fatores carcinogênicos (Scully et al., 1998; Eisen, 2002; Sugerman et al., 2002b). Álcool, tabaco e agentes infecciosos como *Candida* spp. e os vírus HPV, HHV são fatores associados ao risco de malignização do LPO (Scully et al., 1998; Eisen, 2002; Sugerman et al., 2002; Gandolfo et al., 2004).

Estudos relativos ao consumo de álcool e tabaco por portadores de LPO constataram que o número de pacientes LPO que possuem esses hábitos nocivos não é maior quando comparado com a população em geral (Gorsky et al., 1996; Silverman; Bahl, 1997; Mignona et al., 2001, Hirota et al., [2010]).

Os vírus HPV e HHV já foram encontrados em LPO, entretanto, suas implicações em relação à malignização requerem ainda muitos estudos (Scully et al., 1998; Eisen, 2002).

Estudos confirmaram a presença de *Candida* spp. em lesões LPO, com isso, muitos pesquisadores afirmam ser necessária a investigação da presença de *Candida* spp. em lesões de LPO, pois existem hipóteses que estas leveduras possuam potencial de induzir a cancerização de lesões orais (Lundström et al., 1984; Krogh et al., 1987b; Hatchuel et al., 1990; Vuckovic et al., 2004).

# 2.8 Candida spp. EM LESÕES LPO E LESÕES DE LEUCOPLASIA ORAL

Lundström et al. (1984) investigaram a presença de Candida spp. em 41 pacientes LPO, destes, 19 pacientes (46%) apresentaram presença de leveduras em cultura ou em exame histológico.

Hietanen et al. (1999) constataram em seu estudo que 5 de 8 pacientes com lesões de LPO mostraram crescimento de fungos em cultura; e 2 dos 8 pacientes apresentaram hifas em ácido periódico de Schiff (PAS).

Presença de *Candida* spp. foi confirmada em 0 a 17% das biópsias, não sendo levado em consideração o tipo de manifestação clínica de LPO (Krogh et al., 1987a; Hatchuel et al., 1990), uma vez que formas erosiva e não-erosiva de LPO não apresentam diferenças entre si quanto à freqüência de *Candida* (Hatchuel et al., 1990). Embora, em estudo recente (Zeng et al., 2009), no qual as lesões LPO foram classificadas em dois grupos (formas erosivas e não-erosivas), foi encontrada maior prevalência de *Candida* spp. na forma erosiva (72%) em comparação com à das formas não-erosivas do LPO (28%), apresentando diferença estatisticamente significante.

Entretanto em estudo de Holmstrup; Dabelsteen (1974) que investigou a freqüência e distribuição de *Candida* spp. em biópsias de lesões LPO exibindo hiperortoqueratose e hiperparaqueratose e as compararam com achados em leucoplasias orais. Estes pesquisadores concluíram que lesões LPO são menos suscetíveis à infecção por espécies de *Candida* uma vez que, de 43 biópsias, somente uma apresentou invasão por *Candida*.

Lipperheide et al. (1996) em investigação quanto à prevalência da colonização por espécies de *Candida* em pacientes com leucoplasia oral e LPO comparados a indivíduos sem lesões orais constataram que a colonização por leveduras foi maior no grupo de pacientes com leucoplasia oral 54,3% (19 de 35) e no grupo de indivíduos sem lesões orais 45,3% (43 de 95) que no grupo LPO 35,3% (12 de 34).

Vuckovic et al. (2004) investigaram a presença de *Candida* spp. em lesões com potencial de malignização, especialmente leucoplasia oral e LPO, e constataram que 3 (25%) das 12 lesões de leucoplasia oral e 4 (44 %) dos 9 casos de LPO mostraram presença de *Candida* spp.

A presença de leveduras foi confirmada em 82% dos pacientes com leucoplasias orais e em 37% dos pacientes com LPO, espécie dominante foi a *Candida albicans* em ambas as lesões, porém, *C. tropicalis*, C. *pintolopesii*, *Torulopsis glabrata* e *Saccharomyces ceresivae* também foram encontradas (Krogh et al., 1987a, 1987b).

Lipperheide et al. (1996) em seu estudo a respeito da prevalência da colonização de espécies de *Candida* em pacientes com lesões LPO, leucoplasias orais e indivíduos sem lesões orais avaliaram 116 isolados, desses 25 de leucoplasia oral, 17 de LPO e 74 de indivíduos sem lesão oral e constataram que *C. albicans* foi a espécie predominante em todos os grupos, sendo confirmada em 76% dos isolados de leucoplasia oral, 88,2% de LPO e 60,8% dos indivíduos sem lesões orais. Outras espécies como *C. famata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. guilliermondii, Rhodotorula rubra e Trichosporon capitatun* foram identificadas nas lesões de leucoplasia oral e de LPO e nos indivíduos sem lesão oral foram identificadas também *C. glabrata, Cryptoccocus albidus, C. krusei, C. lipolytica, C. intermédia e C. rugosa.* 

# 2.9 Candida spp. E CANCERIZAÇÃO ORAL

Pesquisas realizadas na década de 60 foram as primeiras a relatar possível associação entre *Candida* spp. e cancerização oral. (McCullough et al., 2002).

Lesões com alterações pré-cancerosas avançadas mostraram a presença de leveduras com alto potencial de nitrosação (Krogh et al., 1987b).

Na década de 70, alguns trabalhos constataram forte evidência da ligação entre *Candida albicans* (especificamente) e o desenvolvimento de câncer oral (McCullough et al., 2002). Para Nagy et al. (1998) a freqüência de *Candida* spp., principalmente de *Candida albicans* é maior em sítios de carcinomas orais do que em áreas saudáveis.

Estudo de Barrett et al. (1998) foi estatisticamente significante quanto à existência da associação entre infecção fúngica e lesões orais com presença de displasia epitelial (histologicamente confirmada). Esse estudo sugere que existe uma interação entre a infecção oral por leveduras, especialmente por espécies de *Candida* e o desenvolvimento de displasia e neoplasia epiteliais orais.

McCullough et al. (2002) também concluíram existir uma ligação entre a presença de leveduras e displasia epitelial oral. Lesões orais diferentes são freqüentemente associadas com a presença de *Candida* spp., incluindo a candidose crônica hiperplástica ou candidose leucoplásica que se não tratada, pode estar diretamente ao risco elevado de malignização. Essa associação mostra a forte evidência do envolvimento dessas leveduras nas alterações displásicas epiteliais (Field et al., 1989; Sitheeque; Samaranayake, 2003).

O mecanismo de ação das infecções por leveduras, responsável pelo desenvolvimento e progressão da displasia, ainda permanece desconhecido (McCullough et al., 2002).

Estudo em modelo animal constatou que espécies de *Candida* possuem habilidade potencial para produção endógena de nitrosaminas. As nitrosaminas são substâncias carcinogênicas para a mucosa oral (Reibel, 2003).

A capacidade de metabolização de nitrosaminas endógenas por espécies de *Candida*, principalmente demonstrada pela *Candida albicans*. Estas nitrosaminas podem estar ligadas direta ou indiretamente – ou em conjunto com outras substâncias carcinogênicas – na ativação de oncogenes específicos que são os responsáveis pelo desenvolvimento de lesões malignas (Krogh et al., 1987b; Sitheeque; Samaranayake, 2003; Dwivedi et al., 2009).

Entretanto, apesar de existirem muitos trabalhos mostrando a associação entre Candida spp. e carcinogênese oral, essa associação ainda é questionável e necessita estudos mais aprofundados (Meurman; Uittamo, 2008).

# 2.10 XEROSTOMIA COMO FATOR DE PREDISPOSIÇÃO À CANDIDOSE ORAL

Xerostomia é definida como a sensação subjetiva de boca seca. Acomete com maior freqüência mulheres pós-menopausa. É mais prevalente em indivíduos de meia-idade e idosos, mas pode ocorrer em qualquer faixa-etária (Field et al., 1997; Cassolato; Turnbull, 2003; Guggenheimmer; Moore, 2003; Rayman et al., 2010).

As causas da xerostomia incluem reação adversa a medicamentos (mais de 500 tipos de medicações dentre eles: anti-hipertensivos, antidepressivos, antihistamínicos, antiinflamatórios não-esteroidais, diuréticos, entre outros); doenças auto-imunes (síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, lúpus eritematoso); doenças endócrino-metabólicas (diabetes tipo I e II); doenças congênitas ou adquiridas das glândulas salivares; radioterapia na região de cabeça e pescoço; quimioterapia; estados emocionais de ansiedade e depressão; injúrias que acometam o sistema nervoso autônomo (simpático e parassimpático) responsável pela produção e secreção da saliva pelas glândulas salivares; e distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão (Bergdhal; Bergdhal, 2000; Guggenheimer; Moore, 2003; Porter et al., 2004; Tschoppe et al., 2010).

A taxa de fluxo salivar necessária para o desempenho das funções orais normais é variável entre indivíduos (von Bültzingstöwen et al., 2007). Apesar disso, muitos pesquisadores acreditam que a sensação de boca seca ocorre quando há redução de 40% a 50% do fluxo salivar (Suh et al., 2007).

Entretanto, sensação subjetiva de boca seca nem sempre está relacionada com a diminuição da quantidade do fluxo salivar, mas com alteração em sua composição química. (Bergdhal; Bergdhal, 2000; Guggenheimer; Moore, 2003; Porter et al., 2004; Tschoppe et al., 2010)

A extensão do prejuízo causado pela diminuição ou alteração na composição química do fluxo salivar no ambiente oral e na qualidade de vida varia de pessoa para pessoa (Shizimu et al., 2008). Conseqüências clínicas da xerostomia incluem o aumento do número de cáries, alterações no paladar, dificuldade na ingestão de alimentos secos e predisposição à candidose oral (Guggenheimer; Moore, 2003).

A colonização da cavidade bucal pelas espécies de *Candida* depende de muitos fatores como as proteínas salivares, porém, essa situação, pode ser alterada

e ocorrer transição do comensalismo para o parasitismo através da associação de vários fatores, tais como, virulência intrínseca do agente infeccioso (fungo), fatores predisponentes locais e sistêmicos. (Farah et al., 2000; Cassolato; Turnbull, 2003, Oliveira et al., 2007).

Estudos mostram que a diminuição do fluxo salivar em níveis quantitativos ou qualitativos acarreta a redução do pH do meio bucal e a diminuição de proteínas salivares com propriedades antimicrobianas como a histatina, a lactoperoxidase e a lizosima facilitando a aderência e a proliferação de leveduras o que resulta no processo de infecção (Drumond et al., 1995; Bergdahl; Bergdahl, 2000; Davies et al., 2006). Cabe ressaltar então, que o aumento da colonização por *Candida* spp. está relacionado com a diminuição da secreção salivar e não com a queixa subjetiva de boca seca (Torres et al., 2003, 2007; Atkinson et al., 2005).

Candida spp. são organismos comensais presentes na microbiota oral normal de 30% a 60% de indivíduos saudáveis, mas também são considerados fungos patogênicos oportunistas. A espécie considerada mais patogênica e freqüentemente associada com a candidose oral é a C. albicans, mas outras espécies menos patogênicas podem estar envolvidas como C.glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei (Kleinegger et al., 1996; Oliveira et al., 2007). Cabe lembrar que uma nova espécie de Candida —a C. dubliniensis— também foi associada à candidose oral principalmente em pacientes imunodeprimidos, entretanto pode também ser encontrada na cavidade oral de indivíduos imunocompetentes (Montour et al., 2003).

### 2.11.XEROSTOMIA E LPO

Estudos de investigação sobre a presença de xerostomia em pacientes LPO são poucos, mas em relação a características clínicas dessas duas doenças, como sexo e idade ambos se assemelham, uma vez que são mais prevalentes em mulheres pós-menopausa, bem como o uso de grande número de medicamentos por esses dois tipos de pacientes.

Estudo entre 100 pacientes LPO pareados com 42 indivíduos do grupocontrole não encontrou diferença entre fluxo salivar total estimulado e não-estimulado entre os dois grupos (Ramon et al., 2000), concluindo que não há relação entre LPO e a quantidade de fluxo salivar.

Para Colquhoun e Ferguson (2004) a sensação de boca seca persistente pode estar presente em alguns indivíduos com LPO, pois esses pesquisadores constataram em seu estudo que em questões relativas à xerostomia houve diferença estatisticamente significante entre pacientes com LPO e indivíduos do grupo controle.

Pacientes LPO possuem a mucosa inflamada apresentando textura diferente da mucosa não-afetada, o que pode contribuir para a sensação de boca seca, mesmo que a mensuração do fluxo salivar total não esteja relacionada com a queixa. O mecanismo da associação entre LPO e xerostomia ainda não é bem conhecido, uma vez que é difícil saber se uma condição predispõe à outra, ou se ambas ocorrem independentemente (Colquhoun; Ferguson, 2004).

# 3 PROPOSIÇÃO

Esta pesquisa teve por objetivo investigar a prevalência de espécies de *Candida* e xerostomia em pacientes portadores de líquen plano oral (grupo LPO) e comparar com a de pacientes portadores de lesões inflamatórias, auto-imunes ou queratóticas (grupo não-LPO) e indivíduos sem lesão oral (grupo controle-saudável).

# **4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS**

### 4.1 CASUÍSTICA

A fase clínica desse estudo, que incluiu o diagnóstico das lesões, a determinação do fluxo salivar e a coleta de amostras citológicas de lesões e tecido sadio, foi realizada no ambulatório de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) e no ambulatório das Colagenoses da Divisão de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). A fase laboratorial foi realizada no Laboratório de Investigação Médica (LIM/53) do Departamento de Dermatologia do HCFMUSP. Três grupos de pacientes foram investigados.

# 4.1.1 Grupo LPO

Trinta e sete pacientes portadores de lesões LPO, diagnosticados clínica e histopatologicamente segundos critérios estabelecidos por Organização Mundial da Saúde modificados por van der Meij EH, van der Waal (2003), foram incluídos neste estudo. De acordo com os critérios desses autores, foram incluídos somente casos com lesões clínicas características ou sugestivas de LPO e com exame histopatológico característico ou compatível com LP. Foram consideradas as seguintes formas clínicas do LPO: reticular (estrias de Wickham ou pápulas brancas); atrófica (associação de eritemas e formações reticulares); erosiva (forma atrófica e presença de ulceração); e em placa (lesão plana branca de superfície lisa ou rugosa); os achados histológicos são principalmente constituídos por infiltrado inflamatório linfocitário subepitelial disposto em banda, degeneração liquefativa da camada basal, hiperqueratose focal acantose regular e queratinócitos necróticos (Corpos de Civatte) e ausência de displasia epitelial.

Pacientes em tratamento de longa duração com medicação sistêmica e/ou tópica oral com corticosteróides, antibióticos, antifúngicos e imunossupressores; com

diabetes ou com manifestações de lesões estritamente em contato com restaurações de amálgama, caracterizadas como *reações liquenóides de contato*; e com lesões do tipo estomatite protética foram excluídos da coleta de dados.

# 4.1.2 Grupo de pacientes com lesões orais não-LPO

Foi composto por 26 pacientes com lesão de mucosa oral de natureza inflamatória (ulceração aftosa e eritema multiforme), auto-imune (pênfigo e penfigóide) ou queratótica, mas não-LPO. (queratose reacional, leucoplasia e lúpus discóide). Os mesmos critérios de exclusão aplicados ao grupo LPO também foram utilizados neste grupo.

# 4.1.3 Grupo de indivíduos sem lesões orais (controle-saudável)

Foi composto por 28 indivíduos clinicamente saudáveis, especificamente sem lesões de mucosa oral, igualados ao grupo LPO por idade, sexo e cor da pele. Indivíduos desse grupo foram selecionados dentre os pacientes que procuraram tratamento odontológico no serviço de triagem da FOUSP.

### 4.1.4 Ética

Este projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FOUSP (Anexo A) e da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do HCFMUSP (Anexo B). Todos os pacientes, independentemente de terem consentido ou não sua participação nesta pesquisa, foram atendidos conforme procedimentos de rotina do ambulatório de Estomatologia Clínica, que incluem avaliação clínica, diagnóstico e tratamento das lesões orais. Os pacientes do grupo controle-saudável foram encaminhados de acordo com suas

necessidades de atendimento para outras clínicas da FOUSP. Pacientes com lesões LPO, lesões não-LPO e indivíduos do grupo controle-saudável receberam informação verbal e escrita sobre este projeto de pesquisa. Para os pacientes que concordaram na participação deste estudo, foi solicitado seu consentimento por escrito —pacientes do grupo LPO e não-LPO (Anexo C); indivíduos do grupo controle-saudável (Anexo D); pacientes não-LPO/HCFMUSP (Anexo E) —e permissão para a eventual veiculação em meios científicos dos dados obtidos.

### 4.2 MÉTODO

Foi aplicado protocolo clínico aos pacientes do grupo LPO (Anexo F) e dos grupos não-LPO e controle-saudável (Anexo G). Os dados coletados incluíam sexo, idade e cor da pele, sinais e sintomatologia das lesões orais, tempo de duração da doença, sítios de envolvimento, presença de lesões cutâneas, e em outras mucosas, doenças sistêmicas, uso de medicações sistêmicas e tópicas (freqüência e posologia), distúrbios emocionais (ansiedade e depressão), hábitos nocivos (consumo de álcool e tabaco) e queixa de xerostomia.

### 4.2.1 Procedimento para determinação do fluxo salivar

A determinação do fluxo salivar foi realizada utilizando saliva total não-estimulada, de acordo com o método descrito por Vitali et al. (1993). A coleta da saliva foi realizada pelo período da manhã, entre 9h e 10h, após duas horas do desjejum. Saliva foi coletada em proveta plástica de 10 mL (graduada a 0,1 mL), durante 15 minutos. A taxa do fluxo salivar foi expressa em mL/min.

O paciente foi considerado xerostômico quando apresentou queixa de boca seca independentemente do valor da taxa do fluxo salivar ou quando o valor da taxa do fluxo salivar foi menor que 0,1 mL/min, independentemente da presença ou não de queixa de boca seca; não-xerostômico quando não apresentou queixa de boca seca e quando o valor da taxa do fluxo salivar foi maior ou igual que 0,1 mL/min.

Foi aplicado questionário para investigação/avaliação da xerostomia (baseado em Vitali et al., 1993). Foi considerado como xerostômico, quando houvesse resposta positiva para pelo menos uma das seguintes perguntas:

- 1. Sente sede com freqüência?
- 2. Acorda à noite para beber água?
- 3. Necessidade de manter a boca úmida?
- 4. Sensação de boca seca?
- 5. Dificuldade em ingerir alimentos secos?

# 4.2.2 Coleta de material para cultura e isolamento de Candida spp.

### 4.2.2.1 Pacientes com lesões LPO e não-LPO

Amostras coletadas por raspagem de lesões orais foram obtidas com *cytobrush* (Vagispec, Adlin Plásticos, Brasil). Em lesões localizadas na língua foi realizada coleta adicional e acondicionada em recipiente à parte.

# 4.2.2.2 Pacientes sem lesões orais (grupo controle-saudável)

Amostras foram obtidas por raspagem (cytobrush) da mucosa jugal (lados direito e esquerdo) e de dorso de língua, esta última acondicionada em recipiente à parte.

### 4.2.3 Transporte das amostras

Amostras coletadas com *cytobrush* foram transferidas para tubos individuais (com tampa de rosca) contendo 5 mL de solução salina estéril (NaCl 0,9%) e transportadas em recipiente térmico, para o LIM/53, onde foram imediatamente processadas

### 4.2.4 Processamento das amostras

As amostras coletadas foram centrifugadas (Centrifuga Excelsa<sup>®</sup> II modelo 206-BL – Fanem, São Paulo, Br) a 5000 rotações por minuto (RPM) por 10 minutos, após, o sobrenadante foi desprezado e o sedimento inoculado em agar Sabouraud-Dextrose (SDA, DIFCO – Becton, Dicknson and Company, EUA) acrescido de cloranfenicol a 0,1%, e posteriormente incubado à temperatura ambiente (28°C).

# 4.2.5 Isolamento e identificação de *Candida* spp.

Após o isolamento das leveduras no meio SDA, houve plaqueamento em meio cromogênico (CHROMagar<sup>®</sup> *Candida -* DIFCO – Becton, Dicknson and Company, EUA). Para identificação das leveduras foram utilizados os seguintes testes: prova do tubo germinativo, cultivo em lâmina em agar fubá (DIFCO – Becton, Dicknson and Company, EUA) acrescido de 1% de Tween 80 (Riedel de Haën, Alemanha) e provas bioquímicas por meio do auxanograma e zimograma (Hoog et al, 2000; Lacaz et al., 2002).

## 4.2.5.1 Meio CHROMagar®

As leveduras foram plaqueadas para isolamento de colônia (s) pura (s) em placas de Pétri contendo CHROMagar<sup>®</sup> Candida (DIFCO – Becton, Dicknson and Company, EUA), incubadas a 37°C por 48 horas. Este meio, por sua atividade cromogênica consegue diferenciação presuntiva, através de cores, as diferentes espécies: Candida albicans (verde); C. tropicalis e C. krusei (azul acinzentado); C. dubliniensis (verde escuro) outras espécies (branco à rosa).

#### 4.2.5.2 Prova de tubo germinativo

A levedura que cresceu em cultura pura foi inoculada, em tubos de ensaio com 1 mL de soro fetal bovino (Laborclin, Paraná, Brasil), incubada a 37°C por duas horas. Posteriormente, uma amostra desta cultura foi transferida para lâmina de vidro e coberta com uma lamínula. Formação de tubo germinativo foi observada por meio de microscopia ótica em aumento de 10x e 40x.

#### 4.2.5.3 Cultivo em agar fubá-Tween 80

Paralelamente à prova do tubo germinativo, as leveduras isoladas, no meio cromogênico foram re-isoladas em SDA e após crescimento foram inoculadas na forma de estrias paralelas em meio ágar fubá-Tween 80 disperso em lâmina de vidro, coberto com lamínula, acondicionadas no interior de placas de Pétri estéreis contendo 1 mL de água destilada para manter o ambiente úmido. As placas foram mantidas por até cinco dias a 25°C para a verificação micromorfológica de identificação do gênero e presuntiva das espécies, pois este meio induz a produção de hifas, pseudo-hifas, blastoconídios e clamidoconídios, realizada através de microscopia ótica em aumento de 10x e 40x. A presença das estruturas fúngicas produzidas, neste meio, auxilia na diferenciação das espécies de *Candida*.

4.2.5.4 método de crescimento a 45°C (termotolerância) e cultivo em meio SDA acrescido de 6,5% de cloreto de sódio

Todos isolados na qual a micromorfologia apresentou produção de clamidoconídios terminais, e que tiveram identificação presuntiva de *C. albicans* ou *C. dubliniensis*, foram repicados em meio SDA e colocados em estufa a 45°C por 72 horas (Pinjon et al., 1998). Paralelamente estas culturas foram repicadas em meio SDA acrescido com cloreto de sódio 6,5% e incubadas por 72h, uma vez que esse meio hipertônico inibe o crescimento da *C. dubliniensis* (Alves et al., 2002). Após este período verificou-se se houve crescimento dos isolados. Em seguida, também se observou o comportamento fisiológico de assimilação de carboidratos (xilose e trealose) para a diferenciação das duas espécies (Pincus et al., 1999; Campanha et al., 2005).

#### 4.2.5.5. Cultivo em agar Staib

Amostras de leveduras com micromorfologia (em agar fubá-Tween 80) compatível com *C. albicans* passaram por prova auxiliar de diferenciação entre *C. albicans* e *C. dubliniensis*, através do meio de Staib. O meio de Staib foi disperso em lâminas de vidro e coberto com lamínulas que foram acondicionadas no interior de placas de Pétri estéril contendo 1 mL de água destilada para manter o ambiente úmido, essas placas foram incubadas por até cinco dias a 25°C. Este meio favorece a produção de clamidoconídio terminal, sendo positiva para *C. dubliniensis* e negativa para *C. albicans* (Staib; Morschhäuser, 1999).

#### 4.2.5.6. Assimilação de fontes de carboidratos e nitrogênio (auxanograma)

A realização do auxanograma se processou inoculando em placas de Pétri (90X 15 mm), 2 mL de uma suspensão da leveduras diluída em salina a 0,9%, com

turbidez correspondente a concentração de 0,5 da escala de McFarland. A seguir foi a suspensão com 20 mL de meio C (Yeast carbohydrate base - DIFCO – Becton, Dicknson and Company, EUA) acrescentada e homogeneizada. Após solidificação acrescentaram-se os açúcares a 2% (dextrose, maltose, galactose, lactose, sacarose, rafinose, xilose, inositol, melibiose, trealose e celobiose). A verificação da assimilação do açúcar foi realizada através da formação de halos ao redor da fonte de carbono inoculada (Hoog et al, 2000; Lacaz et al., 2002).

#### 4.2.5.7 Fermentação de açúcares (zimograma)

Para a realização do zimograma inoculou-se em tubos com 3 mL de meio de fermentação, 3 gotas da suspensão da levedura diluída em salina a 0,9%, com turbidez correspondente a concentração de 0,5 da escala de McFarland. Os açucares a 2% utilizados foram: dextrose, maltose, sacarose e lactose. Foi considerado como teste positivo para fermentação do açúcar avaliado o tubo que apresentou formação de gases no interior (Hoog et al, 2000; Lacaz et al., 2002).

#### 4.2.6 Análise estatística

Os resultados obtidos foram analisados através do teste exato de Fisher e do teste de Qui-quadrado ( $X^2$ ) com correção de Yates. Nível de significância estatística foi estabelecido para  $p \le 0,05$ .

#### **5 RESULTADOS**

#### 5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Três grupos foram analisados neste estudo (Tabela 5.1): grupo LPO, representado por 37 pacientes, 28 mulheres e 9 homens (média de idade 50 anos; variação, 29–76 anos); grupo não-LPO, constituído de 26 pacientes, 18 mulheres e 8 homens (média de idade 55,6 anos; variação, 35–81 anos) e o grupo controlesaudável composto por 28 indivíduos (média de idade 46,4 anos; variação, 22–75 anos). Características gerais destes grupos estão representadas na tabela 5.1. Não houve diferença estatisticamente significante entre os três grupos em relação ao uso de medicação sistêmica (p > 0,05). Quanto a hábitos de tabagismo e etilismo, diferença estatisticamente significante foi observada somente na comparação entre grupo não-LPO e grupo LPO, havendo mais fumantes no primeiro grupo (p < 0,05).

5.2 PREVALÊNCIA DE XEROSTOMIA E SUA CORRELAÇÃO COM FATORES SISTÊMICOS (MEDICAÇÃO SISTÊMICA E DISTÚRBIO EMOCIONAL)

Presença de xerostomia foi evidenciada em 35,1% dos pacientes do grupo LPO, em 38,5% do grupo não-LPO e em 25% do grupo controle-saudável, não havendo diferença estatisticamente significante entre os três grupos (Tabela 5.2; p > 0,05). Xerostomia não esteve estatisticamente associada com o uso de medicação sistêmica nos três grupos analisados (Tabela 5.2; p > 0,05). Também não foi diferença observada estatisticamente significante quando xerostomia foi correlacionada a distúrbio emocional (ansiedade e depressão) (Tabela 5.2; p > 0,05). Casos de xerostomia não associada à diminuição na da taxa do fluxo salivar foram observados em 76,9% (10/13) pacientes do grupo LPO, em 70% (7/10) do grupo não-LPO e em 100% (7/7) dos pacientes do grupo controle-saudável. Os medicamentos mais usados nos três grupos estão descritos na tabela 5.3. Antihipertensivos foram as drogas mais usadas pelos pacientes dos grupos LPO e não-LPO e indivíduos do grupo controle-saudável.

Tabela 5.1 – Características gerais dos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável (CS)

					Grupos				
	LPO (n = 37)			Não-LPO (n = 26)			Controle-saudável (n = 28)		
	M (%)	H (%)	Total (%)	M (%)†	H (%)	Total (%)	M (%)	H(%)	Total (%)
Número de pacientes	28 (75,7)	9 (24,3)	37 (100)	18 (69,2)	8 (30,8)	26 (100)	26 (92,9)	2 (7,1)	28 (100)
Idade									
Média	49,5	51,1	50	56,4	53,7	55,6	45,7	54,5	46,4
Variação	29–70	37–76	29–76	35–81	40_68	35–81	22–75	44–55	22–75
Cor da pele									
Branca	23 (82,1)	5 (55,5)	28 (75,7)	14 (77,8)	6 (75)	20 (76,9)	23 (88,5)	2 (100)	25 (89,3)
Não-branca	5 (17,9)	4 (44,4)	9 (24,3)	4 (22,2)	2 (25)	6 (23,1)	3 (11,5)	0	3 (10,7)
Medicação Sistêmica									
Sim	16 (57,1)	4 (44,4)	20 (66,7)	10 (55,5)	5 (62,5)	15 (57,7)	13 (50)	0	13 (46,4)
Não	12 (42,9)	5 (55,5)	17 (45,9)	8 (44,4)	3 (37,5)	11(42,3)	13 (50)	2 (100)	15 (53,6)
Hábitos Nocivos									
Etilismo	9 (32,1)	4 (44,4)	13 (35,1)	5 (27,8)	2 (25)	7 (26,9)	7 (26,9)	0	7(25)
Tabagismo†	1 (3,6)	0	1 (2,7)	3 (16,7)	3 (37,5)	6 (23,1)	2 (7,7)	1(50)	3 (10,7)
Etilismo e tabagismo	0	1 (11,1)	1 (2,7)	1 (55,5)	2 (25)	3 (11,6)	5 (19,2)	0	5 (17,9)
Nenhum	18 (64,2)	4 (44,4)	22 (59,5)	9 (50)	1 (12,5)	10 (38,5)	12 (46,1)	1 (50)	13 (46,4))

n = número de pacientes

F = feminino;

M = masculino

Tipos de lesões orais diagnosticadas no grupo não-LPO:

Penfigóide (3 casos)

Leucoplasia oral (17 casos) Queratose irritativa (3 casos)

Lúpus eritematoso (3 casos)

<sup>†</sup> Significante, teste exato de Fisher (2 caudas) para o grupo Não-LPO versus LPO, p = 0,03

Tabela 5.2 – Prevalência de xerostomia versus fatores sistêmicos (medicação sistêmica e distúrbio emocional) nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável

		Grupos				
	LPO (n = 37)	Não-LPO (n = 26)	Controle-saudável (n = 28)			
	n (%)	n (%)	n (%)			
Xerostomia†						
Presente	13 (35,1)	10 (38,5)	7 (25)			
Ausente	24 (64,9)	16 (61,5)	21 (75)			
Xerostomia versus medicação sistêmica††						
Xerostomia/ paciente medicado	8/20 (40)	5/15 (33,3)	3/13 (23,1)			
Xerostomia/ paciente não-medicado	5/17 (29,4)	5/11 (45,4)	4/15 (26,7)			
Xerostomia versus distúrbio emocional†††						
Xerostomia/ paciente com distúrbio emocional	10/22 (45,4)	8/19 (42,1)	4/14 (28,6)			
Xerostomia/paciente sem distúrbio emocional	3/15 (20)	2/7 (28,6)	3/14 (21,4)			

n = número de indivíduos.

<sup>†</sup>Não-signifcante: X2, correção de Yates, p > 0,05.

<sup>††</sup>Não-significante: grupo LPO (X2, correção de Yates, p = 0,74); grupo Não-LPO (teste exato de Fisher, 2 caudas, p= 0,68); grupo controle-saudável (teste exato de Fisher, 2 caudas, p = 1,0).

<sup>†††</sup>Não-significante: grupo LPO (X2, correção de Yates, p = 0,21); grupo Não-LPO (teste exato de Fisher, 2 caudas, p = 0,66); grupo controle-saudável (teste exato de Fisher, 2 caudas, p = 1,0).

Tabela 5.3 – Medicamentos mais usados pelos pacientes dos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável

	Grupos				
_	LPO (n=37)	Não-LPO (n=26)	Controle-saudável (n=28)		
_	n (%)	n (%)	n (%)		
Medicamentos					
Antihipertensivo	9/20 (45)	4/15 (26,7)	6/13 (46,2)		
Reposição hormonal	5/20 (25)	2/15 (13,3)	3/13 (23,1)		
Problemas gástricos	4/20 (20)	3/15 (20)	1/13 (7,7)		
Ansiolíticos	3/20 (15)	2/15 (13,3)	3/13 (23,1)		
Antidepressivos	3/20 (15)	2/15 (13,3)	4/13 (30,8)		
Bifosfonato de cálcio	3/20 (15)	1/15 (6,7)	0		
Modificador de lipídios	2/20 (10)	3/15 (20)	2/13 (15,4)		
Diuréticos	0	2/15 (13,3)	0		
Antiinflamatório não- esteroidal	1/20 (5)	1/15 (6,7)	0		
Monofarmácia	11/20 (55)	8/15 (53,3)	8/13 (61,5)		
Polifarmácia	9/20 (45)	7/15 (46,7)	5/13 (38,5)		

# 5.3 PREVALÊNCIA DE *Candida* spp. E SUA CORRELAÇÃO COM XEROSTOMIA E TAXA DO FLUXO SALIVAR

Presença de *Candida* foi observada em 29.7% dos pacientes do grupo LPO, em 26,9% do grupo não-LPO e em 53,6% do grupo controle-saudável, não havendo diferença estatisticamente significante entre os três grupos (Tabela 5.4; p > 0,05). Quanto à análise da correlação entre *Candida* versus queixa de xerostomia e *Candida* versus taxa de fluxo salivar, os dados obtidos mostraram que a presença de xerostomia e/ou redução do fluxo salivar não foram fatores estatisticamente significante de predisposição à colonização por *Candida* nos 3 grupos analisados (Tabela 5.4; p > 0,05).

Tabela 5.4 – Prevalência de Candida spp. versus xerostomia e taxa do fluxo salivar nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável (CS)

	Grupos					
	LPO (n = 37)	Não-LPO (n = 26)	Controle-saudável (n = 28)			
	n (%)	n (%)	n (%)			
Candida spp. †						
Positivo	11 (29,7)	7 (26,9)	15 (53,6)			
Negativo	26 (70,3)	19 (73,1)	13 (46,4)			
Candida versus xerostomia††						
Candida / pacientes xerostômicos	3/13 (23,1)	3/10 (30)	4/7 (57,1)			
Candida / pacientes não-xerostômicos	8/24 (33,3)	4/16 (25)	11/21 (52,4)			
Candida versus fluxo salivar†††						
Candida / pacientes com fluxo< 0,1 mL/min	1/3 (33,3)	0/3 (0)	0			
Candida / pacientes com fluxo ≥ 0,1 mL/min	10/34 (29,4)	7/23 (30,4)	15/28 (53,6)			

n = número de indivíduos

(Teste não aplicável).

## 5.4 PREVALÊNCIA E IDENTIFICAÇÃO DAS ESPÉCIES DE Candida

A colonização por leveduras foi observada com maior fregüência nas lesões reticulares (20,7%) e nas atróficas (20,8%) dos pacientes do grupo LPO; na leucoplasia (37,5% em língua, 14,3% em outros sítios orais), na queratose irritativa (50% em língua, 33,3% em outros sítios) do grupo não-LPO e na língua (50%) e nos outros sítios (39,2%) do grupo controle-saudável (Tabela 5.5). As espécies identificadas estão mostradas na tabela 5.6. C. albicans (Figura 5.1a) foi a espécie prevalente nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável. Foram identificadas duas espécies de Candida não-albicans, isoladamente, em dois pacientes do grupo LPO: a C. zelanoydes (Figura 5.1b) e a C. guilliermondii (Figura 5.1c) e No grupo não-LPO foi observada a coexistência de C. albicans e da C. glabrata num único sitio de um

<sup>†</sup>Não-significante: X2, correção de Yates, p> 0.05.

<sup>††</sup> Não-significante: teste exato de Fisher (2 caudas): Grupos: LPO (p = 0,71); N-LPO (p= 1,0); CS (p= 1,0).

<sup>†††</sup> Não-significante: teste exato de Fisher (2 caudas): Grupos: LPO (p = 1); N-LPO (p = 0,5); CS

mesmo paciente. No grupo controle-saudável, 2 pacientes apresentaram coexistência de duas ou mais espécies em um mesmo sítio. Um paciente foi positivo para *C. guilliermondii* e *C. dubliniensis* (língua) (Figura 5.2a e 5.2b), e outro positivo para *C. albicans*, *C. dubliniensis* e *C. guilliermondii* (língua).

Tabela 5.5 – Prevalência de Candida spp. nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável

•		
Grupos	n	Presença de leveduras (%)
LPO (formas clínicas)		
Reticular (língua)	9	0
Reticular (outros sítios orais)	29	6 (20,7)
Erosivo (Língua)	1	0
Erosivo (outros sítios orais)	6	1 (16,7)
Atrófico (Língua)	0	0
Atrófico (outros sítios orais)	24	5 (20,8)
Placa (Língua)	1	0
Placa* (outros sítios orais)	3	1(33,3)
Não-LPO**		
Leucoplasia** (língua)	8	3 (37,5)
Leucoplasia** (outros sítios orais)	14	2 (14,3)
Queratose irritativa (língua)	2	1 (50)
Queratose irritativa (outros sítios orais)	3	1 (33,3)
Lúpus (língua)	0	0
Lúpus (outros sítios orais)	3	1 (33,3)
Penfigóide (língua)	3	0
Penfigóide (outros sítios orais)	3	0
Controle-saudável		
Língua	28	14 (50%)
Mucosa jugal	28	11 (39,2%)

<sup>\*</sup>Cultura exclusivamente positiva para Rhodotorula spp. em um paciente LPO (não incluída p/ análise).

<sup>\*\*</sup>Lesão localizada concomitantemente nos dois sítios descritos em um mesmo paciente.

Tabela 5.6 - Prevalência das espécies de *Candida* identificadas nos grupos LPO, não-LPO e controlesaudável

	C. albicans	C. glabrata	C. dubliniensis	C. guilliermondii	C. zeylanoides
Grupos	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LPO (formas clínicas)					
Reticular (língua)	0	0	0	0	0
Reticular (outros sítios orais)	5 (83,3)	0	0	1 (16,7)	0
Erosivo (língua)	0	0	0	0	0
Erosivo (outros sítios orais)	1 (100)	0	0	0	0
Atrófico (língua)	0	0	0	0	0
Atrófico (outros sítios orais)	4 (80)	0	0	0	1 (20)
Placa* (língua)	0-	0	0	0	0
Placa (outros sítios orais)	0	0	0	0	0
Não-LPO					
Língua**	4 (100)	1 (25)	0	0	0
Outros sítios orais**	4 (100)	1 (25)	0	0	0
Controle-saudável					
Língua***	12 (85,7)	0	2 (14,3)	3 (21,4)	0
Mucosa jugal	9 (81,8)	0	1 (9,1)	1 (9,1)	0

<sup>\*</sup>Cultura exclusivamente positiva para Rhodotorula spp. em um paciente LPO e excluída do estudo.

<sup>\*\*</sup>Cultura positiva para duas espécies de Candida em um paciente não-LPO.

<sup>\*\*\*</sup>Cultura foi positiva para mais de uma espécie de Candida em dois pacientes do grupo controlesaudável.

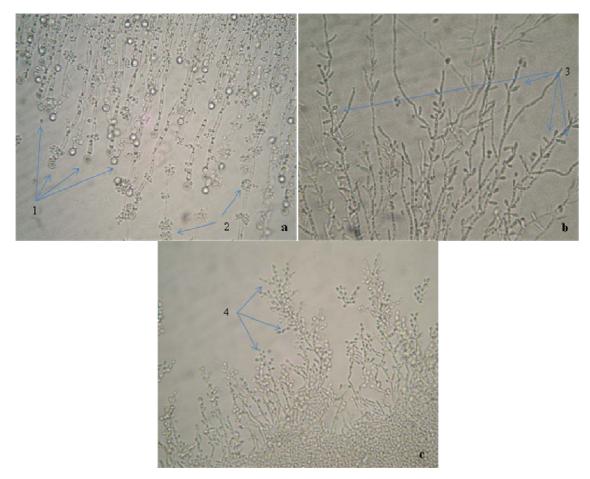


Figura 5.1 – Micromorfologia dos isolados (em agar fubá) da mucosa oral de pacientes LPO (400X):

- a) *C. albicans* Presença de clamidóconídios terminais globosos (1), de parede espessa. Blastosconidios ovóides ou globosos reunidos em forma de bola (2).
- b) *C. zeylanoides* pseudomicélio com blastoconídios fusiformes (3), muitas vezes, ligeiramente estreitos no local de inserção, distante do ápice.
- c) C. guilliermondii produção de pseudomicélio fino e ramificado, com blastoconídios (4) ovóides ou cilíndricos, curtos e em posição verticilada, nas constrições dos pseudomicélios e pseudohifas.

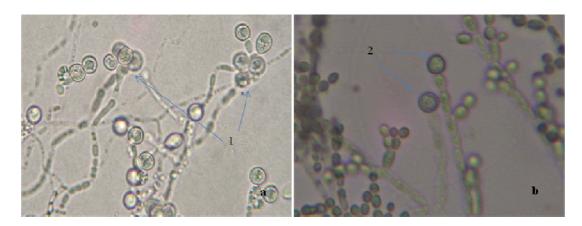


Figura 5.2 Micromorfologia de C. dubliniensis, isolado de mucosa oral de paciente grupo controle (600X):

- a) C. dubliniensis: em agar Fubá, (1) denso arranjo de clamidoconídios terminais,
- b) C. dubliniensis: em agar Staib, (2) presença de clamidoconídios terminais.

#### 6 DISCUSSÃO

Características demográficas do presente estudo mostraram que o LPO ocorreu predominantemente em indivíduos acima de 40 anos (média 50 anos) e do sexo feminino (proporção mulher/homem de 3.1:1), em concordância com o observado em estudos semelhantes (Eisen, 2002; Xue et al., 2005; Ingafou et al., 2006; Hirota et al., [2010]).

Hábitos de tabagismo e etilismo apresentaram distribuição semelhante entre os três grupos investigados (LPO, não-LPO e controle-saudável). Contudo o grupo não-LPO apresentou maior número de fumantes, podendo esta característica ser decorrente de que, neste grupo, havia pacientes com leucoplasia, uma lesão mais freqüentemente associada ao tabagismo.

Medicações sistêmicas foram também investigadas em pacientes com LPO, cuja importância está primeiramente associada à possível correlação entre o uso de medicamento e o desenvolvimento de lesões LPO, caracterizadas como *reações liquenóides a drogas*. Como a análise dessa associação não foi um dos objetivos deste estudo, foram então utilizados pra esta finalidade dados do estudo de Hirota et al. ([2010]) que, investigando em nosso ambulatório casuística de 110 pacientes com LPO, concluíram que o uso de medicação sistêmica não se apresenta como fator significante no aumento da incidência de lesões LPO.

Determinados tipos de medicação sistêmica podem também causar alteração do fluxo salivar e/ou de seus dos componentes, possibilitando o desenvolvimento de xerostomia (queixa de boca seca). Esta condição produz uma série de alterações nas funções orais, sobretudo com relação à queixa de boca seca (e suas implicações na qualidade de vida) e predisposição às infecções, principalmente de natureza fúngica (candidose).

Este estudo mostrou que xerostomia esteve presente (e com freqüência semelhante) nos três grupos investigados. Em nenhum dos grupos os fatores medicamentos ou distúrbios emocionais (ansiedade e depressão) foram, em termos estatísticos, significantemente associados ao desenvolvimento de xerostomia. No estudo de Coulqhoun; Ferguson (2004) xerostomia foi associada a lesões do LPO (em comparação a do grupo controle) com diferença estatisticamente significante. Embora esta relação não foi verificada no presente estudo, a condição xerostômica

fora mais associada aos grupos de pacientes com lesões orais (LPO e não-LPO: 41%) do que no grupo de indivíduos sem lesões orais (controle-saudável: 25%).

Alterações orais induzidas pela xerostomia – como sensação de boca seca, ardência oral, dificuldade na alimentação, entre outros, – podem exacerbar a sintomatologia das lesões LPO (Migliari, 2004), evidenciando então a importância de sua investigação em pacientes com LPO. A atenção à xerostomia também deve ser estendida a pacientes com outras lesões inflamatórias orais não-LPO bem como a pacientes sem lesões orais, como mostraram os resultados deste estudo.

Paralelamente à xerostomia, este estudo também investigou a colonização por *Candida* spp. Observou-se que o grupo controle-saudável apresentou maior taxa de prevalência de colonização por *Candida* spp. (53,5%) em relação aos outros grupos (29,7% no LPO e 26,9% no não-LPO); a diferença, porém, não foi estatisticamente significante. Resultados semelhantes aos do presente estudo foram observados por Lipperheide et al., (1996), que verificaram a colonização por *Candida* spp. em indivíduos saudáveis (sem lesões orais), com leucoplasia oral e com LPO, sem diferença estatisticamente significante entre os grupos. No estudo de Zeng et al, 2009, a colonização por *Candida* spp. foi maior no LPO do que no grupo controle, com diferença estatisticamente significante. Porém, esses autores realizaram a coleta das amostras por meio de enxágües orais, e não diretamente das lesões, o que pode ter ocasionado uma sobre-representação da colonização oral por *Candida* spp. em pacientes LPO.

A correlação entre colonização por *Candida* spp e xerostomia também foi investigada no presente estudo, e constatou-se que não houve interferência (estatisticamente significante) da xerostomia como fator predisponente à colonização por *Candida* spp. Deve-se salientar, no entanto, que o aumento da colonização por *Candida* spp. em relação à secreção salivar está mais diretamente associado com a redução do fluxo salivar (Torres et al., 2003;2007) e não especificamente com a queixa subjetiva de xerostomia (Atkinson et al., 2005). O presente estudo mostrou que a maioria dos pacientes (LPO e não-LPO) e indivíduos sem lesões orais (controle-saudável) com queixa de xerostomia não apresentava redução do fluxo salivar. Portanto, a colonização por *Candida* spp. em LPO e em lesões inflamatórias não-LPO deve se desenvolver da mesma forma que em indivíduos sem lesões orais, seguindo mecanismos associados a fatores locais e sistêmicos do hospedeiro e capacidade de adesão e virulência da levedura no microambiente oral.

Em relação às formas clínicas do LPO, a colonização por Candida spp. foi mais prevalente nas formas reticulares (20,7%) e atróficas (20,8%), em discordância dos resultados observados por Zeng et al. (2009), que constataram maior colonização de Candida spp. na forma erosiva do LPO. No estudo desses autores o número de pacientes com lesões erosivas (140 casos) foi praticamente semelhante ao de lesões não-erosivas (160 casos). Em nosso estudo, apenas 6 pacientes tiveram a forma erosiva. Essa diferença no número de pacientes com lesões erosivas provavelmente explica a diferença dos resultados de colonização nas formas clínicas do LPO. Para Zeng et al. (2009), a presença de Candida, principalmente a C. albicans, pode contribuir no desenvolvimento e progressão do LPO, especialmente na forma erosiva. Porém, em relação a esse último aspecto é mais coerente concordar com outros estudos a respeito do mecanismo etiopatogênico do LPO, que associam o desenvolvimento das lesões erosivas à diminuição da espessura do epitélio e maior ação apoptótica dos linfócitos CD8+ sobre membrana basal e células da camada basal em relação às outras formas clínicas (Scully et al, 1998; Sugerman et al., 2002b).

Este estudo também constatou que Candida albicans foi a espécie mais prevalente dos isolados da cavidade oral tanto nos indivíduos sem lesão oral (grupo controle-saudável) quanto nos pacientes com lesão oral (grupos LPO e não-LPO). Espécies não-albicans foram identificadas, tais como C. guilliermondii, encontrada em isolados de pacientes do grupo LPO e do grupo controle-saudável, e C. glabrata encontrada no grupo não-LPO. Espécie relativamente rara, C. zelanoydes, também foi encontrada em lesão LPO. Somente no grupo controle-saudável, e em três indivíduos, foi presuntivamente identificada C. dubliniensis. A identificação de espécie C. dubliniensis constitui achado pouco comum, dado que esta espécie é mais encontrada em pacientes imunossuprimidos (Campanha et al., 2002). A este respeito, ou seja, identificação de C. dubliniensis em indivíduos imunocompetentes, deve-se salientar os resultados do estudo de Montour et al. (2003), no qual *C. dubliniensis* foi isolada e identificada em população aborígene do Canadá (em 1,1% das amostras coletadas), sugerindo que esta levedura possa estar presente na microbiota oral endógena.

Os resultados do presente estudo mostraram que embora não tenha sido verificado diferença estatisticamente significante entre os grupos estudados quanto à colonização por *Candida* spp., foi observado maior frequência de colonização por

Candida spp. em pacientes sem lesões orais (53%) comparado com a do grupo com lesões orais (28,6%), sugerindo que lesões inflamatórias ou hiperqueratóticas não são fatores de predisposição à colonização por Candida spp. A presença de fungos nesses indivíduos (com ou sem lesões orais) implica, primeiramente, que são mais suscetíveis à transição do comensalismo ao parasitismo (Oliveira et al., 2007), podendo chegar a um desenvolvimento grave da infecção, dependendo do estado de imunossupressão do hospedeiro; e, secundariamente, à malignização embora esta possibilidade não encontre ainda nitidamente a comprovação que a Candida exerça papel na carcinogênese oral.

Xerostomia é uma condição que afeta entre 17% a 29% da população em geral acima de 60 anos de idade (Guggenheimmer; Moore, 2003), e pode coexistir com outras doenças orais. Neste presente estudo, 91 indivíduos (compostos por pacientes com lesões orais e sem lesões orais) foram examinados e desses 33% (aproximadamente) tinham queixa de xerostomia, mostrando que há percentual elevado de queixa de xerostomia em nossa população. Sua investigação e o controle adequado na clínica estomatológica são necessários, com o objetivo de promover o bem-estar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## **7 CONCLUSÕES**

- 1. Colonização por *Candida* spp. e presença de xerostomia foram observadas com freqüência semelhante nos grupos LPO, não-LPO e controle-saudável.
- 2. Presença de *Candida* spp. foi percentualmente maior no grupo controle-saudável (53%) que no grupo com lesões orais (28,6%).
- 3. Xerostomia foi percentualmente maior no grupo de lesões orais (41%) que no grupo controle-saudável (25%).
- 4. Formas clínicas do LPO não influenciam na colonização por Candida spp.
- 5 Candida albicans foi a espécie mais frequentemente identificada nos três grupos.

## REFERÊNCIAS1

Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103 (Suppl 1):S25.e1-S25.e12.

Alves SH, Milan EP, Sant'Ana PL, Oliveira LO, Santurio JM, Colombo AL. Hypertonic sabouraud broth as a simple and powerful test for *Candida dubliniensis* screening. Diagn Microbiol Infect Dis 2002;43(1):85-6.

Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. Dent Clin North Am 2005;49(2):309–26.

Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. Oral Dis 1998;4(1):2631.

Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. J Dent Rest 2000;79(9):1652-8.

Campanha NH, Neppelenbroek KH, Spolidorio DMP, Spolidorio LC, Pavarina AC. Phenotypic methods and commercial systems for the discrimination between C. albicans and C. dubliniensis. Oral Dis 2005;11(6):392–98

Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. Oral Dis 1999;5(3):196-205.

Carrozo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. Minerva Stomatol 2009;58(10):519-37.

Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G. et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. Oral Dis 2009;15 (3):235–43

Cassolato SF; Turnbull RS. Xerostomia: Clinical Aspects and Treatment. Gerodontology 2003;20(2):64-77

1

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.

Colquhoun AN, Fergunson MN. An association between oral lichen planus and a persistently dry mouth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98(1):60-8.

Davies A, Brailsford S, Beighton D. Oral candidosis in patients with advanced cancer. Oral Oncol 2006; 42(7):698-702.

Drumond JR, Newton JP, Abel RW. Tomographic measurements of age changes in the human parotid gland. Gerodontology 1995 12(1):26-30.

Dwivedi PP, Mallya S; Dongari-Bagtzoglou A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans* promoted oral epithelial dysplasia. Med Mycol 2009; 47(2):157–167.

Eisen D. The evauation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88(4):431-6.

Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 2002;46(2):207-1

Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. Dermatol Clin. 2003;21(1):79-89.

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

Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: Progress in understanding its malignant potential and implication for clinical management. Oral Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod 2003;96(1):32-7.

Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. Clin Dermatol 200;18(5):553-62.

Farhi D; Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. Clinics in Dermatology 2010;28(1):100-8.

Field EA, Field JK, Martin MV. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? Med Mycol 1989;27(5):277-94.

Field EA, Longman LP, Bucknall RS, Kaye B, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. Br J Oral Maxillofacial Surg 1997;35(2):96-103.

Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Brocoletti R, Carbone M, Pagano M et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an italian population. Oral Oncol 2004;40(1):77-83.

Gorsky M, Raviv M, Moskona D, Laufer M, Bodner L. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;82(6):644-9.

Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc 2003;14(1):61-9.

Hatchuel DA, Peters E, Lemmer J, Hille JJ, McGraw WT. Candidal infection in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70(2):48-54.

Hietanen J, Paasonen M-R, Kuhlefelt M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. Oral Oncol 1999;35(3):278-82.

Hirota SK, Moreno RA, Santos CHR, Seo J, Migliari DA. Analysis of a possible association between oral lichen planus and drug intake. A controlled study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [2010]. No prelo

Holmstrup P, Dabblesteen E. The frequency of Candida in oral lichen planus. Scand J Dent Res 1974; 82 (8):584-87.

Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. J Oral Pathol 1988; 17(5):219-25.

Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of clinical fungi. 2 ed Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures, 2000.

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

Kleinegger C, Lockhart SR, Vargas K, Soll DR. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. J Clin Microbiol1996;34(9): 2246–54.

Krogh P, Hald B, Holmstrup P. Possible mycological etiology of oral mucosal cancer: catalytic potential of infecting *Candida albicans* and other yeast in production of N-nitrosobenzylmethylamine. Carcinogenesis 1987a;8(10):1543-8.

Krogh P, Holmstrup P, Thorn JJ, Vedtofte P, Pindborg JJ. Yeast species and biotypes associated with oral leukoplakia and lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987b;63(1):48-54.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins Vacari EM, Melo NT. Tratado de micologia médica. 9 ed São Paulo : Sarvier, 2002.

Lipperheide V, Quindós G, Jimenéz Y, Pontón J, Bagán-Sebastián JV, Aguirre JM. Candida biotypes in patients with oral leukoplakia and lichen planus. Mycopathologia 1996;134(2):75-82.

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

Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005b;100(2):164-78.

Lo Muzio L, Mignona MD, Favia G; Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association betweenoral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. Oral Oncol 1998;34(4):239-46.

Lundström IMC, Anneroth GB, Holmberg K. Candida in patients with oral lichen planus. Int J Oral Surg 1984;13(3):226-28.

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

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

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

McCullough M, Jabera M., Barrett AW, Baina L, Speight PM, Porter SR. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. Oral Oncol 2002;38(4):391-3.

Meurman J H; Uittamo J. Oral micro-organisms in the etiology of cancer Acta Odont Scand 2008;66(6): 321-6.

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

Mignona MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. Eur J Surg Oncol 2007;33(3): 383-89.

Mignona MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. Oral Oncol 2001;37(3):262-67

Montour L, Tey R, Xu J. Isolation of Candida dubliniensis in an aboriginal community in Ontario, Canadá. J Clin Microbiol 2003;41(7): 3423-26.

Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN. The microflora associated with human oral carcinomas. Oral Oncol 1998;34(4):304-8.

Oflatharta C, Flint SR, Toner M, Butler D, Mabruk MJ. Investigation into a possible association between oral lichen planus, the human herpes viruses, and the human papillomaviruses. Mol Diagn 2003;7(2):73-83.

Oliveira MAM, Carvalho LP, Gomes MS, Bacellar O, Barros TF, Carvalho EM. Microbiological and immunological features of oral candidiasis. Microbiol Immunol 2007;51(8):713-19.

Pincus DH, Coleman DC, Pruitt WR. Rapid identification of Candida dubliniensis with commercial yeast identification systems. J Clin Microbiol 1999;37(11):3533-39.

Pinjon E, Sullivan D, Salkin I, Shanley D, Coleman D. Simple, Inexpensive, Reliable Method for Differentiation of *Candida dubliniensis* from *Candida albicans*. J Clin Microbiol 1998;36(7):2093-95.

Porter S, Scully C, Hegarty A. An update of the etiology and management of xerostomia. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod 2004;97(1):28-46.

Rajentheran R, Mclean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. Eur J Surg Oncol 1999;25(5):520-3.

Ramon C, Bagan JV, Milian MA, Jimenez Y, Lloria E. Quantitative analysis of saliva in patients with oral lichen planus: a study of 100 cases. Med Oral 2000;5 (3):187-92.

Rayman S, Dincer E, Almas Khalid. Xerostomia: diagnosis and management in dental practice. N Y State Dent J 2010;76(2):24-7.

Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(1): 47-62

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

Staib P, Morschhäuser J. Chlamydospore formation on Staib agar as a species-specific characteristic of Candida dubliniensis. Mycoses 1999;42(9-10):521-24.

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

Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. Br J Oral Maxillofac Surg 2007;46(1):15-21.

Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. Am J Dent 1997;33(6):263-69.

Sitheeque MAM, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis / candidiasis (candidal leukoplakia). Crit Rev Oral Biol Med 2003;14(4):253-67.

Shizimu C, Kuriyama T, Williams DW, Karsawa T, Inoue K, Nakagawa K et al. Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. Oral Surg Oral MedOral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105(4):445-51

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

Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. Aust Dent J 2002a;47(4):290-7.

Sugerman PB, Savage NW, Zhou X, Walsh LJ, Zhao ZZ, Khan A, Seymour GL. The pathogenesis of oral lichen planus 2002b;13(4):350-65.

Suh K.-I, Lee J.-W, Chung J.-Y, Kim Y.-K, Kho H.-S. Relationship between salivary flow rate and clinical symptoms and behaviours in patients with dry mouth. J Oral Rehabil 2007;34(10):739-44.

Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Silva EB, Magalhaes FA, Uzeda M *et al.* Clinical aspects of *Candida* species carriage in saliva of xerotomic subjects. Med Mycol. 2003;41(5):411-5.

Torres SR, Peixoto CB, Caldas DM, Akiti T, Barreiros MGC, Uzeda M et al. A prospective randomized trial to reduce oral *Candida* spp. colonization in patients with hyposalivation. Braz Oral Res 2007;21(2):182-7.

Tschoppe P, Wolgin M, Pischon N, Kielbassa AM. Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. Quintessence Int 2010;41(4):321-33.

van der Meij EH, Mast 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 Oncol 2007;43(8):742-48.

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

van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications: A prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003b;32(9):507-12.

van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14(7):310-4.

Vitali C, Bombrdieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993;36(3):340-7.

von Bültzingslöwen 1, SollecitoTP, Fox PG, et al. Salivary dysfunction associated witb systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;103(suppl 1):S57 e1-s57.e15.

Vuckovic N, Bokor-Bratic M, Vuckovic D, Picuric I. Presence of Candida albicans in potentially malignant oral mucosal lesions. Arch Oncol 2004;12(1):51-4.

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

Zeng X, Hou X, Wang Z, Jiang L, Xiong C, Zhou M et al. Carriage rate and virulence attributes of oral Candida albicans isolates with oral lichen planus: a study in a ethnic Chinese cohort. Mycoses 2009; 52(2):161-5

Zussman E, Yarin AL, Nagler RM. Age- and flowdependency of salivar viscoelasticity. J Dent Res 2007; 86 (3): 28-5.



Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia Comitê de Ética em Pesquisa

#### PARECER DE APROVAÇÃO FR -184384 Protocolo 109/2008

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa APROVOU o protocolo de pesquisa "Prevalência de Candida spp e xerostomia em pacientes com líquen plano oral (LPO): Um estudo grupo-controle", de responsabilidade da Pesquisadora Gabriela Artico sob orientação do(a) Prof(a). Doutor(a). Dante Antonio Migliari.

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

São Paulo, 10 de junho de 2008.

Prof. Dr. João Gualberto de Cerqueira Luz Coordenador do CEP-FOUSP ANEXO B — Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da USP



## **APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/09/2009, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 0869/09, intitulado: "PREVALÊNCIA DE CANDIDA SPP E XEROSTOMIA EM PACIENTES COM LÍQUEN PLANO ORAL. UM ESTUDO GRUPO-CONTROLE." apresentado pelo Departamento de DERMATOLOGIA.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ricardo Romiti Pesquisador (a) Executante: Gabriela Artico

CAPPesq, 03 de Setembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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

#### Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes LPO e não-LPO

Título da pesquisa: "Prevalência de Candida spp e de xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle."

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

Nome:				
Identidade nº.:				
Data de Nascimento:	/	/	Sexo:()M()F	
Endereço:				
Bairro:	Cidade:		CEP:	
Telefones:				

#### 2. Informações sobre a pesquisa científica:

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

#### 2.1. Objetivos da pesquisa

Nós queremos saber que tipo de lesão o Sr (a) possui e tratá-la e saber também se em suas lesões existe um tipo de fungo e se houver este fungo, pode ser eliminado com o tratamento. Também queremos saber se o Sr (a) tem quantidade de saliva normal porque isto também pode favorecer a presença do fungo.

#### 2.2 Justificativa

Nós queremos saber se existe este fungo, porque ele pode causar desconforto (coceira na boca) ou mesmo agravar a lesão que o Sr. (a) já tem.

#### 2.3. O que será realizado no paciente

O Sr (a) será examinado para sabermos exatamente o tipo de problema que apresenta. Para confirmar o diagnóstico do Sr(a), será necessário a realização de uma biópsia. Antes disso, serão realizados dois procedimentos:

Procedimento 1: com instrumento apropriado (pequena escova de cerdas macias) coleta de material nas lesões que o Sr (a) apresenta. O instrumental utilizado para coleta, não traz nenhum risco à saúde ou desconforto. Esta coleta consiste em esfregar o instrumental cinco (5) a oito (8) vezes sob sua lesão e em sua língua. A amostra coletada será processada em laboratório especializado. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

**Procedimento 2:** Para coletar a saliva, o Sr.(a) ficará sentado(a) em uma cadeira com a cabeça levemente inclinada para frente e com lábios ligeiramente abertos deverá cuspir a saliva dentro do recipiente por 15 minutos. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

Além disso, serão coletadas informações sobre seu estado de saúde geral, uso de remédios, problemas emocionais, história familiar de doenças, hábitos nocivos (cigarro e álcool) e padrão alimentar.

#### 2.4 Riscos e danos decorrentes da pesquisa

A participação do Sr (a) nesta pesquisa não lhe trará nenhum risco ou dano, pois serão coletadas informações clínicas e realizadas coletas de amostras com materiais apropriados.

#### 2.5. Benefícios ao paciente

O benefício que o Sr.(a) terá é o esclarecimento de suas lesões e o tratamento para elas; também se tiver a presença de fungo terá o tratamento para eliminar este fungo; e se tiver diminuição da quantidade de saliva iremos orientá-lo a melhor forma para resolver este problema.

#### 2.6. Garantias aos pacientes

Como participante desta pesquisa, o Sr(a) terá acesso aos resultados dos exames realizados. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo sua identidade sempre preservada. Está assegurada a liberdade do(a) Sr(a) de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar da pesquisa, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo. Caso seja necessário, o contato com os pesquisadores

responsáveis poderá ser feito pelo telefone: **Dr. Dante Antonio Migliari** - (11) 30917883 ou **Dra. Gabriela Artico -** (11) 75148019.

#### 3. Autorização

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

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

São Paulo,	de	de
Nome do Pacie	ente	
Assinatura do F	Paciente	

ANEXO D — Termo de consentimento livre e esclarecido utilizado para indivíduos do grupo controlesaudável

## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE ODONTOLOGIA DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA DISCIPLINA DE ESTOMATOLOGIA CLÍNICA

#### Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: "Prevalência de Candida spp e de xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle."

<ol><li>Dados de identifica</li></ol>	ação do sujeito	da pesq	uisa ou responsável lega	:
Nome:				
Identidade nº:				_
Data de Nascimento: _	/	/	Sexo:()M()F	
Endereço:				
Bairro:	Cidade:		CEP:	
Telefones:				

#### 3. Informações sobre a pesquisa científica:

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

#### 2.2. Objetivos da pesquisa

Verificar se pessoas saudáveis possuem um tipo de fungo que se chama *Candida* e que se o Sr. (a) o tiver não deverá se preocupar, uma vez que, este fungo, está adaptado ao organismo do ser humano. Também queremos saber se o Sr (a) tem quantidade de saliva normal porque isto também pode favorecer a presença do fungo.

#### 2.2. Justificativa

Nós queremos saber se existe este fungo, porque se ele estiver em grande quantidade poderá causar desconforto (coceira na boca).

#### 2.3. O que será realizado no paciente

O Sr (a) será examinado para sabermos exatamente o tipo de problema que apresenta e será encaminhado para clínica especializada, porém, antes disso, serão realizados dois procedimentos:

Procedimento 1: com instrumento apropriado (pequena escova de cerdas macias), que não trará nenhum risco à saúde ou desconforto, será realizada a coleta que consiste em passar o instrumento cinco (5) a oito (8) vezes nas bochechas e na língua. A amostra coletada será processada em laboratório especializado. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

**Procedimento 2:** Para a coleta da saliva, o Sr. (a) ficará sentado(a) em uma cadeira com a cabeça levemente inclinada para frente e com lábios ligeiramente abertos deverá cuspir a saliva dentro do recipiente por 15 minutos. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

Além disso, serão coletadas informações sobre seu estado de saúde geral, uso de remédios, problemas emocionais, história familiar de doenças, hábitos nocivos (cigarro e álcool) e padrão alimentar.

#### 2.5. Riscos e danos decorrentes da pesquisa

A participação do Sr (a) nesta pesquisa não lhe trará nenhum risco ou dano, pois serão coletadas informações clínicas e realizadas coletas de amostras com materiais apropriados.

#### 2.6. Benefícios ao paciente

O benefício que o Sr.(a) terá é que se tiver a presença de fungo terá o tratamento para eliminar este fungo; e se tiver diminuição da quantidade de saliva iremos orientá-lo a melhor forma para resolver este problema.

#### 2.7. Garantias aos pacientes

Como participante desta pesquisa, o Sr(a) terá acesso aos resultados dos exames realizados. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo sua identidade sempre preservada. Está assegurada a liberdade do(a) Sr(a) de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar da pesquisa, sem que isto lhe traga

qualquer prejuízo. Caso seja necessário, o contato com os pesquisadores responsáveis poderá ser feito pelo telefone: **Dr. Dante Antonio Migliari** - (11) 30917883 ou **Dra. Gabriela Artico -** (11) 75148019.

#### 3. Autorização

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

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

São Paulo,	_ de	_de	·
Nome do Paciente	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	 	
Assinatura do Pac	iente	 	

ANEXO E — Termo de consentimento livre e esclarecido da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

	<del> </del>		
DADOS DE IDENTIFIC	AÇÃO DO SUJ	EITO DA PESQ	UISA OU RESPONSÁVEL LEGAL
1. NOME: .:			
DOCUMENTO DE IDENTIDADE	E Nº :	SEX	O:M
DATA NASCIMENTO:/	/		
ENDEREÇO			N°APTO
BAIRRO:		CIDA	ADE
CEP:	TELEFONE:	DDD ()	
NATUREZA (grau de parente			
DOCUMENTO DE IDENTIDAD	)E :	SEXO	): M □ F □
DATA NASCIMENTO.:/			
			N°APTO:
	DADOS S	SOBRE A PESQ	
<ol> <li>TITULO DO PROTOCOLO D pacientes com líquen plano o PESQUISADOR:.Prof.Dr.Ricardo</li> </ol>	oral. Um estudo		e <i>Candida</i> spp e de xerostomia em e."
CARGO/FUNÇÃO: .Professor De	outor INSCRIÇÃO	CONSELHO RE	GIONAL N°75298
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisa	ão de Dermatologi	a	
<b>3</b> . AVALIAÇÃO DO RISCO DA PE	SQUISA:		
RISCO MÍNIMO	х□	RISCO MÉDIO	
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR	

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : ..1 ano (Set/2009-Ago/2010)

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### 1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa saber se existe um tipo de fungo (germe) sobre sua lesão da boca.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Nós iremos realizar procedimentos simples e não invasivos, não necessitando de anestesia e incisões:

**Procedimento 1**: com instrumento apropriado (pequena escova de cerdas macias) coleta de material nas lesões que o Sr (a) apresenta. O instrumental utilizado para coleta, não **traz nenhum risco à saúde ou desconforto**. Esta coleta consiste em esfregar o instrumental de cinco (5) a oito (8) vezes sobre a lesão e sobre a língua. A amostra coletada será processada em laboratório especializado. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

**Procedimento 2:** Para coletar a saliva, o Sr.(a) ficará sentado(a) em uma cadeira com a cabeça levemente inclinada para frente e com lábios ligeiramente abertos deverá cuspir a saliva dentro do recipiente por 15 minutos. O resultado será comunicado e se necessário receberá tratamento adequado e acompanhamento.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

Inicialmente iremos examinar sua condição bucal, se existir lesão o Sr. (a) será informado e serão esclarecidas suas dúvidas quanto a lesão e só então serão realizados os procedimentos acima descritos.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

A participação do Sr (a) nesta pesquisa não lhe trará nenhum risco ou dano à saúde ou desconforto, pois as coletas de amostras serão realizadas com materiais apropriados e como já foi explicado, nenhum procedimento invasivo será realizado (anestesia ou incisões).

#### 5 – Benefícios para o participante:

O benefício que o Sr.(a) terá é o esclarecimento de suas lesões e o tratamento para elas; também se tiver a presença de fungo terá o tratamento para eliminar este fungo; e se tiver diminuição da quantidade de saliva iremos orientá-lo a melhor forma para resolver este problema.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: Queremos esclarecer ao Sr. (a) que de acordo com o que pretendemos realizar não há procedimentos alternativos pra serem realizados.

#### 7 – Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Além de ter acesso aos resultados dos exames realizados. O principal investigador é o Dr.Ricardo Romiti que pode ser encontrado no endereço PAM-HCFMUSP-Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 182-5 andar-Bloco 2B Telefone(s): 3069-6050 Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5° andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: <a href="mailto:cappesq@hcnet.usp.br">cappesq@hcnet.usp.br</a>

- 8 É garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 8 É garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

#### 9 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros profissionais e poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo sua identidade sempre preservada.

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

O Sr (a) terá acesso aos resultados dos exames realizados e, se for de seu interesse poderemos fornecer o resultado completo deste estudo.

#### 11 – Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Nós reforçamos que utilizaremos os dados e material coletado, tão somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. "Prevalência de Candida spp e de xerostomia em pacientes com líquen plano oral. Um estudo grupo-controle."

Eu discuti com o Dr. Ricardo Romiti sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Assinatura do paciente/representante legal Data / / Data / / Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual. (Somente para o responsável do projeto) Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

 $\square$ Duro  $\square$ D  $\square$ E

## Grupo de Estudos da Disciplina de Semiologia - FOUSP Protocolo Clínico de Líquen Plano Oral Protocolo N°......Data de entrada \_\_\_\_\_\_Registro.....Semio..... nascimento:\_\_\_/\_\_\_Profissão..... Telefones..... Anamnese Sintomatologia Oral: Não ☐ Dor ☐ Ardência ☐ Desconforto ☐ Dific Aliment ☐ Duração: \_\_\_\_ dias \_\_\_\_ meses \_\_\_\_ anos Indeterminada Exame de rotina Características Clínicas 1.Lesões em mucosa oral: □Sim □Não (1) Reticular (2) Erosivo (3) Atrófico (4) Placa (5) Outros\_\_\_\_ a) $\square$ **M. jugal** $\square$ Unilateral $\square$ D\_\_\_ $\square$ E\_\_\_ $\square$ Bilateral $\square$ D\_\_\_ $\square$ E\_\_\_ $\square$ Dorso\_ $\square$ D\_\_\_ $\square$ E\_\_\_ b) 🗆 **Língua** Borda D\_ DE\_ $\Box$ Ventre $\Box$ D\_\_\_ $\Box$ E\_\_\_ Superior\_\_\_ ☐Mucosa ☐Semimucosa e) 🗌 Lábio ☐Inferior\_\_\_\_ c) $\square$ Assoalho $\square$ D\_\_\_ $\square$ E\_\_\_\_ f) Gengiva (dentes) d) $\square$ Palato $\square$ Mole $\square$ D\_\_\_\_ $\square$ E\_\_\_\_

i)  $\square$ Outras

## Sintomatologia Oral Sintoma associado diretamente à lesão: Sim□ Não□ Em caso negativo indicar o local do sintoma\_\_\_\_\_ Causas: alimentos $\square$ emocional $\square$ indeterminada $\square$ outros $\square$ 2. Lesões de LP, atuais ou pregressas, em outras superfícies: Não Sim Duração a) Mucosa genital: Não Sim: Localização \_\_\_\_\_\_tipo/cor \_\_\_\_\_ b) Unhas: Não Sim: Localização \_\_\_\_\_\_tipo/cor \_\_\_\_\_ c) Pele: Não Sim: Localização \_\_\_\_\_tipo/cor \_\_\_\_ d) Couro cabeludo: Não Sim: Localização \_\_\_\_\_tipo/cor \_\_\_\_\_ Sintomas: Pruriginosa ☐ Ardência ☐ Outros ☐ História Médica/ Data do Diagnóstico ☐ diabetes mellitus Tipo I ☐ Tipo II ☐ \_\_\_\_\_ outras endocrinopatias \_\_\_\_\_ hipertensão arterial $\square$ hepatopatia viral $\mathbf{A} \square \mathbf{B} \square \mathbf{C} \square$ Outro tipo $\square$ ☐ doença hematológica \_\_\_\_\_ doença auto-imune ☐ transfusão ☐ cirurgia \_\_\_\_\_ ☐ história de alergia \_\_\_\_\_ Estado psicológico / emocional \* Ansiedade: Tem atualmente ? ☐ sim ☐ não ☐ não sabe Já teve ? □ sim □ não □ não sabe Sintomas cessaram há \_\_\_\_\_ Fatores desencadeantes: Tempo: \_\_\_\_\_\_ / Freqüência: \_\_\_\_\_ / início: \_\_/\_\_ / término: \_\_/\_\_ / \* Depressão? Tem atualmente ? □ sim □ não □ não sabe Já teve ? □ sim □ não □ não sabe Sintomas cessaram há \_\_\_\_\_\_ Fatores desencadeantes: Tempo: \_\_\_\_\_\_/ Freqüência: \_\_\_\_\_/ início: \_/\_\_/\_ / término: \_\_/\_\_/\_ Faz □ ou fez □ psicoterapia? Tempo: \_\_\_\_\_/ início:\_\_/\_\_/ / término: \_\_/\_\_/\_ Freqüência: \_\_\_\_\_ Sentiu melhora? ☐ sim ☐ não \* Faz $\square$ ou fez $\square$ algum tratamento alternativo? Quais?

	Medicação sistêmica	a/Início e	tempo de	uso
N. 1. ~	N. T.	T / •	<b>T</b>	I DO gurgin entes (A) ou
Medicação	Nomes dos medicamentos / Posologia	Início	Tempo de uso	LPO surgiu antes (A) ou depois (D) do uso do medicamento?
□ antidiabéticos				
□ ansiolíticos				
□ antidepressivos				
□ anti-hipertensivos				
□ antiinflamatórios				
não-esteroidais				
□ antibióticos				
□ diuréticos				
□ reposição hormonal				
□ outros				
☐ medicação tópica				
□ Nenhuma				
OBS:				
	Históri	a Familia	ır	

Hábitos nocivos			
1) Tabagismo: Fuma atualmente? Não Sim Já fumou? Não Sim Quando parou? Tipo: quantidade/dia: tempo de uso			
2) Etilista: Bebe atualmente? Não Sim Já bebeu? Não Sim Quando parou? Tipo: quantidade/dia: tempo de uso:			
Hábitos alimentares			
Alimentação: Dieta balanceada Evita certos alimentos Intolerância  * Ingere: Arroz Feijão Verduras Legumes Frutas carne vermelha carne branca peixe massas doces conservas e enlatados  * Alimentos mais consumidos:			
Exames Citológico e Histopatológico			
1. Citologia Esfoliativa Data//  1) Reticular (2) Erosivo (3) Atrófico (4) Placa (5) Outros			
a) $\square$ <b>M. jugal</b> $\square$ Unilateral $\square$ D $\square$ E $\square$ Bilateral $\square$ D $\square$ E			
Dorso_□D□E b) □ Língua □Borda □D□E □Ventre □D□E			
e)			
c) Assoalho D E f) Gengiva (dentes)			
d)			
Cultura:			

2. Azul de	Toluidina: Da	ata//	/				
	☐ Corada: Fr	aca□ Mode	erada Intensa				
<b>3. Biópsia</b> Local:			Γ	Data//	AP:	_	
2)Hiperque	ratose: Não□	Sim□ Orto	□ Para□				
3)Atrofia: N	Não□ Sim□						
1)Acantose	: Não□ Sim□						
5)Espongio	se: Não□ Sim	ı					
5)Exocitose	e: Não□ Sim□	]					
)Corpos de	e Civatte: Não	$\square$ Sim $\square$					
_	ção Hidrópica		m□ Toda Exten	são□ Parcial/Foc	al□		
9)Infiltrado	Inflamatório I	_infocitário[	☐ Mononuclear	☐ Discreto☐ Mo	derado	☐ Intense	$_{\mathbf{o}}\Box$
crônico□							
			nmes Complem				
Data	AST	ALT	CGT	unções Hepáticas BD	ВТ	FA	1
Data	ASI	ALI	CGI	ВБ	DI	IA	-
Valores Referência							
Avaliaçãoh	epática:						_
D. A.	TT		Outro			TOTT	
Data	Hemogra Comple		Glicemia	Colesterol		TSH	
	•						
Valores Referência							
Diagnóstico	):						
			Fatores Loca	is			
2) Desdenta	Bucal: Boa☐ I ado: arcada sup ções metálicas	perior: Total		ada inferior: Total	☐ Parc	 ial□ 	

4) Lesão em contato com Amálgama: Não Sim				
5) Lesão sugestiva de reação liquenóide de contato: Não Sim				
6) Teste de sensibilidade cutânea ao amálgama: Não□ Sim□: Positivo□ Negativo□ 7) Substituição de próteses/restaurações				
Xerostomia e Xeroftalmia				
Intra-oral:				
1. Sente sede com freqüência? Não $\square$ Sim $\square$ Sempre $\square$ Às vezes $\square$ Períodos: Manhã $\square$ Tarde $\square$				
Noite $\Box$				
2.Acorda à noite para beber água? Não□ Sim□				
3. Necessidade de manter a boca úmida? Não $\square$ Sim $\square$				
4. Sensação de boca seca? Não $□$ Sim $□$				
5.Dificuldade de mastigação? Não□ Sim□				
6. Dificuldade em ingerir alimentos secos? Não ☐ Sim ☐ Extra-oral:				
1.Redução secreção lacrimal? Não $\square$ Sim $\square$				
2. Sensação de aspereza nos olhos? Não $\square$ Sim $\square$				
Avaliação sintomas:				
Fluxo Salivar				
Saliva total não-estimulada: ml/min Data//				
Saliva total não-estimulada: ml/min Data//  Diagnóstico: Xerostômico□ Sugestivo de xerostomia□ Não-xerostômico□				
Sugestivo de Aerostoffia — Nao-Aerostoffico				
<b>Tratamento Inicial</b> / <b>Fotos</b> Sim □ Não □				
1.Conduta				
Controle Clínico□ Medicação Tópica□ Medicação Sistêmica□ Substituição de				
Restaurações Outra				
Medicação Sistêmica: Corticóide□ Colchicina□ Outro□ Medicação Tópica:				
1. Corticóides - Pomada $\square$ Elixir $\square$ Spray $\square$				
2. Ácido retinóico□				
3. Tetraciclina $\square$				
4. Substituto salivar□				
5.Outro				
Medicação Intralesional: Corticóide $\square$ Outro $\square$				
2.Nome/Esquema terapêutico				
3. Antifúngico: Sim Não				

4. Avaliação do Paciente:
<ul><li>a) Saúde geral:</li><li>b) Qualidade de vida:1. hábitos alimentares, 2. sociais, 3. emocionais (relação à lesão oral),</li></ul>
4. afetivos
5.Avaliação geral:
VAS 0 10
Seguimento Clínico (/) Início do tratamento://
1. Avaliação do tratamento:
a) Sintomas (Utilizar VAS): Melhora Total Parcial Inalterado Sem sintomas desde início
b) Resolução das Lesões: Completa Parcial $(25\% \square 50\% \square 75\% \square)$ Inalterada
Piorada
c) Aspecto presente: 1.Reticular 2.Erosivo 3.Atrófico 4.Placa 5.Outros c.1) \( \text{M. jugal} \( \text{Unilateral} \( \text{D} \) \( \text{E} \) \( \text{Bilateral} \( \text{D} \) \( \text{E} \)
□Dorso □Superior  c.2) □ Língua □Borda □D □E □ e) □ Lábio □Mucosa □Semimucosa □Ventre □D □E □Inferior
c.3)   Assoalho   D   E   f)   Gengiva (dentes)
c.4)
2. Esquema Terapêutico LPO em Uso:
3. Conduta:
Controle Clínico Medicação Tópica Medicação Sistêmica Substituição de
Restaurações Outra
Medicação Sistêmica: Corticóide□ Colchicina□ Outro□
Medicação Tópica:
1. Corticóides - Pomada $\square$ Elixir $\square$ Spray $\square$
2. Ácido retinóico□
3. Tetraciclina $\square$
4. Substituto salivar□
5.Outro
Medicação Intralesional: Corticóide ☐ Outro ☐  4. Prescrição:
5. Antifúngico: Sim Não

ências durante o tra	tamento: Não□ Doença□ Cirurgia□ Outros□
	e se diferente da inicial). Especificar início/dosagem/ tempo
ıça	
ção para outras finalio	dades $\square$
1	isolicitação)limentares, 2. sociais, 3. emocionais (relação à lesão oral),
geral:	
0	10
	o do paciente: al: o não-LPO (somente nça ção para outras finalio omplementares (nova de vida:1. hábitos al

Protocolo Clínico de Pacientes com lesões não- LPO e indivíduos controle-saudável
Protocolo N°Data de entrada//RegistroSemio
Nome
Data de nascimento:/ Profissão  Telefones
História Médica/ Data do Diagnóstico
$\square$ diabetes mellitus Tipo I $\square$ Tipo II $\square$
utras endocrinopatias
☐ hipertensão arterial
$\square$ hepatopatia viral $\mathbf{A}$ $\square$ $\mathbf{B}$ $\square$ $\mathbf{C}$ $\square$ Outro tipo $\square$
☐ doença hematológica
☐ doença auto-imune
□ transfusão
□ cirurgia
☐ história de alergia
outras
$\square$ ndn
Estado psicológico / emocional
* Ansiedade:
Tem atualmente ? □ sim □ não □ não sabe
Já teve ? □ sim □ não □ não sabe Sintomas cessaram há  Fatores desencadeantes:
Tempo:/ Frequência:
* Depressão? Tem atualmente ? □ sim □ não □ não sabe
Já teve ? □ sim □ não □ não sabe Sintomas cessaram há
Fatores desencadeantes:
Tempo:/ Frequência:
* Faz $\square$ ou fez $\square$ psicoterapia? Tempo:/ início:// / término:// /
Freqüência: Sentiu melhora? □ sim □ não
* Faz $\square$ ou fez $\square$ algum tratamento alternativo? Quais?
Tempo:/ início:// / término:// Freqüência:
Sentiu melhora? □ sim □ não
* Faz $\square$ ou fez uso $\square$ de remédios para dormir

## Medicações Sistêmicas/ Início e Tempo de Uso

Medicação	Nomes dos medicamentos /	Início	Tempo de uso	LPO surgiu antes (A) ou depois (D) do uso do medicamento?
	Posologia			medicamento:
□ antidiabéticos				
□ antidepressivos				
☐ anti-hipertensivos				
□ antiinflamatórios				
não-esteroidais				
□ antibióticos				
□ diuréticos				
□ reposição hormonal				
□ outros				
☐ medicação tópica				
□ Nenhuma				
OBS:				
	História Fa	miliar		
☐ Doenças hereditária	s			
☐ Doenças crônicas (d	liabetes, hipertensão, artrito	e, dermato	ológicas, ne	eoplasias)
	Hábitos no	civos		
_	tualmente? Não□ Sim□ Ja			<del>-</del>
Tipo:	quantidade/dia:		tempo d	e uso:
	nente? Não□ Sim□ Já beb			•
Tipo:	guantidade/dia:			tempo de uso:

Hábitos alimentares
Alimentação: Dieta balanceada Evita certos alimentos Intolerância  * Ingere: Arroz Feijão Verduras Legumes Frutas carne vermelha carne branca peixe massas doces conservas e enlatados   * Alimentos mais consumidos:  * Reações alérgicas a alimentos ? sim não Qual(is) ?  Tipo de reação:
Exames Citológico e Histopatológico
1. Citologia Esfoliativa       Data//         Lesão : □Sim □Não Tipo/HD:       Local:
a) $\square$ <b>M. jugal</b> $\square$ Unilateral $\square$ D $\square$ E $\square$ Bilateral $\square$ D $\square$ E
Dorso_□D□E b) □ <b>Língua</b> □Borda □D□E □Ventre □D□E
□Superior e) □ Lábio □ Mucosa □Semimucosa □Inferior
c) Assoalho D E f) Gengiva (dentes)
d)
Classe PAS Micológico direto:
Cultura:         3. Biópsia (se necessária)         Local:
1)Diagnóstico-AP:
Fatores Locais
<ol> <li>Higiene Bucal: Boa□ Regular□ Ruim□</li> <li>Desdentado: arcada superior: Total□ Parcial□ arcada inferior: Total□ Parcial□</li> </ol>

3) Restaurações metálicas ((dentes)\_\_\_\_\_

Xerostomia e Xeroftalmia
Intra-oral:
1. Sente sede com freqüência? Não $\square$ Sim $\square$ Sempre $\square$ Às vezes $\square$ Períodos: Manhã $\square$ Tarde $\square$
Noite $\Box$
2.Acorda à noite para beber água? Não□ Sim□
3.Necessidade de manter a boca úmida? Não□ Sim□
4. Sensação de boca seca? Não $\square$ Sim $\square$
5.Dificuldade de mastigação? Não□ Sim□
6.Dificuldade em ingerir alimentos secos? Não□ Sim□
Extra-oral:
1.Redução secreção lacrimal? Não□ Sim□
2.Sensação de aspereza nos olhos? Não□ Sim□
Avaliaçãosintomas:
Fluxo Salivar
Saliva total não-estimulada: ml/min Data//
Diagnóstico: Xerostômico ☐ Sugestivo de xerostomia ☐ Não-xerostômico ☐