ANNA TORREZANI

**Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa.
Um estudo aberto**

São Paulo

2011

ANNA TORREZANI

**Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa.
Um estudo aberto**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Júnior

São Paulo

2011

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Torrezani, Anna

Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa: um estudo aberto [versão original] / Anna Torrezani; orientador Celso Augusto Lemos Júnior. - São Paulo, 2011.

69p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico bucal. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Gengivite descamativa. 2. Moldeiras - Tacrolimus. 3. Diagnóstico bucal I. Lemos Júnior, Celso Augusto. II. Título.

Torrezani A. Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa. Um estudo aberto. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: ____/ ____/ 2011

Banca Examinadora

Prof (a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof (a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof (a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus por ter me orientado em momentos difíceis de angústias e decisões em toda a minha vida, em opções que escolhi e realizei até chegar a este momento.

Aos meus pais Ana Maria e Wanderley, por todo apoio financeiro, psicológico e presença em mais essa etapa profissional da minha vida. Minha gratidão será eterna por tudo que me apoiaram em todas as minhas decisões.

As minhas irmãs Andrea e Adriana e ao meu sobrinho Thiago que também estiveram ao meu lado para que eu pudesse dividir todos os momentos que passei por este período, fossem alegres ou tristes.

Ao Ronaldo, por estar sempre ao meu lado me apoiando, dando força nos meus momentos de ansiedade e angústia, foi mais que um companheiro.

Muito Obrigada

Amo vocês

A todos os familiares também dividiram comigo, entenderam minha ausência em muitos momentos, mas estavam sempre torcendo.

A todas as minhas amigas e amigos: Renata David, Carol de Rosis, Regina Bragato, Moscato, Maricota, Lari, Tamara, Jojô, Van e Irineu que entenderam minhas ausências, sempre torceram por mim e dividiram cada etapa de conquistas.

As amizades verdadeiras que fiz durante a Pós Graduação: Alê, Ana Paula, Camila, Vivian Galleta (mesmo distante esteve sempre presente), Vivian Pellegrini, Ingrid, Érica, Fábio Braga, quantos risos e choros que pude dividir com vocês, viajarmos para SOBE na companhia de vocês, onde podíamos nos reciclar, aprender, dividir experiências e nos divertir.

Aos colegas de Pós graduação: Marcelo Zillo, Gustavo Rabelo, Carla Siqueira, Luana Bonfim, Ana Paula Molina, Carlos de Lucca, Marina de Lara, Gabriela Ártico, Silvio Kenji, Elizângela.Inoborikawa, Rita Rocha, Viviana Lanel.

Aos meus amigos da Especialização de CTBMF - Fundecto - USP que dividiram estes momentos comigo: Aline Nery, Lu Akemi, Ceci, Rafa, Beto e Marcela; e ao meu orientador de especialização Basílio de Almeida Milani e a equipe de Professores de CTBMF - FFO- Dr Waldyr Jorge.

Obrigada a todos que fazem parte da minha vida!!!

AGRADECIMENTOS

À Dra Janete Dias Almeida da Faculdade de Odontologia da UNESP – SJC me guiou para que pudesse realizar meu objetivo de pós graduação.

À disciplina de Estomatologia Clínica da Faculdade de Odontologia da USP, por ter me dado a oportunidade em realizar a pós- graduação.

Ao meu orientador Profº Dr. Celso Augusto Lemos Júnior, por ter aceitado me orientar num projeto que já estava em andamento, sempre sendo muito solícito disposto em ajudar em todos os sentidos, e que se dedicou neste momento junto comigo diariamente.

Ao Profº Dr. Dante A. Migliari por ter me disponibilizado realizar uma pesquisa a qual não tinha a menor idéia do que fosse, mas me fez crescer como pessoa e intelectualmente.

À todos os professores da disciplina, onde pude aprender com eles também, fazer amizade e dividir experiências.

As funcionárias do Deptº da disciplina, Nina, Cida e Cecília, obrigada por toda ajuda maternalista que dispuseram nesse momento.

À Ana Carolina Fragoso Motta, pela disposição em me ajudar nessa pesquisa, doando seu tempo, por me receber em sua casa. Muito Obrigada.

Aos pacientes que aceitaram participar desta pesquisa na busca de uma melhora na vida deles, e que me ajudou imensamente, sem vocês não conseguiria realizar.

À Farmácia de manipulação Empório Magistral (Dra Lina) por ter apoiado minha pesquisa, me proporcionando manipulação das medicações num custo melhor, foi muito importante.

À Capes.

*“A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará
ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

RESUMO

Torrezani A. Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa. Um estudo aberto [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011. Versão Original.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do imunossupressor tópico tacrolimus a 0,1%, aplicado de forma oclusiva com o auxílio de moldeiras individualizadas de silicone em pacientes com gengivite descamativa decorrentes do líquen plano oral (LPO) e do penfigóide das membranas mucosas (PMM). Foram selecionados consecutivamente 18 pacientes que preencheram os critérios de inclusão adotados, sendo 17 mulheres (8 LPO / 9 PMM) e 1 homem com LPO. Após o estabelecimento do diagnóstico os pacientes foram avaliados por um mesmo avaliador quanto aos sinais e sintomas, utilizando-se para isso duas escalas visuais analógicas, uma para dor e outra para ardência, além de um periograma especialmente desenhado para avaliação clínica, demarcando as áreas onde haviam a presença de lesões gengivais no dia zero e no dia 90. Após adequação periodontal os pacientes eram moldados para confecção de uma moldeira individual de silicone para servir de suporte oclusivo para a medicação estudada. A terapêutica adotada foi dividida em duas fases de 45 dias totalizando 90 dias. Na primeira fase os pacientes foram orientados a usar de 1 a 2 gramas da medicação em cada moldeira, duas vezes ao dia por 20 minutos e na segunda fase somente uma vez ao dia. Os possíveis efeitos colaterais eram monitorados durante as consultas de retorno a cada 15 dias. Ao final dos 90 dias avaliamos o percentual de remissão dos sinais, classificada como completa (100%), excelente (75% a 99%), boa (50% a 74%), regular (1 a 44%), inalterada ou com piora do quadro. Nos pacientes estudados obtivemos remissão completa em 4 (30,76%), 4 com remissão excelente (30,76%), 4 com remissão boa (30,76%) e um com remissão regular (7,69%). Em relação aos sintomas da dor obtivemos uma redução média de 60% e em relação a ardência uma redução média de 65,5%. Os pacientes com LPO obtiveram uma redução média da dor de 42,5% e da ardência de 58%, nos pacientes com PMM a redução da dor foi de 92,8% e da ardência de 80,7%. A comparação dos escores de dor antes e após o tratamento apresentou valor de $p < 0,01$ quando realizado o teste

de Wilcoxon para amostras pareadas. O mesmo resultado ($p < 0,01$) foi encontrado quando comparados os escores de ardência. Os valores obtidos demonstraram que a diminuição dos escores de dor e ardência foi estatisticamente significativa. Como efeitos colaterais observamos que todos relataram alteração transitória de paladar e um paciente com LPO desenvolveu candidose. Concluimos que o tacrolimus a 0,1% aplicado topicamente com moldeiras individuais de silicone foi eficaz no tratamento das gengivites descamativas quanto a dor, ardência e remissão clínica das lesões gengivais em pacientes com LPO e PMM.

Palavras-chave: Tacrolimo. Doenças auto-imunes. Líquen plano bucal. Penfigóide Mucomembranoso Benigno.

ABSTRACT

Torrezani A. An open trial study of occlusive topical use of tacrolimus in 0.1% in patients with desquamative gingivitis. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011

The objective of this study was to evaluate the efficacy of application of the topical immunosuppressor 0.1 % tacrolimus in patients with desquamative gingivitis (DG) associated with oral lichen planus (OLP) and mucous membrane pemphigoid (MMP). We selected 18 patients that fulfilled the inclusion criteria: 17 females (8 OLP/ 9MMP) and one male (OLP). After diagnosis, all subjects were evaluated by the same researcher, who assessed pain and burning using two visual analogical scales, one for pain and the other for burning, in conjunction with a diagram of the gingival mucosa. Measurements were made on day zero and day 90. After the periodontal assessment, individualized silicone rubber trays were prepared in order to deliver the drug. The therapeutic strategy was divided in two phases of 45 days for a total of 90 days. In the first treatment phase it was recommended that all patients use one or two grams of 0.1 % tacrolimus in his/her tray for twenty minutes, twice daily; in the second phase, the treatment was to be used only once daily. All side effects were monitored during biweekly return visits. At the end of 90 days, the response to therapy was assessed according to the following scale, as a percentage of remission: complete (100 %), excellent (75 % to 99 %), good (50 % to 74 %), poor (1 % to 49 %), no response (0 %) and worsened. We observed complete remission in 4 patients (30.76 % of the experimental group), excellent in 4 patients (30.76 %), good in 4 patients (30.76 %), and poor in one (7.69%). Pain was reported to be reduced by 60 % while burning was reduced by 65.5 %. OLP patients showed an average reduction by 42.5% of pain and 58% of burning. MMP patients showed an average reduction by 92.8% of pain and 80.7% of burning. After treatment, the data were analyzed by Wilcoxon's test; significant differences ($p < 0.01$) were found for both pain and burning. Side effects included transitory alteration of taste, and one patient was diagnosed with candidiasis. From this study, we conclude that topical application of 0.1% tacrolimus using silicone rubber trays is an effective treatment for

desquamative gingivitis, decreasing pain, burning and clinical lesions in OLP and MMP patients.

Keywords: Tacrolimus, Autoimmune diseases, Oral lichen planus, Pemphigoid benign mucous membrane.

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.1 - Eritema generalizado com descamações em paciente LPO (A)	35
Figura 4.1- Eritema generalizado com descamações em paciente LPO (B)	35
Figura 4.2- Eritema generalizado e presença de bolha na papila interdental entre 22 e 23 (seta) em paciente com PMM	35
Figura 4.3 - Bisnaga de tacrolimus 0,1%.....	38
Figura 4.4 - Bisnaga de tacrolimus 0,1%.....	38
Figura 4.5 - Modelos de gesso e moldeiras individualizadas em silicone	39
Figura 4.6 - Modelos de gesso e moldeiras individualizadas em silicone	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 – Características gerais dos pacientes (n=18)	44
Tabela 5.2 – Gengivites Descamativas (n=18 / PMM = 9, LPO=9)	44
Tabela 5.3 – Resposta terapêutica dos sinais das GDs (n=13)	45
Tabela 5.4 – Resposta terapêutica dos sinais LPO (n=9) e PMM (n=4)	45
Tabela 5.5 – Resposta dos sintomas das GDs (n=13)	46
Tabela 5.6 – Resposta dos sintomas LPO (n=9)	47
Tabela 5.7 – Resposta dos sintomas PMM (n=4)	48
Tabela 5.8 – Avaliação sistêmica Pré e Pós terapêutica.....	49

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AST	aspartato transaminase
ASL	alanina transaminase
BP	proteína de ligação
CD	células Dendríticas
C3	complemento 3
C3a	complemento 3a
C4	complemento 4
C4a	complemento 4a
C5a	complemento 5a
CCE	carcinoma de células escamosas
EM	eritema multiforme
FDA	Food and Drug Administration
GD	gengivite descamativa
GGT	gama glutamiltransferase
IFD	imunofluorescência Direta
IFI	imunofluorescência Indireta
IL	interleucina
IFN- γ	interferon gama
FKBP	proteína intracelular
FK560	proteína intracelular 560
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgG4	imunoglobulina G 4
IgM	imunoglobulina M
IGEs	interferon genes estimulados
IL-2	interleucina 2
LE	lúpus eritematoso
LEC	lúpus eritematoso sistêmico
LECA	lúpus eritematoso cutâneo agudo
LECC	lúpus eritematoso cutâneo crônico

LECD	lúpus eritematoso cutâneo discóide
LEC subagudo	lúpus eritematoso subagudo
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LP	líquen plano
LPO	líquen plano oral
NF-AT	fator de ativação das células T
NF-ATV	fator nuclear de células T ativadas
mg/dL	miligrama/decilitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	penfigóide bolhoso
PG	penfigóide gestacional
PMM	penfigóide das membranas mucosas
PV	pênfigo vulgar
RACR	raspagem e alisamento corono-radicular
RLC	reação liquenóide por contato
RLD	reação liquenóide por uso de drogas
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
VAS	escala visual analógica
ZMB	zona da membrana basal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 GENGIVITE DESCAMATIVA	20
2.1.1 Penfigóides	20
2.1.1.1 Penfigóide Bolhoso	21
2.1.1.2 Penfigóide das Membranas Mucosas	21
2.1.1.3 Penfigóide Gestacional	22
2.1.2 Líquen Plano Oral	22
2.1.3 Pênfigos	23
2.1.3.1 Pênfigo Vulgar	24
2.1.3.2 Pênfigo Foliáceo	25
2.1.4 Outras doenças mucocutâneas	25
2.1.4.1 Dermatose por IgA linear do adulto	25
2.1.4.2 Psoríase	26
2.1.4.3 Lúpus Eritematoso	26
2.1.4.4 Reação liquenóide por drogas	27
2.1.4.5 Reação liquenóide de contato	28
2.1.4.6 Eritema multiforme	28
2.2 TRATAMENTO DAS GENGIVITES DESCAMATIVAS	29
2.2.1 Corticosteróides	30
2.2.2 Imunossupressores	30
3 PROPOSIÇÃO	33
4 CASUÍSTICA MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 ATENDIMENTO ÀS NORMAS DE BIOÉTICA	34
4.2 CASUÍSTICA	34
4.3 MÉTODOS	35
4.3.1 Diagnóstico	35
4.3.2 Avaliação médica	36
4.3.3 Citologia esfoliativa	36
4.3.4 Critérios de exclusão	37

4.3.5 Medicamento	37
4.3.6 Avaliação clínica e estratégia terapêutica.....	38
4.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA.....	39
4.4.1 Análise estatística	40
4.4.2 Controle dos efeitos colaterais locais	40
4.4.3 Controle dos efeitos colaterais sistêmicos.....	40
5 RESULTADOS.....	42
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS	64
APÊNDICES	65

1 INTRODUÇÃO

Gengivite descamativa (GD) é uma condição clínica que se caracteriza pela descamação crônica do epitélio da mucosa gengival, resultando em áreas eritematosas difusas e sensíveis^{1,2}. A GD é observada com maior frequência em mulheres (4:1) de meia-idade, razão pela qual alguns autores acreditavam que a lesão era decorrente de fatores hormonais³. Atualmente a GD é definida como uma manifestação clínica associada a certas doenças auto-imunes, principalmente aos pênfigos, aos penfigóides, as doenças inflamatórias como o líquen plano oral (LPO) e também como resposta alérgica a agentes químicos, presentes em determinados cremes dentais³⁻⁵.

A GD caracteriza-se clinicamente pela presença predominante de lesões gengivais eritematosas focais ou difusas, podendo se apresentar com um aspecto descamativo devido ao aparecimento de vesículas e bolhas que se rompem. Em sua evolução clínica natural podemos observar remissão e/ou exacerbação destas lesões ao longo do tempo^{6,7}. Os pacientes podem ser assintomáticos ou mais frequentemente sintomáticos, relatando dor e ardência frente a alimentos ácidos, duros ou crocantes^{6,8}.

O processo diagnóstico da doença associada a GD envolve a história clínica, o exame físico do paciente, complementados pela biópsia incisional, imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI)^{2,6,9,10}.

O tratamento da GD é desafiante, de longa duração e muitas vezes refratário aos métodos terapêuticos, uma vez que as doenças de base possuem fator etiológico desconhecido, sabendo-se apenas que tem caráter imunológico e inflamatório, o tratamento é meramente paliativo a fim de minimizar sinais e sintomas, já que não existe cura. Além do tratamento medicamentoso, pacientes com lesões gengivais devem receber especial atenção quanto à higiene oral, pois o biofilme dental pode ser um fator de intensificação das lesões orais, embora não seja o fator etiológico na GD; o controle do biofilme dental é necessário para o sucesso do tratamento⁶. O tratamento das GD compreende os seguintes objetivos, melhora ou remissão das lesões clínicas, controle da sintomatologia, manutenção da higiene oral e restaurar os hábitos alimentares anteriores ao aparecimento da doença³.

Os tratamentos medicamentosos disponíveis incluem a corticoterapia sistêmica e/ou tópica e o uso de imunossuppressores tópicos. O tratamento tópico é realizado com elixir, creme ou gel ^{6,11}. A estratégia terapêutica mais comum é a corticoterapia, em geral a fluocinonida e clobetasol na forma tópica.³ O uso de corticosteróides tópicos, como o propionato de clobetasol a 0,05% oclusivo mostrou boa eficácia para tratamento de lesões gengivais, com mínimos efeitos colaterais, entretanto, para alguns casos há necessidade de um maior tempo de aplicação para a remissão completa dos sinais e sintomas ¹². O tratamento da GD com imunossupressor tópico é pouco utilizado, porém possui boa tolerabilidade no uso em mucosas orais, controla a sintomatologia dolorosa ou ardência e são relatados poucos efeitos colaterais, como, a sensação de boca seca e sensibilidade durante a alimentação ^{13,14}.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 GENGIVITE DESCAMATIVA

Gengivite descamativa (GD), foi descrita pela primeira vez por Tomes and Tomes em 1894, e em 1930 definida por Prinz and Merrit, sendo um termo genérico que caracteriza descamação crônica do epitélio gengival resultando em áreas eritematosas difusas, erosões, úlceras e descamação da gengiva livre e inserida ^{1, 2,6,15}. A GD é observada com maior frequência em mulheres (4:1), de meia-idade, razão pela qual alguns autores acreditavam que a(s) lesão(ões) era(m) decorrente(s) de fatores hormonais ^{3,16}.

Atualmente, a GD é definida como uma manifestação associada a doenças auto-imunes, principalmente ao pênfigo vulgar (PV), ao penfigóide das membranas mucosas (PMM) e ao líquen plano oral (LPO). Os casos de PV e PMM podem se apresentar clinicamente como lesões vésico-bolhosas, erosivas, ulcerativas, atróficas e eritematosas. Os pacientes com LPO podem apresentar aspecto descamativo, porém nem sempre é observada descamação gengival, pode ser eritematoso, papular e atrófico, e também como resposta alérgica a agentes químicos, principalmente ao creme dental ¹⁷.

Em alguns pacientes com GD as manifestações orais podem se restringir a áreas eritematosas localizadas em regiões isoladas do epitélio gengival. O tempo para desenvolvimento dessas lesões é muito variável, podendo levar de meses a anos ⁷.

2.1.1 Penfigóides

Os Penfigóides são doenças de amplo espectro que podem afetar a pele e o epitélio das mucosas ¹⁸.

Caracterizam-se histologicamente pela presença de bolhas subepiteliais levando a separação do epitélio e tecido conjuntivo pela deposição de

auto-anticorpos na zona da membrana basal (ZMB). Baseado nos aspectos clínicos e imunopatológicos existem algumas variantes que pode ser caracterizadas como, penfigóide das membranas mucosas (PMM), penfigóide bolhoso (PB) e penfigóide gestacional (PG) ^{18,19}.

2.1.1.1 Penfigóide Bolhoso

O penfigóide bolhoso (PB) é uma doença rara, ocorre em 4,28 pessoas a cada 100.000 por ano, principalmente em pacientes do sexo feminino na 8ª década de vida, é considerada a mais comum entre as doenças bolhosas em pele, quando comparada ao pênfigo vulgar (PV), pois a incidência na Inglaterra de PB é de 3000 novos casos no ano, já a incidência do PV é de 500 novos casos no ano ¹⁰. Acomete mais a pele que as mucosas, iniciando pela presença de eritemas ou placas com urticárias que gradativamente se estendem e edemaciam, o sintoma de urticária muitas vezes persiste por semanas antes do aparecimento das bolhas ^{20,21}. Histologicamente o PB apresenta a deposição de imunoreactantes, sutil modificação dos mastócitos, escasso infiltrado de linfócitos perivascularares, alterações dérmicas vasculares com poucos eosinófilos, basófilos e neutrófilos sendo observados. Os autoanticorpos em PB estão diretamente ligados ao antígeno hemidesmossomal 230KD (BP230) e 180KD (BP180), o BP está restrito a placa intercelular hemidesmossomal, já o BP180 é uma glicoproteína transmembranase que envolve a zona da membrana basal (ZMB) ^{18,21}.

2.1.1.2 Penfigóide das Membranas Mucosas

O penfigóide das membranas mucosas (PMM) também é uma doença rara, porém entre as GDs é a de maior frequência (49-78% dos casos), possui predileção pelo gênero feminino, 4ª década de vida e eventualmente podem afetar crianças ^{3,8}. O PMM pode afetar a mucosa ocular em 80% dos casos sendo que em

15% destes podem evoluir para a cegueira. Outras mucosas como esôfago, laringe e mucosa genital são menos comuns de serem afetadas^{8,22}.

As superfícies de mucosas são os sítios afetados, principalmente a mucosa oral e ocular, com ocasional envolvimento cutâneo^{6,7,18,23}. Na cavidade oral é possível observar lesões predominantemente em mucosa, porém podem estar presentes no palato, língua e rebordo alveolar, sendo caracterizadas pela presença de placas eritematosas, ulcerações, erosões e bolhas claras ou com pontos hemorrágicos, no entanto as bolhas raramente apresentam-se intactas, apresentando fibrina sobre as superfícies erosivas com margens irregulares, levando a um discreto processo inflamatório em gengiva marginal podendo ser diagnosticado como gengivite pela presença de placa bacteriana^{7,16,18,23,24}.

Histologicamente o PMM apresenta separação do epitélio com o tecido conectivo subjacente e preservação dos queratinócitos basais, infiltrado linfoplasmocitário está normalmente presente na lâmina própria e eosinófilos raramente são vistos. Imunopatologicamente apresenta discreta presença de anticorpos na zona da membrana basal (ZMB), presença de IgG, IgA e C3, porém IgM e fibrinogênio podem estar presentes^{3,23,24}.

2.1.1.3 Penfigóide gestacional

Penfigóide gestacional (PG) ocorre entre o 2º e 3º trimestre gestacional, ou até mesmo no período pós parto, porém não acomete mucosas, apenas a presença de pápulas eritematosas, eczemas e lesões eritematosas parecidas com eritema multiforme (EM) em pele¹⁹.

2.1.2 Líquen Plano Oral

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, relativamente comum, podendo envolver mucosas e pele, possui etiologia desconhecida, sendo considerado como uma patogênese imunomediada²⁵. Até o momento a literatura

sugere que a doença possa estar associada à resposta de células mediadoras de imunidade infiltradas na lâmina própria e ao aumento na produção das células dendríticas dentro do epitélio. A ativação de linfócitos T CD8+ resulta em lesão oral em indivíduos com predisposição genética para o desenvolvimento do líquen plano oral (LPO) ^{26,27}.

O LPO afeta aproximadamente 1,9% da população geral, porém esta taxa pode variar de 0,1% a 4%; é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens e normalmente acomete indivíduos entre a 5ª e 6ª décadas de vida ^{16,28}.

As manifestações de LPO são frequentes, e podem se caracterizar clinicamente em seis tipos: reticular, em placas, papular, atrófico, erosivo-ulcerativo e bolhoso, porém o mais comum é o reticular ^{6,29}. Os sítios comumente afetados são: a mucosa jugal, seguido da língua e da gengiva ³⁰. É incomum sua apresentação em único sítio afetado isoladamente, exceto quando a área afetada é exclusivamente gengival, isso ocorre em 10% dos pacientes com LPO ^{7,31,32}. Normalmente as lesões do LPO são bilaterais ^{7,31,32}.

As lesões gengivais são predominantemente eritematosas com ocasionais áreas erosivas e estrias esbranquiçadas periféricas, por esta razão, o exame clínico deve ser cuidadoso e criterioso, para não passar despercebido ou ser confundido com outras doenças que acometem a cavidade oral. As formas mais frequentemente associadas a sintomatologia dolorosa e ardência são a erosiva e a atrófica, podendo causar dificuldade de alimentação interferindo na qualidade de vida do paciente ^{6,33}.

Na maioria dos casos as lesões de LPO são crônicas e raramente apresentam remissão espontânea ³¹. A evolução da doença frequentemente é marcada por períodos de exacerbação e remissão, acompanhados de alteração no aspecto clínico das lesões. Sendo assim, manifestações orais intensas normalmente são observadas em pacientes mais idosos ^{25,34}. Períodos de exacerbação com alteração do aspecto clínico lesional podem estar correlacionados ao estresse e a ansiedade dos pacientes ^{25,35}.

O quadro histológico do LPO de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é caracterizado por um denso infiltrado inflamatório linfo-histiocitário subepitelial com número aumentado de linfócitos intra-epiteliais e degeneração da camada basal de células. A apoptose de queratinócitos é evidenciada pela marcação de glóbulos eosinofílicos homogêneos denominados corpos de Civatte

(corpos colóides, hialinos ou citóides) na região intraepitelial. Paraqueratose, acantose e projeções epiteliais em “dentes em serra” também podem ser visualizadas^{25,26,36}.

Testes de imunofluorescência direta não constituem um diagnóstico definitivo para a condição, porém podem ser utilizados como marcadores adicionais ao diagnóstico histopatológico do LPO. Os testes apresentam marcação positiva para o fibrinogênio na zona da membrana basal, uma proteína normalmente ausente nesta região do epitélio oral sadio. Marcações positivas também podem ser evidenciadas para corpos colóides, IgM, C3, C4 e queratina^{26,37}.

2.1.3 Pênfigos

2.1.3.1 Pênfigo Vulgar

O pênfigo vulgar refere-se a um grupo de doenças auto-imune bolhosas raras, acomete de 0,1 a 0,5 em cada 100.000 indivíduos, apresenta curso crônico sistêmico que pode levar a morte caso não seja diagnosticado e tratado adequadamente, afeta primeiramente a mucosa oral em 75% dos casos em média, de um a três anos antes das lesões cutâneas^{4,9,38}. As lesões de gengiva (GD) apresentam-se na forma de úlceras e erosões dolorosas, dificilmente estarão presentes bolhas intactas, comumente os sítios mais afetados são mucosa bucal, língua, palato, assoalho bucal e gengiva, porém em alguns pacientes quando a situação apresenta-se mais grave pode afetar a orofaringe ou até mesmo o esôfago^{3,6,9,39}. Esta patologia afeta mais adultos do gênero feminino e em média entre a 4ª e a 6ª década de vida, raramente acomete crianças^{3,4,10,40}.

O quadro histológico caracteriza-se pela presença de vesículas intraepiteliais e acantólise (“células de Tzanck”). Imunopatologicamente caracteriza-se pela presença de anticorpos contra proteínas desmossômicas, particularmente a desmogleína 3. Os anticorpos estão presentes no sangue circulante e no tecido, com a presença de IgG e C3 no espaço intercelular epidermal¹⁹.

2.1.3.2 Pênfigo Foliáceo

O pênfigo foliáceo é uma doença bolhosa autoimune cutânea, não apresentando lesões em mucosas, podendo ser endêmica na América do Sul, principalmente em algumas regiões rurais do Brasil, então chamada de “Fogo Selvagem”, na Colômbia e Tunísia, ou não endêmica ⁴¹. Acomete mais crianças, adolescentes e adultos jovens que moram em áreas rurais de regiões endêmicas ⁹.

Clinicamente não acomete a mucosa oral, as lesões são cutâneas, iniciando-se na cabeça, pescoço e regiões seborréicas, evoluindo no sentido cranio-caudal. Normalmente todos os pacientes acometidos apresentam lesões em face e/ou couro cabeludo ⁴².

Caracteriza-se, histologicamente, pela formação de bolhas intraepidérmicas com acantólise, autoanticorpos da subclasse IgG4, cujo antígeno-alvo é a desmogleína 1, antígeno desmossomal de 160kd ⁹.

2.1.4 Outras doenças mucocutâneas

2.1.4.1 Dermatose por IgA linear do adulto (DAL)

A DAL é uma doença bolhosa mucocutânea rara, caracterizada por bolhas subepiteliais. Apresenta deposição de autoanticorpos IgA ao longo da zona da membrana basal (ZMB), acometendo mais entre a 4ª e 5ª década de vida, pode ocorrer na infância em menores de 5 anos de idade, sem predileção por sexo ^{6,43}. As lesões corpóreas são pruriginosas, se apresentam predominantemente na parte inferior do tronco, extremidade dos membros, nádegas, coxas e região genital, podendo aparecer em couro cabeludo e face e dorso dos pés ⁴³. As lesões orais compreendem 80% dos casos, mimetizando PMM, exibindo descamação difusa, presença de úlceras em palato, língua e mucosa jugal ^{7,43}. A causa é desconhecida, porém alguns fatores podem estar associados, como drogas, neoplasias malignas, transtornos autoimunes, infecções e em 15% dos casos inflamação intestinal, particularmente colite ^{6,16,19,44}.

2.1.4.2 Psoríase

A Psoríase (PS) é uma doença inflamatória crônica, que afeta de 1 a 2% da população, afetando mulheres e homens na mesma proporção, entre a 2ª e a 3ª década de vida. A etiologia permanece desconhecida, porém é relatado que alterações epiteliais estão relacionadas a defeitos no controle de proliferação dos queratinócitos, alguns fatores podem desencadear o desenvolvimento, sendo eles: infecções por *Streptococcus*, trauma na pele, reações a drogas e estresse ^{45,46}. As lesões corpóreas típicas, são eritematosas, na forma de placas pruriginosas em couro cabeludo, pele e articulações. Fatores genéticos e ambientais têm sido associados ao desenvolvimento da doença, em 35 % dos casos existe história familiar ⁴⁶. As lesões orais são raras e o diagnóstico ocorre quando o aparecimento é concomitante as lesões corporais. Na cavidade oral as lesões caracterizam-se pela presença de úlceras, vesículas, ou pústulas. Acomete mais a mucosa oral, os lábios, o palato e a gengiva, podem estar associadas a língua geográfica e a língua fissurada ⁴⁵.

2.1.4.3 Lúpus Eritematoso

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença autoimune crônica, afeta diversos órgãos como articulações, pele, rins, coração e outros, como também mucosas ⁴⁷. O lúpus eritematoso apresenta três formas de apresentação clínica, a forma aguda, a subaguda e crônica ⁴⁸.

O lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA) apresenta-se com “rash” malar, o eritema maculopapular, a fotossensibilidade, a alopecia, as aftas orais e as lesões vasculíticas. O eritema malar é característico da forma localizada da doença, já na forma generalizada apresenta lesões por todo corpo ⁴⁹. O lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LEC subagudo) apresenta-se por placas não infiltrativas normalmente em áreas expostas do tronco e extremidades superiores. As lesões podem ser do tipo anular e psoriasiforme. As lesões anulares têm menor acometimento da epiderme e distribuição mais centrípeta que centrífuga como no

caso das lesões psoriasiformes, que se caracterizam pela significativa de descamação ⁴⁹.

O lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) apresenta-se pelas lesões clássicas denominadas discóides, então chamado de lúpus eritematoso crônico discóide (LECD). Caracterizam-se por placas recobertas por fino tecido descamativo, que se estende até o folículo piloso. As placas podem ser inicialmente hiperpigmentadas e evoluírem por despigmentação, deixando lesões cicatriciais mais profundas, que são na maioria das vezes permanentes ⁴⁹.

As lesões orais, tais como gengivite descamativa, gengivite marginal ou lesões erosivas em mucosas têm sido relatadas em até 40% dos pacientes. Os pacientes com casos avançados de lúpus eritematoso sistêmico (LES) podem ter características de síndrome de Sjögren, como olhos, boca e pele seca ⁵⁰. As lesões de LES pode mimetizar outras doenças como o eritema multiforme (EM) e o líquen plano. O critério diagnóstico é baseado em achados clínicos, histopatológicos, imunopatológico através de imunofluorescência direta (IFD), imunoglobulina (IgG e IgM) e complemento (C3_a, C4_a, C5_a) na ZMB em padrão granular e teste sorológico através de hemograma completo e avaliação de leucograma ^{50,51}.

2.1.4.4 Reação liquenóide por drogas (RLD)

A reação liquenóide por drogas acomete mais adultos, com idade média de 50 anos, pode envolver pele, mucosa ou ambos. O tempo para o desenvolvimento dessas lesões é variável, podendo demorar de meses a anos, portanto é necessário ter uma relação temporal ^{28,52}. O aspecto clínico é semelhante ao LPO, apresentando pápulas, estrias, eritemas e erosões, porém normalmente são unilaterais, o que diferencia do LPO. As medicações sistêmicas mais comumente associadas são: anti-inflamatórios não esteroidais, anti-hipertensivos, inibidor de angiotensinas e antiretrovirais. As características histopatológicas não são específicas, podendo ser confundido com LECD e LPO, portanto o diagnóstico é clínico ^{27,52}.

2.1.4.5 Reação liquenóide de contato (RLC)

As alergias por contato podem estar associadas a materiais restauradores como amálgama, ouro e paládio, coroas metálicas, acessórios ortodônticos pela presença do níquel, materiais acrílicos, resinosos, infecções, creme dental, alimentos como canela e agentes flavorizantes. A biópsia se torna recomendada para excluir a possibilidade de lesões malignas, porém os aspectos histológicos da imunofluorescência direta de RLC e LPO são idênticos, apresentando deposição de IgM, e em menor quantidade IgA e IgG, complemento C₃ e corpos colóides, com isso não sendo possível obter o diagnóstico, o mesmo se torna clínico. O aspecto clínico também pode apresentar-se parecido com LPO, portanto a suspensão do agente alergênico deve levar a remissão das lesões, assim obtendo diagnóstico definitivo^{27,28}.

2.1.4.6 Eritema multiforme

O Eritema Multiforme (EM) é uma doença mucocutânea que acomete adultos entre 20 e 40 anos de idade, considerada uma reação de hipersensibilidade a infecções, principalmente ao vírus do herpes simples ou drogas (barbitúrios, hidantoínas, sulfonamidas e anti-inflamatórios)^{53,54}. O EM pode apresentar-se de três formas, o eritema multiforme menor, que se manifesta na forma de uma erupção polimorfa de máculas e pápulas em forma de "alvo", acomete pele e não mais que apenas um sítio de mucosa, é auto-limitante; **eritema multiforme maior**, acomete pele e mucosa oral, normalmente lábios inchados, erosões labiais, e exsudatos serosanguíneos, com bolhas intra-oral e erosões, também pode acometer gengiva em 3% dos casos, apresentando ulcerações; **Síndrome de Steve-Johnson e Necrólise epidérmica tóxica ou Síndrome de Lyell** são as formas mais graves do EM maior, apresentando envolvimento mucocutâneo progressivo e muitas vezes sendo fatal^{6,55,56}. O aspecto histológico apresenta variações, sendo a presença de vesículas sub ou intraepiteliais, edema, queratócitos necróticos e uma mistura de infiltrado inflamatório perivascular, já na IFD apresenta deposição de fibrina, C₃ e

corpos citóides na ZMB, ocorrendo também deposição de IgM, portanto nenhum exame histopatológico e imunohistológico pode revelar o diagnóstico, visto que estas características podem estar presentes em LPO e LE, e no exame de IFI será negativo, com isso o diagnóstico é clínico ⁵⁶.

2.2 TRATAMENTO DAS GENGIVITES DESCAMATIVAS

O tratamento das GDs para ser conduzido adequadamente necessita de diagnóstico conclusivo da doença de base associada, para isso é necessário uma somatória de fatores clínicos e laboratoriais.

As lesões das GDs são persistentes e causam desconforto ao paciente, principalmente nas formas atróficas e erosivas, por isso o tratamento ainda é desafiador, de longa duração e muitas vezes refratário aos métodos terapêuticos adotados, uma vez que as doenças de base possuem fator etiológico desconhecido, sabendo-se apenas que têm caráter imunológico e inflamatório⁶. O paciente portador de GD necessita de acompanhamento clínico e tratamento terapêutico para reduzir os sinais e principalmente os sintomas. ⁶. Além do tratamento medicamentoso, pacientes com lesões gengivais devem receber especial atenção quanto à higiene oral, pois o biofilme dental pode ser um fator de intensificação das lesões orais, embora não seja o fator etiológico na GD, o controle do biofilme dental é necessário para o sucesso do tratamento ^{2,6}.

Modalidades terapêuticas nas GD incluem geralmente a corticoterapia tópica nas formas de creme, gel ou adesivo (fluocinonida, betametasona, propionato de clobetasol) aplicados com o auxílio de moldeiras de silicone, com a finalidade de manter a medicação em oclusão sobre as lesões ⁵⁷. Uso colutório também pode ser adotado na forma de elixir, e ainda podemos optar pelo tratamento intralesional com triancinolona em suspensão para lesões recalcitrantes ^{3,18}. Corticoterapia sistêmica (prednisona) também pode ser utilizada nos casos mais severos de lesões orais que não tiveram regressão ao tratamento tópico, porém existem diversos efeitos colaterais, e por isso só deve ser utilizada para casos estritamente indicados ⁴⁰. Outras medicações imunossupressoras também podem ser utilizadas tanto tópicas (tacrolimus 0,1%) quanto sistêmicas (ciclosporina A, azatioprina). Tratamento das

GDs com imunossupressor tópico ainda é pouco usado, porém possui boa tolerabilidade no uso em mucosas orais, controla a sintomatologia e apresenta poucos efeitos colaterais ^{13,14}.

Outras drogas como a dapsona, a talidomida e os retinóicos podem ser utilizadas, porém deve-se ter bastante cautela por causa dos efeitos colaterais. ponderando-se sempre o risco/benefício ^{3,13,14}.

2.2.1 Corticosteróides

O uso de corticosteróide normalmente é o tratamento de escolha para as patologias citadas anteriormente, que podem ser tópicos ou sistêmicos. Os corticosteróides têm apresentado relativo sucesso na regressão de sinais e sintomas, dentre eles especialmente o propionato de clobetasol ^{3,12,40,58,59}.

Os corticosteróides são eficazes, pois ajudam a inibir processo inflamatório e, mais especificamente, reduzindo a exsudação de leucócitos e a formação de mediadores inflamatórios solúveis, enquanto contribui para manter a integridade da membrana celular. Esta droga atua sobre a síntese de proteínas, principalmente na produção de citocinas pelos linfócitos. Os corticosteróides diminuem a produção de interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteínas do sistema complemento, reduz a ativação e proliferação de linfócitos T e macrófagos ⁶.

2.2.2. Imunossupressores

Os imunossupressores vêm sendo uma opção para tratamento de doenças autoimunes e tem apresentado resultados satisfatórios, principalmente em lesões recalcitrantes, permitindo a remissão de sinais e sintomas. Dentre alguns imunossupressores, o tacrolimus tem demonstrado eficácia no controle das lesões orais recalcitrantes ^{60,61}.

O tacrolimus é um agente imunossupressor produzido pelo fungo *Streptomyces tsukubaensis* que atua inibindo a ativação de linfócitos T, diminui a liberação de histamina pelos mastócitos, inibe a transcrição de IL-2 e de outras citocinas ^{13,15}.

O tacrolimus é uma droga que se torna ativa após formar complexos com proteínas intracitoplasmáticas chamadas imunofilinas; que se ligam à ciclofilina (FK-506 - FKBP). Pelo menos quatro FKBP são descritas: 12, 13, 25 e 59, porém a primeira ligação é pela proteína intracelular, FKBP-12. Um complexo de tacrolimus-FKBP-12 aumenta os níveis de cálcio intracitoplasmáticos levando a ativação de calmodulina, da enzima fosforilase e da calcineurina fosfatase, e em seguida a atividade da fosfatase calcineurina é inibida, isto leva a defosforilação de uma proteína citoplasmática - fator nuclear de células T ativadas (NF-ATV) ⁶².

Este efeito foi demonstrado por impedir a defosforilação e translocação nuclear pelo fator de ativação das células-T (NF-AT), um componente nuclear dá início a um gene de transcrição para a formação de linfoquinas tais como interleucina-2 (IL-2) e o gama interferon (INF- γ). Tacrolimus também inibe a transcrição de genes que codificam a IL-3, IL-4, IL-5, e fator de necrose tumoral - α (TNF- α), os quais estão envolvidos nas fases iniciais da ativação de células -T. A Inibição da produção de IL-2 bloqueia a ativação de células T-helper, células T-reguladoras, células natural killer, e monócitos. A concentração de tacrolimus necessários para inibição da secreção de IL-2 é muitas vezes menor do que o necessário para ciclosporina ^{38,60,63}.

O uso prolongado sistêmico de altas doses de imunossupressores pode levar a alterações fisiológicas pelos seus efeitos colaterais, sendo esses: nefrotoxicidade, neurotoxicidade, transtornos de metabolismo da glicose, hiperlipidemia, hipertensão, infecção oportunista secundária e risco de câncer de pele. Os imunossupressores sistêmicos podem desencadear o risco de malignidade, especialmente o linfoma não Hodgkin e o carcinoma de células escamosas (CCE) ⁶⁴⁻

⁶⁶ Existem relatos na literatura da associação da aplicação tópica no desenvolvimento de papiloma cutâneo e carcinoma em modelos animais ⁶⁷.

O uso tópico de tacrolimus a 0,1% tem mostrado apenas em poucos casos queixa de boca seca, sensação de alimentos apimentados, ardor e ausência de alterações sistêmicas controladas através de exames de sangue pré e pós tratamento ^{5,14,63,66}. Em 2004 o "Food and Drugs Administration" (FDA) relatou 19

casos de desenvolvimento de malignidade em pacientes que usaram tacrolimus tópico, sendo 9 casos de linfoma e 10 malignidades cutâneas como: carcinoma de células escamosas, sarcoma e melanoma, sendo 7 casos das malignidades cutâneas desenvolvidas nos mesmos locais de aplicação, todos os casos ocorreram em pele ⁶⁸.

Um estudo realizado de 2001 a 2004 foi avaliado o número de prescrições de tacrolimus tópico, a qual este número compreendeu 3,2 milhões e destes apenas 18 pacientes (0,0005625%) desenvolveram malignidade, sendo 12 casos de linfoma e 6 casos de câncer de pele. Com este resultado o FDA informa que não pode afirmar a correlação entre o uso da medicação e o desenvolvimento de malignidades, porém tanto os pacientes quanto os profissionais devem estar cientes desta possibilidade ²⁹. Deve-se ter uma avaliação histológica criteriosa das doenças de pele e mucosa, não havendo dúvidas quanto à presença de potencial de malignidade das mesmas, para que possa ser prescrito o tacrolimus ^{29,66,69}.

3 PROPOSIÇÃO

Realizar um estudo aberto avaliando-se a eficácia do tacrolimus a 0,1%, aplicado na forma oclusiva com o auxílio de moldeiras de silicone no tratamento de pacientes portadores de gengivites descamativas.

4 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ATENDIMENTO ÀS NORMAS DE BIOÉTICA

O projeto de pesquisa do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) em 19/05/2010 recebendo o protocolo de número nº 11/10 FR-316119 (Anexo A). Todos os pacientes diagnosticados com GDs foram esclarecidos quanto ao diagnóstico, a natureza da doença e aos tratamentos disponíveis. Após a leitura e concordância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado pelos pesquisadores (Apêndice A) os pacientes que apresentaram GDs foram inseridos do presente estudo.

4.2 CASUÍSTICA

Foram inseridos nesse estudo pacientes que procuraram o Centro de Diagnóstico Oral da FOUSP (CDO-FOUSP), mantido pelo Programa de Pós Graduação em Diagnóstico Bucal, durante o período de 12 meses (10/06/2010). Após o diagnóstico clínico e histológico, dos 23 pacientes com GDs, 18 foram selecionados consecutivamente, pois preencheram os critérios de inclusão necessários para participarem desse estudo. (Figura 4.1 A e B) e (Figura 4.2).

Figura 4.1 - (A e B) Eritema generalizado com descamações em paciente com LPO

Figura 4.2 Eritema generalizado e presença de bolha na papila interdental entre 22 e 23 (seta) em paciente com PMM.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Diagnóstico

Os pacientes foram diagnosticados após um exame clínico criterioso, avaliação de sintomas e biópsia perilesional (fixada em formol a 10%). Todos os espécimes foram enviados ao Serviço de Patologia Bucal da FOU SP para diagnóstico histopatológico. Os critérios clínicos objetivos das alterações gengivais

adotados foram: presença de eritema, atrofia, descamação, sangramento, ulcera, erosão, vesícula e bolha.

Os critérios clínicos subjetivos adotados foram: queixa de dor e ardência, dificuldade de alimentação e higienização. Quando o laudo histopatológico foi sugestivo ou compatível com LPO ou PMM, o diagnóstico final foi estabelecido em função das características clínicas. Para avaliação dos sintomas de dor e ardência utilizamos duas escalas VAS (escala visual analógica) na forma de um triângulo retângulo sem referência numérica. As anotações foram realizadas no dia 0, antes do início da terapêutica, e no dia 90, após o início da terapêutica.

Todos os pacientes realizaram os seguintes exames laboratoriais pré e pós terapêutica: hemograma completo, glicemia em jejum, colesterol total e fracionado, funções hepáticas (AST, ALT, GGT), funções renais (uréia e creatinina). (Tabela 5.8)

Pacientes que haviam feito uso de corticosteróide tópico ou sistêmico foram considerados aptos a participarem do estudo após 30 dias de “wash-out”.

4.3.2 Avaliação médica

Os pacientes com diagnóstico de Pênfigo Vulgar (PV) foram dispensados desta pesquisa e encaminhados ao ambulatório de Dermatologia (Bolhosas) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (FMUSP), para avaliação e tratamento, já os pacientes com diagnóstico de Penfigóide das Membranas Mucosas (PMM) foram encaminhados as seguintes especialidades médicas: oftalmologia, gastroenterologia e nos casos de pacientes do sexo feminino ao ginecologista, para avaliação das demais mucosas.

4.3.3 Citologia esfoliativa

A citologia esfoliativa foi realizada nas áreas de lesão, antes do início do tratamento. Este exame teve por objetivo investigar a presença de infecção por

Candida spp superposta a lesão oral prévio a realização de biópsia incisional. Para os casos em que foi comprovada a infecção, os pacientes receberam tratamento com antifúngicos por um período de 15 dias antes da realização da biópsia. O material foi obtido através de raspado da lesão, dispensado em lâmina de vidro e fixado em álcool absoluto. O processamento e análise das lâminas foram realizados pelo Serviço de Patologia Bucal da FOUSP.

4.3.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes com lesões clínicas assintomáticas e pacientes com diagnóstico de PV, 5 pacientes com GD foram excluídos da pesquisa.

4.3.5 Medicamento

A medicação estudada foi o tacrolimus a 0,1% em carboximetilcelulose na forma de gel tixotrópico para tratamento oclusivo das lesões gengivais. Esta medicação foi sempre solicitada pelo pesquisador em uma mesma farmácia de manipulação (Empório Magistral, São Paulo, SP) para que houvesse padronização da medicação, eram manipuladas em bisnagas de 30 gramas. Por ser um estudo aberto não houve placebo, portanto os pesquisadores envolvidos e os pacientes estavam cientes que a medicação utilizada era farmacologicamente ativa. (Figura 4.3 e 4.4).

Figura 4.3 e 4.4 - Bisnaga de tacrolimus 0,1%

4.3.6 Avaliação clínica e estratégia terapêutica

Os pacientes foram avaliados por um único profissional, submetidos a avaliação específica e incluídos no protocolo de lesões exclusivamente gengivais, os quais foram registrados em um periograma onde eram assinaladas as regiões gengivais com lesões na fase pré medicação (dia zero), e 90 dias de uso da medicação.

Os pacientes foram submetidos a avaliação e tratamento periodontal de acordo com a necessidade de cada um, sendo tratados por meio de raspagem e alisamento corono-radicular com instrumentos manuais e ultrassom, e orientação de higiene. O objetivo do tratamento periodontal foi manter a gengiva livre de processos inflamatórios decorrentes da presença do biofilme dental e cálculos radiculares. Este tratamento periodontal foi realizado sempre que necessário durante o tratamento medicamentoso. Devido a experiência do serviço, e para a uniformização, orientamos para que todos os pacientes utilizassem o mesmo creme dental sem flúor (Creme Dental Phillips® da GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil).

Em seguida os pacientes foram moldados com alginato para impressão tipo II e presa regular (Jeltrate® Dustless, Dentsply, Petrópolis - RJ), uni ou bimaxilar (de acordo com o acometimento gengival). Após obtenção dos modelos de gesso, foram confeccionadas moldeiras individuais de silicone a vácuo com 1 mm de

espessura. Estas moldeiras tinham como objetivo acondicionar a medicação para a aplicação tópica oclusiva da medicação. (Figura 4.5 e 4.6)

Figura 4.5 e 4.6 modelos de gesso e moldeiras individualizadas em silicone.

A recomendação terapêutica adotada consistia de:

- aplicação de 1 a 2 gramas do gel de tacrolimus a 0,1% em cada moldeira.
- 1ª. Fase - 2 vezes ao dia (manhã e noite) por 20 minutos cada aplicação nos primeiros 45 dias.
- 2ª. Fase - 1 vez ao dia por 20 minutos cada aplicação nos últimos 45 dias, no período mais conveniente do dia.
- a aplicação deveria ser feita após as refeições.
- aplicação somente após uma cuidadosa higiene bucal.
- após os 20 minutos de aplicação, o paciente deveria ficar em jejum absoluto por 30 minutos.

4.4 AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Foram avaliados os sinais (periograma) (Apêndice B) e sintomas através da escala visual de sintomas (VAS) (Apêndice C). O percentual de melhora foi baseado na avaliação clínica (presença de lesão) quanto aos sítios gengivais acometidos em cada consulta realizada quinzenalmente (semana 0, 2ª, 4ª, 6ª, 8ª, 10ª, 12ª), sendo classificado da seguinte maneira: 100% remissão completa; 75 a 99% remissão excelente; 50 a 74 % remissão boa; 1 a 49 % remissão regular; inalterada ou piora. Já os sintomas foram mensurados através de escala visual analógica (VAS), sendo os valores de referência (0) para ausência de dor e ardência (10) para

dor extrema, que o paciente marcou na consulta inicial pré tratamento e ao final do tratamento medicamentoso.

4.4.1 Análise estatística

Para comparar os escores de dor e ardência pré e pós terapêutica, foi realizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

4.4.2 Controle dos efeitos colaterais locais

Durante as consultas de retorno os pacientes foram monitorados quanto à ocorrência de efeitos colaterais locais como ardência, sensibilidade e prurido, caso apresentasse seria adequado o tempo de aplicação.

Eram questionados quanto:

- Presença de sensação de alimentos picantes durante a alimentação.
- Houve náusea.
- Houve cefaléia.

Também foram avaliados clinicamente se havia presença de candidose oral, caso fosse sugestivo, então era realizado exame citológico e quando positivo, prescrito bochecho com antifúngico por um período de 15 dias, 3 vezes ao dia e uso concomitante a terapêutica proposta.

4.4.3 Controle dos efeitos colaterais sistêmicos

Os possíveis efeitos colaterais sistêmicos associados ao uso do tacrolimus foram avaliados quanto aos parâmetros relacionados a nefrotoxicidade, a hepatotoxicidade, aos transtornos de metabolismo da glicose e a hiperlipidemia com

a análise pré e pós tratamento dos seguintes exames complementares: hemograma completo, glicemia em jejum, colesterol total e fracionado, funções hepáticas (AST, ALT, GGT) e funções renais (uréia e creatinina).

5 RESULTADOS

As características gerais dos pacientes de GDs avaliados nesse estudo estão descritas na Tabela 5.1, uma amostra predominante do sexo feminino, constituído por 17 pacientes do sexo feminino, com idade média de 52,8 anos de idade (variação entre 39 e 83 anos), apenas 1 paciente xantoderma e as demais leucoderma e 1 paciente do sexo masculino, 55 anos de idade e leucoderma.

Das 17 pacientes do sexo feminino, 9 pacientes apresentaram diagnóstico de PMM e 8 pacientes apresentaram diagnóstico de LPO, e o paciente do sexo masculino apresentou o diagnóstico de LPO, como descrito na Tabela 5.2.

Os pacientes desse estudo não apresentavam envolvimento cutâneo ou de outras mucosas, portanto não realizavam tratamento cutâneo para LPO ou sistêmico para PMM.

Os resultados de involução dos sinais e sintomas obtidos nesse estudo estão expressos nas Tabelas 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7 e 5.8.

Na tabela 5.3 observamos o parâmetro geral dos sinais (n=13) de acordo com o periograma, 4(30,76%) pacientes remissão completa, 4 (30,76%) pacientes remissão excelente, 4 pacientes (30,76%) remissão boa e 1 paciente (7,69%) remissão regular. Nesta avaliação dos sinais não houve inalteração ou piora

Na tabela 5.4 observamos as doenças isoladamente pacientes com LPO (n=9) e pacientes com PMM (n=4) quanto à remissão dos sinais. O LPO apresentou 3(33,3%) pacientes com remissão completa, 3(33,3%) pacientes com remissão excelente, 2(22,2%) pacientes remissão boa e 1(11,%) remissão regular. O PMM apresentou 1(25%) paciente com remissão completa, 1(25%) paciente com remissão excelente, 2(50%) pacientes com remissão boa.

Na tabela 5.5 observamos o parâmetro geral dos sintomas (n=13) de acordo com a escala VAS, onde todos os pacientes tiveram diminuição dos sintomas de dor e ardência. Em relação a dor obtivemos uma redução média de 60% e em relação a ardência uma redução de 65,5%.

Na Tabela 5.6 observamos isoladamente pacientes com LPO (n=9), onde apenas 2 pacientes não alteraram os escores de dor pré e pós terapêutica, os demais tiveram regressão de dor e quando avaliado os escores de ardência, todos

os pacientes apresentaram melhora na sintomatologia. A redução da dor na média foi de 42,5% e da ardência de 58%.

Na tabela 5.7 observamos isoladamente pacientes com PMM (n=4), todos tiveram diminuição dos escores de dor e ardência. Obtivemos uma redução média de 92,8% na dor e de 80,7% na ardência.

Na tabela 5.8 avaliamos as condições sistêmicas dos pacientes pré e pós terapêutica, através de Glicemia, uréia, creatinina, colesterol total e fracionado, AST, ALT, GamaGT e triglicérides. Não encontramos nenhuma alteração significativa que pudesse justificar ser decorrente da terapêutica, pois alguns pacientes tiveram pequeno aumento de valores e alguns tiveram pequena diminuição dos valores dos itens avaliados.

Os efeitos colaterais encontrados foram somente locais, onde 1 paciente apresentou candidose e todos (n=13) apresentaram sensibilidade de paladar transitória.

Em todas as tabelas foram excluídos 5 pacientes que iniciaram a estratégia terapêutica porém não concluíram, sendo por motivos diversos. 3 pacientes desistiram pois não queria retornar quinzenalmente, 1 paciente tinha dificuldade de utilizar a medicação por questões de trabalho e 1 paciente foi excluído, pois necessitou retornar o uso de medicação sistêmica (corticosteróide injetável) decorrente de fibromialgia.

A comparação entre os escores de dor antes e após o tratamento apresentou valor de p menores do que 0,01 quando realizado o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. O mesmo resultado ($p < 0,01$) foi encontrado quando comparados os escores de ardência.

Os valores demonstram que a diminuição dos escores de dor e ardência dos pacientes após a terapêutica foi estatisticamente significativa.

Tabela 5.1 – Características gerais dos pacientes (n=18)

Característica	Mulheres (n = 17)	Homens (n = 1)	TOTAL (n=18)
Idade			
Média	52,8	55	49,8
Variação	39-83	55	39-83
Etnia			
Leucoderma	16	1	17
Xantoderma	1	0	1

Tabela 5.2 – Gengivites Descamativas (n=18 / PMM = 9, LPO=9)

Característica	Mulheres (n = 17)	Homens (n = 1)	TOTAL (n=18)
PV	0	0	0
PMM	9	0	9
LPO	8	1	9

Tabela 5.3 – Resposta terapêutica dos sinais das GDs (n=13)

Resposta clínica	Mulheres (n = 12)	Homens (n = 1)	TOTAL (n=13)
Completa (100%)	4	0	4 (30,76%)
Excelente (75 a 99%)	4	0	4 (30,76%)
Boa (50 a 74 %)	3	1	4 (30,76%)
Regular (1 a 49 %)	1	0	1 (7,69%)
Inalterada	0	0	0
Piora	0	0	0
Desistência	5 *	0	5 *

*5 não puderam ser avaliadas, não concluíram o tratamento proposto.

Tabela 5.4 – Resposta terapêutica dos sinais LPO (n=9) e PMM (n=4)

Resposta clínica	LPO n= 9	PMM n= 4	TOTAL (n=13)
Completa (100%)	3	1	4 (30,76%)
Excelente (75 a 99%)	3	1	4 (30,76%)
Boa (50 a 74 %)	2	2	4 (30,76%)
Regular (1 a 49 %)	1	0	1 (7,69%)
Inalterada	0	0	0
Piora	0	0	0
Desistência	5 *	0	5 *

*5 não puderam ser avaliadas, não concluíram o tratamento proposto.

Tabela 5.5 – Resposta dos sintomas das GDs (n=13) *

Paciente	Dor		Ardência	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	3	3	9	0
2	4	0	9	3
3	4	1	8	2
4	0	0	4	1
5	7	1	9	1
6	5	1	5	1
7	0	0	2	0
8	4	2	8	5
9	8	4	5	4
10	2	0	2	0
11	1	0	6	1
12	3	0	5	2
13	9	8	9	8
Média	3,85	1,54	6,23	2,15
%	-60%		-65,5%	

*5 não puderam ser avaliadas, não concluíram o tratamento proposto.

Tabela 5.6 – Resposta dos sintomas LPO (n=9) *

Paciente	Dor		Ardência	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	3	3	9	0
2	4	1	8	2
3	0	0	4	1
4	5	1	5	1
5	0	0	2	0
6	4	2	8	5
7	5	4	5	4
8	3	0	5	2
9	9	8	9	8
Média	3,67	2,11	6,11	2,56
%	-42,5%		-58%	

*5 não puderam ser avaliadas, não concluíram o tratamento proposto.

Gráfico 5.1 – VAS pré e pós terapêutica em pacientes LPO

Tabela 5.7 - Resposta dos sintomas PMM (n=4) *

Paciente	Dor		Ardência	
	Pré	Pós	Pré	Pós
1	4	0	9	3
2	7	1	9	1
3	2	0	2	0
4	1	0	6	1
Média	3,5	0,25	6,5	1,25
%	-92,8		-80,7	

*5 não puderam ser avaliadas, não concluíram o tratamento proposto

Gráfico 5.2 – VAS pré e pós terapêutica em pacientes PMM

Tabela 5.8 – Avaliação sistêmica Pré e Pós terapêutica

	Glicose mg/dL		Uréia mg/dL		Creatinina mg/dL		Colesterol Total mg/dL		Colesterol LDL mg/dL		Colesterol HDL mg/dL		AST U/L		ALT U/L		Gama GT U/L		Triglicérides mg/dL	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
1	93	90	35	34	1,0	0,8	170	168	84	82	76	75	12	13	7	8	15	16	51	52
2	114	114	29	24	0,7	0,7	242	240	135	133	38	40	22	23	31	32	39	39	120	124
3	119	119	29	29	1,0	1,0	170	169	104	103	41	40	22	22	28	29	34	34	140	153
4	80	80	17	17	0,9	0,8	160	160	83	83	45	45	21	20	14	15	15	16	60	62
5	105	104	30	29	0,78	0,8	180	179	98	96	40	42	40	39	32	30	20	21	110	108
6	106	106	31	30	0,8	0,8	210	212	178	180	40	42	25	25	18	19	20	19	152	151
7	87	88	22	23	1,0	0,9	175	174	87	88	54	53	14	14	20	21	16	15	78	78
8	92	93	26	29	0,69	0,76	231	262	131	159	49	47	22	41	26	24	29	31	256	256
9	76	102	37	25	0,94	1,0	174	174	106	106	46	48	33	36	51	48	52	74	110	98
10	85	83	40	42	0,8	0,8	139	165	105	106	46	48	16	13	20	18	22	23	90	92
11	95	95	28	23	0,6	0,62	160	136	80	73	43	49	33	24	27	28	32	24	187	70
12	88	80	43	38	0,74	0,7	245	240	162	174	45	40	23	34	25	30	24	20	191	131
13	89	90	40	41	0,8	1,0	181	197	101	100	48	50	37	39	48	45	51	53	88	89

Valores de referência: Glicose – 70 a 99; Uréia – 15 até 50; Creatinina 0,50 até 1,30; Triglicérides - (inferior a 150 – ótimo, 150 a 200 – limítrofe, 201 a 499 – alto, superior a 499 – muito alto); Colesterol total (inferior a 200 – desejável, 200 a 239 – limítrofe, superior a 239 – alto); Colesterol HDL (inferior a 40 – baixo, superior a 60 – alto), Colesterol LDL (inferior a 100 – ótimo, 100 a 129 – desejável, 130 a 159 – limítrofe, 160 a 189 – alto, superior a 189 – muito alto); AST – entre 13 e 35; ALT – de 7 até 35; GamaGT – de 11 até 50

6 DISCUSSÃO

O objetivo de nosso estudo compreendeu o tratamento das manifestações orais das GDs, porém preencheram os critérios de inclusão 9 pacientes com PMM e 9 pacientes com LPO, todos eles apresentavam lesões gengivais sintomáticas. Essa casuística resultou em uma relação de 1:1, dados encontrados na literatura, não refletem a mesma relação, pois a prevalência de pacientes acometidos por PMM (49 a 78%) é maior do que os pacientes com lesões de LPO com manifestações exclusivamente gengivais (10%)^{3,8,26,27}. Provavelmente essa relação não foi encontrada em nossa casuística pelo pequeno número de pacientes com GDs.

A metodologia adotada em nosso estudo envolveu a comparação pré e pós tratamento utilizando-se duas escalas VAS, sendo que uma avaliava a dor e outra a ardência, porém para parte dos pacientes foi difícil caracterizar se o sintoma relatado se caracterizava como dor ou ardência.

O diagnóstico definitivo para a maioria das GDs inclui características clínicas e laboratoriais, sendo a IFD o exame laboratorial padrão para o diagnóstico imunopatológico, devido as limitações locais na realização do estudo, adotamos critérios de diagnóstico baseados nas características clínicas e histopatológicas, tal limitação apesar de relevante, foi minimizada com a inclusão de casos onde as características histopatológicas eram bastante características^{7,22,23}.

Existem algumas possibilidades de tratamento para as GDs decorrentes de doenças autoimunes e inflamatórias crônicas como os corticosteróides representados pela fluocinonida e a betametasona e mais recentemente o propionato de clobetasol, que é considerado um corticóide de alta potência com boa eficácia em sinais e sintomas e boa tolerabilidade pelo paciente¹². Outras drogas disponíveis são a dapsona, a talidomida e os retinóicos, a utilização sistêmica ou tópica dependerá da droga utilizada e da gravidade da doença^{13,14}.

A literatura mais recente demonstra bons resultados com o uso do tacrolimus tópico em lesões recalcitrantes de líquen plano oral, utilizado em variadas concentrações (0,03%, 0,1% e 0,3%). Na cavidade bucal a concentração mais utilizada é de 0,1%, que tem demonstrado boa eficácia no controle local, havendo na grande maioria dos casos relatados, remissão total dos sinais e sintomas locais e

um período livre de novas manifestações de 6 a 12 meses pós término da terapia tópica^{60,61,66,70}. Alguns estudos na literatura demonstraram a eficácia do tacrolimus a 0,1% em casos recalcitrantes de LPO^{5,13,33,71,72}.

Existem poucos estudos abertos ou duplo-cegos controlados utilizando o tacrolimus em GDs^{14,73-75}. Somente três no tratamento dos penfigóides das membranas mucosas orais⁷⁵⁻⁷⁷. Avaliando o curso das doenças, o tacrolimus tem maior indicação de terapêutica para LPO, pois é um imunossupressor que atua inibindo a ativação de linfócitos T, diminui a liberação de histamina pelos mastócitos, inibe a transcrição de IL-2 e de outras citocinas^{13,15}. Está via de ação da droga está ligada ao processo inflamatório do LPO, porém como o PMM é uma doença imunomediada com presença de anticorpos na zona da membrana basal (ZMB), presença de IgG, IgA e C3, IgM e fibrinogênio não existe uma ação direta na doença, apenas no controle da inflamação secundária, com isso minimizando o eritema e possibilitando a reparação do epitélio^{3,23,24}.

No presente estudo selecionamos consecutivamente 23 pacientes com GD, porém apenas 18 preencheram os critérios de inclusão, resultando em 9 com PMM e 9 com LPO. Nosso estudo pode ser caracterizado com um estudo aberto “*off label*” avaliando a eficácia do tacrolimus a 0,1% nos sinais e sintomas das GDs aplicado topicamente com o auxílio de moldeiras em silicone individualizadas para terapia oclusiva. Esses pacientes foram avaliados no tempo, 0 (zero) e 90 dias de terapêutica quanto aos sinais observados e sintomas relatados.

Todos os pacientes passaram por orientação de higiene e profilaxia periodontal de raspagem e alisamento corono-radicular (RACR) com instrumentos manuais e de ultrassom com o objetivo de remover o biofilme e o cálculo dental, a presença de inflamação gengival aumenta a sintomatologia e a dificuldade de higienização oral pelo paciente^{15,23,56,78}. Somente o procedimento de raspagem periodontal pode ter influenciado positivamente na melhora dos sinais e sintomas da GD, pois facilita a cicatrização do epitélio, porém este fato não foi avaliado isoladamente em nossos resultado⁶.

Empiricamente constatamos que a troca do creme dental pode diminuir a sintomatologia de ardência em pacientes com PMM e LPO, visando uniformizar nossa casuística, solicitamos a todos os pacientes a substituição do dentífrício em uso para um sem flúor, escolhemos o Creme Dental Phillips® (GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil). A composição do creme dental Phillips® apresenta laurilsulfato de

sódio e flavorizantes como os demais cremes dentais, porém com ausência de flúor, neutraliza o pH da cavidade oral através hidróxido de magnésio e sulfato de magnésio^{52,79,80}. A substituição do creme dental nesse estudo não foi avaliada isoladamente quanto a sua influência nos sinais e sintomas das GDs.

Para todos os pacientes participantes da pesquisa foram solicitados exames complementares, realizados em diferentes laboratórios, para controle de possíveis alterações sistêmicas antes e após a terapêutica com tacrolimus. Nenhum paciente apresentou alteração relevante nos exames de controle após o uso do tacrolimus. Não foi possível solicitar avaliação por exames complementares visando detectar a absorção sistêmica do tacrolimus como a relatada na literatura^{14,72,73}.

Avaliando os resultados foi possível concluir que todos os pacientes tiveram melhora nos sinais e sintomas antes e pós tratamento. Existiram pacientes que não apresentaram remissão clínica total das lesões, porém não apresentavam mais sintomas, normalmente as lesões remanescentes estavam associadas ou próximas de próteses fixas, acreditamos que isso tenha ocorrido mais em função da dificuldade de higiene da área do que por algum tipo de reação de hipersensibilidade.

Após o período de 90 dias, nenhum paciente permaneceu com dose de manutenção terapêutica, sendo acompanhados clinicamente por um período de 3 a 6 meses. Até o momento apenas 1 paciente com LPO apresentou sintomatologia de ardência, após 6 meses da suspensão do tacrolimus. Nossos resultados de recorrência de sintomatologia parecem estar de acordo com os encontrados na literatura, com um período de 6 a 12 meses sem sintomas após o término da terapêutica^{60,66,81-83}.

Pudemos observar que a regressão dos sinais e sintomas ocorreram a partir do 15º dia do início da terapêutica, estando de acordo com os resultados encontrados na literatura^{5,14,72}.

Os pacientes que abandonaram o tratamento no meio da pesquisa, o fizeram por motivos não relacionados a terapêutica adotada e sim por motivos particulares que os impediam de permanecer sob controle quinzenal.

Estudos futuros devem prever em sua metodologia a avaliação de fatores que isoladamente podem influir no resultado final, como a adoção de medidas de higiene adequadas e a substituição por cremes dentais sem flúor e sem laurilsulfato de sódio, pois somente esses fatores podem influir positivamente na

diminuição dos sinais e sintomas associados as GDs. Estudos que comparem duas drogas devem ser estimulados para se avaliar qual droga apresenta a melhor resposta terapêutica, por exemplo em um estudo duplo-cego controlado comparando-se o tacrolimus a 0,1% e o propionato de clobetasol a 0,05%. Devido a raridade das GDs é fortemente recomendado que os estudos sejam realizados de maneira multicêntrica para se aumentar a casuística e assim aumentar também sua relevância científica.

7 CONCLUSÕES

Os dados obtidos com a metodologia utilizada nesse estudo nos permitiu concluir que:

- O tacrolimus tópico oclusivo a 0,1% foi eficaz no tratamento das gengivites descamativas associadas ao PMM e ao LPO.
- Todos os pacientes obtiveram redução significativa dos sinais e sintomas.

REFERÊNCIAS¹

1. Markopoulos AK, Antoniadou D, Papanayotou P, Trigonidis G. Desquamative gingivitis: a clinical, histopathologic, and immunologic study. *Quintessence Int.* 1996;27(11):763-7.
2. Yih WY, Maier T, Kratochvil FJ, Zieper MB. Analysis of desquamative gingivitis using direct immunofluorescence in conjunction with histology. *J Periodontol.* 1998;69(6):678-85.
3. Casiglia J, Woo SB, Ahmed AR. Oral involvement in autoimmune blistering diseases. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):737-41.
4. Dagistan S, Goregen M, Miloglu O, Cakur B. Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. *J Oral Sci.* 2008;50(3):359-62.
5. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS, 3rd. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1508-12.
6. Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16(4):308-13.
7. Robinson NA, Wray D. Desquamative gingivitis: a sign of mucocutaneous disorders-a review. *Aust Dent J.* 2003;48(4):206-11.
8. Alkan A, Gunhan O, Alkan A, Otan F. A clinical study of oral mucous membrane pemphigoid. *J Int Med Res.* 2003;31(4):340-4.
9. Sami N, Bhol KC, Ahmed AR. Diagnostic features of pemphigus vulgaris in patients with pemphigus foliaceus: detection of both autoantibodies, long-term follow-up and treatment responses. *Clin Exp Immunol.* 2001;125(3):492-8.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

10. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a180.
11. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol*. 2001;19(6):703-11.
12. Motta AC, Domaneschi C, Komesu MC, Souza Cda S, Aoki V, Migliari DA. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with clobetasol propionate in desquamative gingivitis. *Braz Dent J*. 2009;20(3):231-6.
13. Rozycki TW, Rogers RS, 3rd, Pittelkow MR, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(1):27-34.
14. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138(10):1335-8.
15. Leao JC, Ingafo M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis*. 2008;14(6):556-60.
16. Scully C, Laskaris G. Mucocutaneous disorders. *Periodontol* 2000. 1998;18:81-94.
17. Herlofson BB, Barkvoll P. Desquamative effect of sodium lauryl sulfate on oral mucosa. A preliminary study. *Acta Odontol Scand*. 1993;51(1):39-43.
18. Ghohestani RF, Novotney J, Chaudhary M, Agah RS. Bullous pemphigoid: from the bedside to the research laboratory. *Clinics in dermatology*. 2001;19(6):690-6.
19. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med*. 2007;11(3):462-81.

20. Lipsker D, Borradori L. 'Bullous' pemphigoid: what are you? Urgent need of definitions and diagnostic criteria. *Dermatology*. 2010;221(2):131-4.
21. Parker SR, MacKelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):69-79.
22. Weinberg MA, Insler MS, Campen RB. Mucocutaneous features of autoimmune blistering diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(5):517-34.
23. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa--a review: part 1. Mucous membrane pemphigoid. *J Can Dent Assoc*. 2005;71(11):851-4.
24. Darling MR, Daley T. Blistering mucocutaneous diseases of the oral mucosa--a review: part 2. Pemphigus vulgaris. *J Can Dent Assoc*. 2006;72(1):63-6.
25. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2002;47(4):290-7.
26. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(4):350-65.
27. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci*. 2007;49(2):89-106.
28. 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.
29. Qureshi AA, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):633-7.

30. 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):E310-4.
31. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(6):796-800.
32. 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):207-14.
33. Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP, el-Azhary RA. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):419-22.
34. Escudier M, Ahmed N, Shirlaw P, Setterfield J, Tappuni A, Black MM, et al. A scoring system for mucosal disease severity with special reference to oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):765-70.
35. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(6):687-91.
36. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16(4):284-94.
37. Raghu AR, Nirmala NR, Sreekumaran N. Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Quintessence Int*. 2002;33(3):234-9.
38. Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(2):E94-7.

39. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol*. 2007;143(4):511-5.
40. Challacombe SJ, Setterfield J, Shirlaw P, Harman K, Scully C, Black MM. Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(4):226-34.
41. Warren SJ, Arteaga LA, Rivitti EA, Aoki V, Hans-Filho G, Qaqish BF, et al. The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*. 2003;120(1):104-8.
42. Cunha PR, Barraviera SR. Autoimmune bullous dermatoses. *An Bras Dermatol*. 2009;84(2):111-24.
43. Eguia del Valle A A-UJ, Martinez-Sahuquillo A. Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de IgA. *Oral Medicine and Pathology*. 2004;9:39-44.
44. Torres T, Sanches M, Selores M. Linear IgA bullous disease in a patient with Crohn's disease. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2010;19(1):29-31.
45. Brice DM, Danesh-Meyer MJ. Oral lesions in patients with psoriasis: clinical presentation and management. *J Periodontol*. 2000;71(12):1896-903.
46. Kurian A, Barankin B. Current effective topical therapies in the management of psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2011;16(1):4-7.
47. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Therapeutics and clinical risk management*. 2011;7:27-32.
48. Reddy BY, Hantash BM. Cutaneous Connective Tissue Diseases: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Open Dermatol J*. 2009;3(1):22-31.

49. Ribeiro LH NM, Lomonte ABV, Latorre LC. Updates in Cutaneous Lupus Treatment. *Rev. Bras. de Reumat.* 2008;48(5):283-90.
50. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(2):85-95.
51. Albilio JB, Lam DK, Clokie CM, Sandor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(9):823-8.
52. Schlosser BJ. Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):251-67.
53. Volcheck GW. Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):357-71.
54. Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema multiforme. *Am Fam Physician.* 2006;74(11):1883-8.
55. Goncalves LM, Bezerra Junior JR, Cruz MC. Clinical evaluation of oral lesions associated with dermatologic diseases. *An Bras Dermatol.* 2010;85(2):150-6.
56. Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol.* 2008;79(1):4-24.
57. Aufdemorte TB, De Villez RL, Parel SM. Modified topical steroid therapy for the treatment of oral mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59(3):256-60.
58. Lo Muzio L, della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, et al. The treatment of oral aphthous ulceration or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med.* 2001;30(10):611-7.

59. Nassar CA, Nassar PO, Andia DC, Guimaraes MR, Spolidorio LC. The effects of up to 240 days of tacrolimus therapy on the gingival tissues of rats--a morphological evaluation. *Oral Dis.* 2008;14(1):67-72.
60. Chaudhry SI, Pabari S, Hodgson TA, Porter SR. The use of topical calcineurin inhibitors in the management of oral lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(4):554-6.
61. Madan V, August PJ, Chalmers RJ. Efficacy of topical tacrolimus 0.3% in clobetasol propionate 0.05% ointment in therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus: a cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2009;35(1):27-30.
62. Garcia SL, Schott KL, Beck ST, Pomblum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão *J Bras Patol Med Lab.* 2004;40(6):393-41.
63. Suarez-Fernandez R, Espana-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaro-Galy JM. [Practical management of the most common autoimmune bullous diseases]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(6):441-55.
64. Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet.* 1993;342(8886-8887):1514-6.
65. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E. Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1848-53.
66. Al Johani KA, Hegarty AM, Porter SR, Fedele S. Calcineurin inhibitors in oral medicine. *J Am Acad of Dermatol.* 2009;61(5):829-40.
67. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol.* 2003;149(5):960-7.
68. FDA. FDA Approves Updated Labeling with Boxed Warning and Medication Guide for Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic Food and Drug Administration. *FDA News;* 2006 [cited 2011 May]; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108580.htm>.

69. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):818-23.
70. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of oral lichen planus: an update. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(3):201-5.
71. Vente C, Reich K, Rupprecht R, Neumann C. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):338-42.
72. Hodgson TA, Sahni N, Kaliakatsou F, Buchanan JA, Porter SR. Long-term efficacy and safety of topical tacrolimus in the management of ulcerative/erosive oral lichen planus. *Eur J Dermatol*. 2003;13(5):466-70.
73. Corrocher G, Di Lorenzo G, Mansueto P, Martinelli N, Esposito-Pellitteri M, Gelio S, et al. Comparison of topical tacrolimus 0.1 % in pectin ointment with clobetasol 0.5% ointment in adults with moderate to severe desquamative gingivitis: A 4-week, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther*. 2006;28(9):1296-302.
74. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HA. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(3):227-9.
75. Suresh L, Martinez Calixto LE, Radfar L. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with tacrolimus. *Spec Care Dentist*. 2006;26(2):66-70.
76. Lee HY, Blazek C, Beltraminelli H, Borradori L. Oral Mucous Membrane Pemphigoid: Complete Response to Topical Tacrolimus. *Acta dermato-venereologica*. 2011.
77. Fistarol SK, Itin PH. Anti-inflammatory treatment. *Current problems in dermatology*. 2011;40:58-70.

78. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc.* 2002;68(8):494-9.
79. Ersoy M, Tanalp J, Ozel E, Cengizlier R, Soyman M. The allergy of toothpaste: a case report. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008;36(6):368-70.
80. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers. A preliminary study. *Acta Odontol Scand.* 1994;52(5):257-9.
81. Shichinohe R, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Shimizu H. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):66-8.
82. Riano Arguelles A, Martino Gorbea R, Iglesias Zamora ME, Garatea Crelgo J. Topic tacrolimus, alternative treatment for oral erosive lichen planus resistant to steroids: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(6):E462-6.
83. Madan V, Griffiths CE. Systemic ciclosporin and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):239-50.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa - FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**Comitê de Ética em Pesquisa****PARECER DE APROVAÇÃO**
FR316119
Protocolo 11/10

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o Protocolo de pesquisa **“Uso de tacrolimus tópico em pacientes com gengivite descamativa. Um estudo aberto”**, de responsabilidade da Pesquisadora Anna Torrezani, sob orientação do Prof. Dr. Celso Augusto Lemos Junior.

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 a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 19 de maio de 2010.

Prof. Dra. Marcia Turolia Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP

Anexo 1 – Pacientes com GD
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA
DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA

Termo de consentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: **Uso de imunossupressor tópico em pacientes com gengivite descamativa**

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

Nome: _____

Identidade no.: _____

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

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ CEP: _____

Telefones: _____

2. Informações sobre a pesquisa científica:

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

2.1. Objetivos da pesquisa

O objetivo desta pesquisa é comprovar a eficácia de medicação tópica, em forma de gel ou pomada no tratamento de feridas e bolhas em gengiva e em outras áreas da boca.

2.2 Justificativa

Cicatrização das feridas ou bolhas na gengiva e regressão de sintomas (dor, ardência), proporcionando melhor qualidade de vida e permitindo melhor alimentação e higienização.

2.3. O que será realizado no paciente

O Sr (a) será examinado para sabermos exatamente o tipo de problema que apresenta. Informações sobre seu estado de saúde geral, uso de remédios, problemas emocionais, história familiar de doenças, hábitos nocivos (cigarro e álcool) e padrão alimentar será solicitadas.

Para confirmar o diagnóstico da lesão da boca, será necessário a realização de uma biópsia. A biópsia é um exame feito com anestesia local para remoção de uma pequena parte da lesão. É um exame rápido, e o único desconforto será a injeção da anestesia. Após confirmação do diagnóstico, o Sr(a) receberá atendimento e tratamento necessários.

Durante o tratamento será realizado limpeza dos dentes para diminuir a inflamação da gengiva, auxiliando o efeito da medicação. Quando as lesões (feridas) forem muito difusas (espalhadas), será necessário realizar moldagem dos dentes para a confecção de moldeiras que auxiliam na aplicação da medicação..

2.4. Se houver necessidade de outro exame para diagnóstico:

Além da biópsia, será coletado pequena quantidade de sangue (cerca de 5 mL) para servir também de auxílio no diagnóstico.

2.5. Exames laboratoriais

Será necessária a realização de hemograma e funções hepáticas a cada trimestre para verificar se estará existindo alguma alteração sistêmica decorrente do uso da medicação.

2.6. Riscos e danos decorrentes da pesquisa

Riscos e danos serão mínimos porque, embora a medicação cause efeito imunossupressor (diminuição de células branca) será usada por período curto (3 meses) e de uso tópico (local). Efeitos sistêmicos da medicação são inexistentes durante o período em que a medicação será usada. O Sr (a) poderá às vezes sentir alguma ardência no local da aplicação da medicação, sensação de náusea, que podem ser controladas com redução do seu uso.

2.7. Benefícios ao paciente

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

2.8. Compensação

Não há previsão de indenizações ou pagamentos aos pacientes, pois não existirão gastos ou riscos graves relacionados à pesquisa. Os procedimentos realizados farão parte da rotina de investigação e tratamento das doenças pesquisadas. Os riscos serão pequenos, porque a aplicação da pomada será em um curto período. Pode ser que o/a Sr(a) sinta algum problema (náuseas, infecção

oportunista na boca, sensação de ardência) com o uso da medicação, o tratamento será interrompido ou readequado, e então será feito o tratamento mais adequado.

2.9. Garantias ao paciente

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: **Profº Dr. Celso Augusto Lemos Junior** (Tel : 11 30917883) ou **Dra Anna Torrezani** (Tel: 11 96095536)

3. Autorização

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

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

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

APÊNDICE B – Periograma

Regiões Afetadas: (/ /)

	18	17	16	15	14	13	12	11		21	22	23	24	25	26	27	28
gengiva inserida	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
gengiva marginal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	38	37	36	35	34	33	32	31		41	42	43	44	45	46	47	48
gengiva inserida	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
gengiva marginal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

APÊNDICE C – Escala VAS

Gráfico Quantitativo de Dor e Ardência

Data: / /