ANA CAROLINA FRAGOSO MOTTA

**ESTUDO DUPLO-CEGO, CRUZADO, PLACEBO-CONTROLADO DE
CORTICOTERAPIA TÓPICA OCLUSIVA EM LESÕES GENGIVAIS DE
DOENÇAS MUCOCUTÂNEAS AUTO-IMUNES E INFLAMATÓRIAS**

São Paulo

2005

Ana Carolina Fragoso Motta

**Estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado de corticoterapia
tópica oclusiva em lesões gengivais de doenças mucocutâneas
auto-imunes e inflamatórias**

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

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Dante Antonio Migliari

São Paulo

2005

FOLHA DE APROVAÇÃO

Motta ACF. Estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado de corticoterapia tópica oclusiva em lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

São Paulo, ____/____/____

Banca Examinadora

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

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

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

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À Deus, Ser infinitamente bom, que permitiu a concretização deste trabalho, amparando-me nos momentos difíceis, proporcionando-me inúmeras alegrias, e preparando-me para mais uma etapa, que certamente só Ele sabe qual será.

Aos queridos pacientes participantes deste estudo, pela colaboração constante durante o trabalho, sem a qual nada aconteceria.

AGRADECIMENTOS

À disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia da USP, nas pessoas dos professores: Prof. Dr. Gilberto Marcucci e Pro^{fa} Dr^a Esther Goldenberg Birman, pela oportunidade desta formação.

À Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da USP, em nome de suas diretoras, Pro^{fa} Dr^a Marisa Semprini e Pro^{fa} Dr^a Sada Assed, que permitiu a extensão desta pesquisa em outro grande centro científico.

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, especialmente ao Prof. Dr. Evandro A. Rivitti, pesquisador responsável por este estudo junto ao referido serviço, e à Dr^a Claudia Giuli Santi, pelo contínuo incentivo aos pacientes na participação deste trabalho.

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, especialmente à sua responsável, Pro^{fa} Dr^a Norma Tiraboschi Foss, que permitiu o acesso a este serviço, favorecendo o desenvolvimento deste trabalho, e à Pro^{fa} Dr^a Cacilda da Silva Souza, pela confiança e incentivo constantes.

À CAPES, pela bolsa de estudos.

À Galderma Brasil Ltda pela elaboração dos produtos testados neste estudo.

Aos funcionários da FO/USP por toda a atenção dispensada, em especial à Cida, pelo auxílio nas atividades clínicas, e à Cecília, pela amizade e carinho.

Aos funcionários da FORP/USP, sempre disponíveis e carinhosos.

Aos meus colegas do programa de Pós-Graduação, pela convivência harmônica nesses anos, em que dividimos tantas experiências...

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha família, base de minha formação. Certamente foram fundamentais por mais esta etapa concretizada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Dante Antonio Migliari, pelas oportunidades de aprendizado, pela confiança, e pelo auxílio em tantos momentos...

À Prof^ª Dr^ª Marilena Chinali Komesu, pela amizade e exemplo de profissionalismo.

À Prof^ª Dr^ª Izabel Yoko Ito, amiga dedicada. Será sempre uma referência científica e pessoal.

Aos meus amigos de Ribeirão Preto: Zildinha, meu grande alicerce nesta cidade; Roberta, Amanda e Emanuelle, minhas conterrâneas queridas, diminuíram a saudade de casa, obrigada pelo carinho; e a todos os outros que participaram, de alguma forma, de mais esta etapa.

Às amigas Nina e Carina, meus laços fortes à cidade de São Paulo, não conseguiria verbalizar a minha gratidão a essas pessoas maravilhosas.

Às minhas companheiras de república, Ana Paula, Márcia, Mislene e Geórgia, pela convivência nestes anos. Compartilhamos alegrias e ansiedades, e certamente são a extensão de minha família. Agradeço também aos meus amigos do CRUSP, em especial à Rowena, ao Alan e à Luciana, companheiros da mesma jornada; obrigada pela atenção e carinho.

A todos aqueles que surgiram em minha vida, que torceram comigo, e que fizeram parte desta formação.

Motta ACF. Estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado de corticoterapia tópica oclusiva em lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

RESUMO

Este estudo avaliou a eficácia do propionato de clobetasol a 0,05% em pomada, com uso de moldeiras individuais de silicone, em 22 pacientes com lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, por meio de um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: grupo 1, que consistiu de 5 pacientes em uso de corticosteróide e/ou imunossupressor sistêmico para controle de lesões cutâneas e/ou gengivais associadas às doenças mucocutâneas; grupo 2, que consistiu de 17 pacientes sem utilização de corticosteróide e/ou imunossupressor sistêmico. Os pacientes de cada grupo receberam a bisnaga 1, e foram orientados a utilizá-la no preenchimento das moldeiras. Em seguida, foram instruídos a aplicar a pomada com a moldeira 3 vezes ao dia, durante 20 minutos, por um período de duas semanas. A frequência de uso da pomada foi reduzida na 3ª semana para 1 vez ao dia (pela manhã), em dias alternados. Após esta fase, foi estabelecido um intervalo de 2 semanas sem tratamento após o qual houve a inversão das pomadas (bisnaga 2), e os pacientes passaram a utilizá-la da mesma maneira que a bisnaga 1. As consultas de avaliações foram realizadas na 2ª, 5ª, 7ª, e na 10ª semana após o início do teste, e a resposta terapêutica foi baseada no percentual da remissão dos sinais classificada como completa (100%), excelente (75% a 99%), boa (50% a 74%), regular (1% a 49%), inalterada e piorada; e da remissão dos sintomas classificada como completa,

parcial, inalterada e piorada. Durante as consultas de retorno, os pacientes foram monitorados quanto à ocorrência de efeitos colaterais. Com relação à remissão dos sinais, nos pacientes do grupo 1, 4 pacientes (80%) mostraram resposta regular; e 1 paciente (20%) apresentou piora do quadro clínico após o uso do propionato de clobetasol. Nos pacientes do grupo 2, 13 pacientes (76,5%) apresentaram alguma melhora durante o uso do propionato de clobetasol, e 4 pacientes (23,5%) apresentaram piora do quadro clínico. Com relação aos sintomas, durante o uso do propionato de clobetasol, 3 (60%) pacientes do grupo 1, apresentaram melhora parcial, 1 paciente (20%) não verificou mudança na sintomatologia, e 1 paciente (20%) referiu piora dos sintomas. Nos pacientes do grupo 2, completa melhora dos sintomas foi verificado em 2 pacientes (11,8%) e resposta parcial em 9 pacientes (52,9%) durante o uso do propionato de clobetasol. A diferença dos resultados obtidos entre o período de uso do propionato de clobetasol e placebo, nos dois grupos de pacientes e para os parâmetros analisados, não foi estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher; $p > 0,05$). Apenas 2 pacientes (11,8 %) do grupo 2 desenvolveram candidose após o uso do propionato de clobetasol. Os resultados deste estudo demonstraram que a aplicação do propionato de clobetasol 0,05% em pomada, com o auxílio de moldeiras de silicone, apresenta eficácia boa a moderada no controle das lesões gengivais de doenças mucocutâneas, causando mínimo de efeitos colaterais.

Palavras-Chave: doenças auto-imunes; corticosteróides; gengiva; terapia

Motta ACF. A double-blind, crossover, placebo-controlled study of occlusive topical corticotherapy in gingival lesions of autoimmune and inflammatory mucocutaneous diseases [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

ABSTRACT

This study evaluated the efficacy of 0.05% clobetasol propionate in ointment administered with trays in 22 patients with gingival lesions of autoimmune and inflammatory mucocutaneous diseases. The patients were subdivided into two groups: group 1, which was composed by 5 patients treated systemically with corticosteroid and/or other immunosuppressive drug for control of skin and/or gingival lesions associated to mucocutaneous diseases; and the group 2, which was composed by 17 patients not being under systemic corticotherapy. The patients of each group received the container number 1 and they were instructed to apply the ointment with the tray for 20 minutes, 3 times daily, for 2 weeks. The frequency of use of ointment was reduced in the third week for once a day on alternate days. After that, the patients were instructed to discontinue the treatment for 2 weeks (washout period), and then were given the container number 2, to be used in the same way as that of the container 1. Each patient was examined in the weeks 2, 5, 7, and 10 after the beginning of the study. The therapeutic response was determined according to remission of signs on percentage, and assessed as follow: complete (100%), excellent (75% to 99%), good (50% to 74%), poor (1% to 49%), failed and worsened; and on remission of symptoms assessed as complete, partial, failed and worsened. At every visit, the patients were also examined for the presence of side-effects. In group 1, 4 patients (80%) had a poor response, and 1 patient (20%) had a worse of

clinical presentation after the use of clobetasol propionate. In patients of group 2, 13 (76.5%) presented some improvement after the use of clobetasol propionate, and 4 patients (23.5%) presented worse of signals. For symptoms, 3 patients (60%) of the group 1 showed partial improvement while 1 (20%) presented no response, and 1 (20%) had symptoms worsened after the use of corticosteroid. In the group 2, complete improvement of symptoms was observed in 2 (11.8%) and partial in 9 (52.9%) after the use of clobetasol. There was no statistical difference when compared the results obtained with clobetasol propionate and placebo in the two groups of patients for the parameters evaluated (Fisher test; $P > 0.05$). Only 2 patients (11.8%) of group 2 developed candidosis after the use of clobetasol propionate. This study showed that clobetasol propionate ointment present good to moderate efficacy, with minimal side-effects, in the treatment of gingival lesions of mucocutaneous diseases.

Keywords: autoimmune diseases; adrenal cortex hormones, therapy, gingiva

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 4.1 - Eritema generalizado e bolha íntegra (seta) em paciente com penfigóide das membranas mucosas.....	36
Figura 4.2 - Bisnagas codificadas utilizadas no estudo (a e b).....	37
Figura 4.3 - Seqüência de procedimentos para confecção das moldeiras: a. modelos de estudo com alívios correspondentes às áreas com lesão (seta); b. placas de silicone usadas para confecção das moldeiras; c. adaptação das moldeiras ao modelo de estudo; d. inserção da pomada nas moldeiras.....	39
Figura 4.4 - Descrição gráfica do teste duplo-cego, cruzado, placebo-controlado....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes do estudo (n = 22).....	45
Tabela 5.2 - Resposta dos sinais clínicos da GD ao teste duplo-cego no grupo 1 (pacientes em uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 05).....	46
Tabela 5.3 - Resposta dos sinais clínicos da GD ao teste duplo-cego no grupo 2 (pacientes sem uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 17).....	46
Tabela 5.4 - Resposta dos sintomas da GD ao teste duplo-cego no grupo 1 (pacientes em uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 05).....	47
Tabela 5.5 - Resposta dos sintomas da GD ao teste duplo-cego no grupo 2 (pacientes sem uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 17).....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

GD	gengivite descamativa
GDs	gengivites descamativas
PV	pênfigo vulgar
PF	pênfigo foliáceo
PPN	pênfigo paraneoplásico
PB	penfigóide bolhoso
HG	herpes gestacional
PMM	penfigóide das membranas mucosas
LP	líquen plano
LPO	líquen plano oral
IgM	imunoglobulina M
IgA	imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
C3	complemento 3
DAL	dermatose por IgA linear do adulto
PS	psoríase
HLA	antígeno leucocitário de histocompatibilidade
LE	lúpus eritematoso
RID	reações induzidas por drogas
IgE	imunoglobulinas E
IL-2	interleucina 2
TNF- α	fator de necrose tumoral- α
KOH	hidróxido de potássio
PAS	periodic acid of Schiff
gama-GT	gama-glutamilttransferase
AST	aspartato transaminase
ALT	alanina transaminase

SUMÁRIO

	p.
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Gengivite descamativa e doenças mucocutâneas.....	18
2.2 Tratamento da gengivite descamativa.....	27
3 PROPOSIÇÃO.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	35
4.1 Pacientes.....	35
4.2 Medicamento.....	37
4.3 Estudo duplo-cego.....	38
4.4 Resposta terapêutica do estudo.....	40
4.5 Análise estatística.....	41
5 RESULTADOS.....	42
5.1 Pacientes.....	42
5.2 Resposta clínica.....	43
6 DISCUSSÃO.....	48
7 CONCLUSÕES.....	54
REFERÊNCIAS.....	55
APÊNDICES.....	63
ANEXOS.....	75

1 INTRODUÇÃO

Doenças mucocutâneas compreendem um grupo de entidades patológicas que envolvem predominantemente o epitélio escamoso estratificado. Conseqüentemente, a pele, a mucosa oral e outras mucosas são as áreas mais afetadas por estas doenças; ocasionalmente outros sistemas podem ser envolvidos. Neste espectro, diversos tipos de patologias podem ser caracterizados como mucocutâneas, que incluem as genodermatoses, doenças auto-imunes e inflamatórias. O envolvimento da mucosa oral é mais observado nas que estão associadas a um mecanismo etiopatogênico auto-imune – majoritariamente representadas pelo pênfigo vulgar e penfigóide das membranas mucosas – e nas definidas como de natureza inflamatória com mediação de base imune-celular, classicamente representada pelo líquen plano. Outras doenças mucocutâneas, como a dermatose por IgA linear do adulto, psoríase, lupus eritematoso e reações induzidas por drogas, embora ocorram menos freqüentemente na mucosa oral, também devem ser consideradas no processo do diagnóstico diferencial (HOLMSTRUP, 1999; MARKOPOULOS et al., 1996; NISENGARD, 1987; PLEMONS; GONZALES; BURKHART, 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2000; SCULLY; LASKARIS, 1998; SILVERMAN; GORSKY; LOZADA-NUR, 1985; WILLIAMS, 1989; WILLIAMS, 1990).

As manifestações orais nessas doenças normalmente seguem um curso de evolução crônica, e são caracterizadas por lesões eritemato-descamativas, vésico-bolhosas e erosivas/ulcerativas que resultam em sangramento persistente, dor e desconforto. Podem ocorrer em qualquer sítio da mucosa bucal, principalmente na mucosa jugal, lábios, língua e gengiva (ANDREASEN, 1968; LOZADA-NUR;

MIRANDA, 1997; SCULLY; PORTER, 1997). Quando estas manifestações ocorrem nos tecidos gengivais recebem a denominação clínica de **gengivite descamativa (GD)**. Localizam-se preferencialmente na gengiva vestibular, e normalmente iniciam-se na gengiva marginal estendendo-se apicalmente até mucosa alveolar. Podem variar de apresentações discretas, quase imperceptíveis, até descamações extensas de todo o tecido gengival (AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY, 2003; HOLMSTRUP, 1999; MARKOPOULOS et al., 1996; SCULLY; LASKARIS, 1998; SCULLY; PORTER, 1997; SKLAVOUNOU; LASKARIS, 1983).

Este estudo se expressa eminentemente à análise da gengivite descamativa (GD) que, originalmente, era definida como uma resposta clínica decorrente de alterações hormonais durante a menopausa, uma vez que a maioria dos pacientes era constituída por mulheres de meia-idade; alguns autores ainda acreditam na existência de fator hormonal em sua patogênese. Atualmente, a GD é principalmente reconhecida como manifestação clínica de algumas doenças mucocutâneas, embora outras causas como substâncias químicas ou alergênicas possam estar associadas. Portanto, o termo GD não expressa um diagnóstico em si próprio. O diagnóstico deve ser baseado não-somente em critérios clínicos, mas também em critérios histopatológicos e imunopatológicos (CARSON; HAMEED, AHMED, 1996; DAVENPORT; CHEN; MILLER, 2001; LASKARIS; SKLAVOUNOU; ANGELOPOULOS, 1982).

O tratamento das gengivites descamativas (GDs) permanece um grande desafio na estomatologia, em virtude de sua natureza crônica. Não existe cura para as principais doenças mucocutâneas associadas às GDs, mas sim o controle de sinais e sintomas, cuja eficácia depende da severidade e extensão das lesões. Lesões gengivais severas ou resistentes aos tratamentos convencionais

normalmente requerem o uso de corticosteróides sistêmicos, algumas vezes complementado ou associado a outros agentes com ação imunossupressora e antiinflamatória. Esta terapêutica é efetiva no controle das lesões, entretanto, devido aos efeitos colaterais, deve ser utilizada somente para os casos estritamente indicados. A corticoterapia tópica é preferível, destacando-se os corticosteróides tópicos de alta potência, como o propionato de clobetasol, que tem demonstrado resultados satisfatórios no tratamento das lesões erosivas e descamativas da cavidade oral (CARBONE et al., 1997; CARBONE et al., 1999; CARBONE et al., 2003; CARROZZO; GANDOLFO, 1999; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA-NUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; SCULLY; CHALLACOMBE, 2002; VINCENT; LILLY; BAKER, 1993).

As informações constantes na literatura científica, referentes ao uso de corticosteróides tópicos no tratamento das GDs limitam-se a avaliação de relatos de casos ou estudos de observação clínica não-controlados (AUFDEMORTE; DE VILLEZ; PAREL, 1985; DAMOULIS; GAGARI, 2000; DAVENPORT; CHEN; MILLER, 2001; GONZALEZ-MOLES et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA-NUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; ROBINSON; LOZADA-NUR; FRIEDEN, 1997; SARDELLA et al., 1998; VINCENT; LILLY; BAKER, 1993). Poucos são os trabalhos que aplicaram testes bem-controlados com uso de placebo, e a escassez de estudos deve-se, possivelmente, por razões éticas que envolvem os estudos em seres humanos (LOZADA; SILVERMAN, 1980; CARBONE et al., 1999). Em virtude da natureza crônica e da severidade de muitas das apresentações das doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, mesmo em formas exclusivamente orais, torna-se difícil manter pacientes em uso de placebo. Entretanto, como afirmam relevantes trabalhos

publicados em literatura indexada ao sistema MEDLINE, os estudos clínicos placebo-controlados representam o modelo ideal de avaliação da eficácia de protocolos terapêuticos para estas doenças de natureza crônica (GONZALEZ-MOLES et al., 2003; SARDELLA et al., 1998).

Este trabalho propõe-se a realizar um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado para avaliar a eficácia da corticoterapia tópica oclusiva, por meio da aplicação do propionato de clobetasol com o uso de moldeiras de silicone, em lesões gengivais de pacientes com doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias. Serão enfatizadas neste estudo as doenças: pênfigo vulgar, penfigóide das membranas mucosas e líquen plano em virtude de serem as doenças de base mais freqüentemente associadas às manifestações gengivais. Por questões éticas, apenas os casos cujas lesões tenham comportamento estável e que não responderam adequadamente a outras modalidades de tratamento serão inseridos na amostra deste trabalho. Adicionalmente, serão avaliados pacientes que podem estar em uso de medicação sistêmica para a doença de base, mas que contemplem lesões gengivais descamativas crônicas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Gengivite descamativa e doenças mucocutâneas

Gengivite descamativa (GD) corresponde a manifestações gengivais de doenças mucocutâneas, principalmente doenças de natureza auto-imune como o pênfigo vulgar e penfigóide das membranas mucosas, e às definidas como de natureza inflamatória com mediação de base imune-celular, classicamente representadas pelo líquen plano. Estas doenças, entre outras características clínicas, podem manifestar na gengiva livre e/ou inserida, com quadros polimorfos, sob forma de lesões eritemato-descamativas, vésico-bolhosas, atróficas ou erosivas-ulcerativas. Normalmente, são precedidas por lesões vésico-bolhosas que se rompem, evoluindo para áreas erosivas e/ou ulcerativas as quais freqüentemente resultam em sangramento persistente da gengiva e desconforto (HOLMSTRUP, 1999; MARKOPOULOS et al., 1996; PLEMONS, 1999; SCULLY; LASKARIS, 1998; SCULLY; PORTER, 1997; SKLAVOUNOU; LASKARIS, 1983).

A prevalência das gengivites descamativas (GDs) está diretamente relacionada à prevalência da doença mucocutânea de base. As lesões gengivais podem ser os primeiros ou únicos sinais clínicos da doença mucocutânea associada (LASKARIS; SKLAVOUNOU; STRATIGOS, 1982; PLEMONS, 1999; SCULLY; LASKARIS, 1998). Desta forma, a caracterização das lesões de GD e o subsequente diagnóstico precoce da doença mucocutânea é de extrema importância, pois torna o tratamento e prognóstico mais favorável quando comparado às formas disseminadas.

Como já abordado, serão enfatizadas neste estudo as doenças: pênfigo vulgar, penfigóide das membranas mucosas e líquen plano em virtude de serem as mais freqüentemente associadas às GDs.

2.1.1 pênfigo

O termo pênfigo refere-se a um grupo de doenças bolhosas auto-imunes caracterizadas, histologicamente, por bolhas intra-epiteliais devido à acantólise e, imunopatologicamente, pela presença de anticorpos contra proteínas desmossômicas tanto no tecido quanto no sangue circulante. O pênfigo pode ser dividido em duas formas principais: pênfigo vulgar (PV) e pênfigo foliáceo (PF). Pacientes com PV e PF podem apresentar formas mais localizadas da doença, as quais são denominadas de pênfigo vegetante para o PV e pênfigo eritematoso para o PF. Outra importante forma de pênfigo é o pênfigo foliáceo endêmico ou fogo selvagem que apresenta as mesmas características clínicas, histopatológicas e imunopatológicas do PF, mas epidemiologicamente é distinta. É uma forma endêmica em áreas rurais do Brasil, especialmente em margens de rios. Formas de pênfigo associadas ao uso de medicamento, apesar de raras, também são descritas. Uma recente forma de pênfigo, menos comum, o pênfigo paraneoplásico (PPN) é distinta clínica, histológica e imunopatologicamente das outras formas de pênfigo e está associada a neoplasias linfoproliferativas de células B (SAMPAIO; RIVITTI, 2000; STANLEY, 1997; STANLEY, 2003).

O PV é a forma da doença tipicamente associada com lesões orais, as quais ocorrem na maioria dos casos. Estas alterações são verificadas predominantemente em adultos, e raramente em crianças. Lesões orais são as manifestações iniciais em quase 50% dos casos, mas podem ser os únicos sinais clínicos presentes. Bolhas ou vesículas intactas raramente são vistas na cavidade oral, pois as lesões rapidamente rompem-se resultando em erosões e ulcerações dolorosas. Manifestações gengivais apresentam-se usualmente como lesões descamativas e erosivas severas na gengiva livre e/ou inserida (DAVENPORT; CHEN; MILLER, 2001; SCULLY; CHALLACOMBE, 2002; WILLIAMS, 1989).

2.1.2 penfigóide

Penfigóide corresponde a um grupo de doenças bolhosas auto-imunes caracterizadas histologicamente pela formação de bolhas subepiteliais promovendo a separação do epitélio e tecido conjuntivo pela deposição de auto-anticorpos na zona da membrana basal (ZMB) (BHOL et al., 2001; SAMPAIO; RIVITTI, 2000). Esta família de doenças constitui um espectro: um pólo corresponde ao penfigóide bolhoso (PB) e penfigóide (herpes) gestacional (HG), que geralmente afetam a pele e raramente as mucosas; no outro pólo encontra-se o penfigóide das membranas mucosas (PMM) que se manifesta predominantemente nas superfícies mucosas, principalmente a mucosa oral e ocular, com ocasional envolvimento cutâneo (AHMED; KURGIS; ROGERS, 1991; SAMPAIO; RIVITTI, 2000).

Lesões do PMM podem localizar-se exclusivamente na mucosa oral, e nestes casos a gengiva é o principal sítio envolvido (AHMED; KURGIS; ROGERS, 1991; VINCENT; LILLY; BAKER, 1993; WILLIAMS, 1990). A manifestação exclusivamente oral foi caracterizada por Mobini, Ngarwalla e Ahmed (1998) como uma variedade clínica distinta do PMM, a qual foi denominada de penfigóide oral. As lesões gengivais apresentam morfologia variada: desde bolhas íntegras que se rompem (mais dificilmente que as lesões do PV), deixando áreas erosivas e/ou ulceradas, à inflamação linear discreta na gengiva marginal e inserida. Neste último caso, freqüentemente as lesões são diagnosticadas como gengivite induzida pela placa dentária, entretanto, embora o controle de placa melhore a apresentação das lesões, não as resolve completamente (HOLMSTRUP, 1999; SCULLY; LASKARIS, 1998).

2.1.3 Líquen plano

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, relativamente comum e de causa desconhecida. A etiologia do LP é desconhecida, entretanto estudos empregando testes imunohistoquímicos têm demonstrado que a patogênese da doença parece estar associada a uma resposta imune-celular envolvendo células apresentadoras de antígeno e um infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos T (EVERSOLE, 1994; SCULLY et al., 1998; WALSH et al., 1990). As manifestações orais do LP (LPO) são freqüentes, e caracterizam-se, clinicamente, por lesões que podem ser agrupadas em seis tipos: reticular, em placas, papular, atrófica, erosiva/ulcerativa e bolhosa (SCULLY et al., 1998; THORN et al., 1988;

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1978). As manifestações do LPO podem ocorrer em qualquer sítio da cavidade bucal, entretanto o sítio mais comum é a mucosa jugal, seguido em ordem decrescente de ocorrência pela língua, gengiva, lábios, palato e assoalho da boca (ANDREASEN, 1968; LOZADA-NUR; MIRANDA, 1997; MACHADO et al., 2003; SCULLY; PORTER, 1997). A maior parte dos pacientes com LPO apresentam envolvimento em múltiplos sítios intra-orais. A ocorrência de LPO isolado em um único sítio é incomum, com exceção às lesões gengivais. Estudos têm demonstrado uma prevalência aproximada de 10% de pacientes com LPO apresentando lesões exclusivamente gengivais (EISEN, 2002; SCULLY; EL-KOM, 1985). As lesões gengivais são predominantemente do tipo erosiva e atrófica, assemelhando-se, desta forma, às manifestações gengivais de outras doenças mucocutâneas. A sintomatologia do LPO normalmente depende da apresentação clínica. As lesões predominantemente brancas (reticular, em placas e papulares) são geralmente assintomáticas e, por esse motivo, normalmente, são diagnosticadas durante exame bucal de rotina. Já as lesões onde predominam áreas eritematosas (erosivas, atróficas e bolhosas) são acompanhadas de sintomatologia dolorosa intensa e desconforto, normalmente interferindo na qualidade de vida do paciente (GORSKY et al., 1996; MACHADO et al., 2003; SCULLY et al., 1998; VINCENT et al., 1990).

O diagnóstico do LPO deve ser realizado em bases clínicas, histopatológicas, e imunopatológicas. Histologicamente, os principais achados são o infiltrado inflamatório linfocitário subepitelial disposto em banda, degeneração hidrópica da camada basal, hiperqueratose focal, e queratinócitos necróticos. Contudo, alguns destes achados, que dependem da atividade da doença, nem sempre estão evidentes. Os achados imunopatológicos, por meio da imunofluorescência direta,

embora não sejam patognomônicos podem auxiliar ao diagnóstico do LPO como fator de exclusão de outras patologias, e pela deposição de anti-fibrinogênio na zona da membrana basal e nos corpos citóides (NIEBOER, 1987; FIRTH; RADDEN; READE, 1990; RAGHU; NIRMALA; SREEKUMARAM, 2002). A presença de imunoglobulina M (IgM), imunoglobulina A (IgA), imunoglobulina G (IgG) e complemento 3 (C3), exclusivamente nos corpos citóides, tem sido relatada na literatura como achados mais compatíveis com o LP (ABELL et al., 1975; KILPI et al., 1988; MOTTA et al., 2004; WATANABE; HAYASHI; KAWADA, 1981).

2.1.4 outras doenças mucocutâneas

A **dermatose por IgA linear do adulto (DAL)** é uma doença mucocutânea crônica que afeta mais freqüentemente mulheres na 5ª década de vida (KELLY et al., 1988; PORTER et al., 1990). Caracteriza-se clinicamente por “rash” cutâneo, vésico-bolhoso, pruriginoso, que afeta freqüentemente o tronco superior, ombros, face, e extremidades. O envolvimento de mucosas é comum (aproximadamente 80%), e lesões orais são reportadas em torno de 50% dos casos. Estas se caracterizam por formações vésico-bolhosas, erosões e ulcerações que podem ocorrer em qualquer sítio da cavidade bucal, incluindo a gengiva (CHAN; REGEZI; COOPER, 1990; KELLY et al., 1988; PORTER; SCULLY, 1992). A causa é desconhecida, entretanto alguns fatores como drogas, infecções, traumas, alterações auto-imunes, e a presença de neoplasias malignas têm sido apontados como possíveis fatores antigênicos (HOLMSTRUP, 1999; NISENGARD, 1987).

Psoríase (PS) é uma doença inflamatória crônica que afeta homens e mulheres em igual frequência, sendo mais prevalente em pessoas de cor branca, e geralmente na 2ª e 3ª décadas de vida. A causa da PS permanece desconhecida, mas mecanismos ligados à hereditariedade parecem estar fortemente envolvidos na etiopatogênese desta doença. O diagnóstico de psoríase oral é definido quando o curso clínico das lesões orais é paralelo ao das lesões cutâneas (WEATHERS et al., 1974; YOUNAI; PHELAN, 1997), quando as lesões apresentam mesmo padrão histopatológico (SKLAVOUNOU; LASKARIS, 1983), quando existe história familiar positiva para PS, e pela pesquisa de antígeno leucocitário de histocompatibilidade (HLA), especialmente os antígenos B13, B17, B37, Cw4 e Cw6 (EASTMAN; GOLDBLATT, 1983). As manifestações orais, embora raras, podem ocorrer e são representadas por lesões eritemato-descamativas, devendo ser diferenciadas com outras doenças como língua geográfica, estomatite geográfica e lesões orais da Síndrome de Reiter (MIGLIARI et al., 2004; WEATHERS et al., 1974).

O lúpus eritematoso (LE) é uma doença auto-imune crônica que pode afetar pele, mucosas e outros órgãos. As principais formas são o lúpus eritematoso cutâneo-crônico ou discóide, o lúpus eritematoso cutâneo sub-agudo, lúpus cutâneo agudo, e o lúpus eritematoso sistêmico (SAMPAIO; RIVITTI, 2000; SCULLY; LASKARIS, 1998). Lesões orais podem estar presentes em qualquer forma de lúpus, e são caracterizadas por lesões com atrofia central, por vezes associadas a áreas erosivas ou ulceradas, delimitada por bordas queratósicas e estriadas. As áreas mais afetadas são vermelhão do lábio, palato, mucosa jugal e, eventualmente, a gengiva. O diagnóstico é estabelecido com base em critérios clínicos, laboratoriais, histopatológicos e imunopatológicos (HOLMSTRUP, 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2000).

As **reações induzidas por drogas (RID)** correspondem a erupções conseqüente ao uso de drogas de uso sistêmico ou drogas de uso local que apresentem absorção sistêmica. São também denominadas de farmacodermias e apesar de manifestarem-se comumente na pele, outras regiões, incluindo a mucosa oral, podem ser comprometidos (DAVIS; SQUIER: LILLY, 1998; SAMPAIO; RIVITTI, 2000). Estas lesões podem ser ocasionadas por fenômenos não-alérgicos, como por exemplo, intolerância, efeitos colaterais, distúrbio microbiológico, alterações metabólicas, e por fenômenos alérgicos, como no **eritema multiforme** e nas **reações alérgicas**.

Eritema multiforme é uma reação de hipersensibilidade aguda que afeta indivíduos jovens e normalmente está associada ao uso recente de drogas (barbitúricos, sulfonamidas e antiinflamatórios), e a agentes infecciosos como vírus do herpes simples. De acordo com sua severidade, o eritema multiforme pode ocorrer em três formas: **eritema multiforme menor**, caracterizada por lesões cutâneas em “alvo”, podendo ou não estar associadas a lesões em mucosa oral; **eritema multiforme major** ou **síndrome de Stevens-Johnson** caracterizada pelo envolvimento severo de pele e mucosas, principalmente ocular e oral; e a **necrólise epidérmica tóxica** ou **síndrome de Lyell**, forma mais severa das três, caracterizada pela formação de bolhas e descamação, deixando superfícies erosadas extensas em pele e mucosas. O diagnóstico é eminentemente clínico, estabelecido pela identificação do uso de uma droga associada ou presença de infecções de início pouco anterior ou simultâneo ao aparecimento das lesões. O exame histopatológico é inespecífico, mas muitas vezes é necessário para exclusão de outras doenças (PLEMONS; GONZALES; BURKHART, 1999; SAMPAIO; RIVITTI, 2000; SCULLY; LASKARIS, 1998).

A ocorrência de **reações alérgicas** na cavidade oral é incomum, mas quando presentes são, normalmente, resultado de reações mediadas por IgE (reação de hipersensibilidade de tipo I) ou reações mediadas por linfócitos T (reação de hipersensibilidade do tipo IV). Estas manifestações podem estar relacionadas a várias substâncias que atuam como alergênicos: **dentifrícios, enxaguatórios bucais, alimentos** e, mais freqüentemente, **materiais restauradores (mercúrio, níquel, acrílico)**. Lesões gengivais podem ser semelhantes a lesões orais de líquen plano, sendo denominadas de lesões ou reações liquenóides. O diagnóstico destas alterações é realizado com base em critérios clínicos, mas o exame histopatológico pode ser necessário para excluir outras patologias. O diagnóstico conclusivo é estabelecido quando há remissão completa das lesões após a remoção do possível agente alergênico (DAVIS; SQUIER: LILLY, 1998; HOLMSTRUP, 1999; SCULLY; LASKARIS, 1998).

2.2 Tratamento da gengivite descamativa

O tratamento das GDs só pode ser conduzido adequadamente após um diagnóstico conclusivo da doença de base associada, o qual deve ser estabelecido com base no exame clínico-anamnésico, histopatológico e imunopatológico. As GDs tendem a ser persistentes e de longa duração, podendo causar desconforto acentuado ao paciente, como, por exemplo, nas formas erosivas e atróficas de LPO (EISEN, 2002; SCULLY et al., 1998). O tratamento da GD é direcionado ao controle dos sinais e sintomas, e monitoramento dos pacientes, uma vez que não há cura

para as doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, as quais a GD normalmente está associada. A severidade e extensão das lesões nas GDs são aspectos importantes na forma e evolução do tratamento.

Formas localizadas podem ser controladas com corticosteróides tópicos (fluocinonida, betametasona, ou propionato de clobetasol) em combinação com técnicas oclusivas, como o método descrito por Aufdemorte, De Villez e Parel (1985), utilizando moldeiras de silicone para aplicar o corticosteróide, com a finalidade de estabelecer oclusão do medicamento sobre as lesões. O uso de corticosteróides em aerosol ou em solução p/ bochechos também tem demonstrado eficácia no controle de lesões orais (GONZALEZ-MOLES et al., 2002; TYLDESLEY; HARDING, 1977). A aplicação intralesional de corticosteróides, como a triamcinolona em suspensão, está indicada no tratamento de lesões orais limitadas e recalcitrantes (ZEGARELLI, 1980). Sua aplicação na GD é limitada devido à espessura reduzida do tecido gengival. A corticoterapia sistêmica (via oral) deve ser considerada no controle das lesões orais, entretanto deve estar reservada para os casos mais severos ou naqueles casos em que os tratamentos tópicos não foram bem-sucedidos. Medicamentos substitutivos dos corticosteróides incluem os retinóides, a dapsona, a talidomida, e outras drogas com ação imunossupressora. Estes medicamentos, inclusive os corticosteróides tópicos, apresentam efeitos colaterais significativos, os quais devem ser avaliados criteriosamente quanto à relação risco/benefício quando da opção terapêutica (DE HORATIUS; SPERBER; WERTH, 2002).

2.2.1 corticosteróides

Os corticosteróides representam as drogas mais usadas no tratamento das doenças comentadas anteriormente. Corticosteróides tópicos de alta potência têm sido utilizados com relativo sucesso no controle de lesões gengivais localizadas, permitindo remissão dos sinais e alívio da sintomatologia dolorosa (AUFDERMORTE; DE VILLEZ, PAREL, 1985; CARBONE et al., 1999; LOZADA; SILVERMAN, 1980; TYLDESLEY; HARDING, 1977; VOUTE et al., 1993). Entre os vários corticosteróides tópicos, o propionato de clobetasol tem demonstrado eficácia superior no controle de lesões orais quando comparado a outros corticosteróides (CARBONE et al., 1997; CARBONE et al., 1999; CARBONE et al., 2003; CARROZZO; GANDOLFO, 1999; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA-NUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; SCULLY; CHALLACOMBE, 2002).

Os corticosteróides inibem muitos dos processos associados com a inflamação e a resposta imune. As propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras dos corticosteróides resultam da ação que estas drogas exercem sobre a síntese de proteínas, especialmente a produção de citocinas pelos linfócitos. Esta ação, por sua vez, interfere na liberação de outros mediadores inflamatórios e imunológicos. Como efeitos iniciais, os corticosteróides reduzem a permeabilidade capilar causada pela histamina e bradicinina, reduzindo assim o edema. Também atuam reduzindo a produção de bradicinina e migração de leucócitos para o sítio da inflamação. Efeitos mais tardios dos corticosteróides são: redução da formação de tecido de granulação pela inibição da proliferação de fibroblastos e vasos sanguíneos. Com relação ao

sistema imunológico, os corticosteróides diminuem a produção de interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), e proteínas do sistema complemento. Adicionalmente, este mecanismo inibitório reduz a ativação e proliferação de linfócitos T e de macrófagos (DE HORATIUS; SPERBER; WERTH, 2002; HAYNES, 1993; SCULLY et al., 1998).

O uso prolongado de grandes doses de corticosteróides provoca uma exacerbação dos seus efeitos fisiológicos resultando em sérios efeitos colaterais, como: supressão do eixo hipotálamo-córtex supra-renal, distúrbios hidroeletrólíticos, hipertensão, hiperglicemia, resistência reduzida a infecções, distúrbio de comportamento, catarata, alterações no sistema músculo-esquelético (miopatia e osteoporose), e, em sua expressão máxima, a síndrome de Cushing (“fácies em lua cheia”, “juba de búfalo”, aumento dos coxins supraclaviculares, obesidade central, estrias, equimoses, acne, hirsutismo) (HAYNES, 1993). Desta forma, os pacientes devem ser monitorados quanto aos efeitos colaterais. O uso de corticosteróides tópicos na pele e em mucosas por curto período não tem produzido qualquer efeito sistêmico importante, entretanto a aplicação em grandes áreas inflamadas e por período prolongado deve ser realizado com cautela, uma vez que os corticosteróides são facilmente absorvidos pelo tecido epitelial e, portanto, podem causar os efeitos colaterais descritos (PLEMONS; GONZALES; BURKHART, 1990).

Um outro aspecto relevante é o desenvolvimento de infecções oportunistas na cavidade oral. A imunossupressão induzida pelo corticosteróide promove crescimento de espécies de *Candida sp* resultando no desenvolvimento de candidose oral durante o uso de corticosteróides tópicos e inalatórios (LOZADANUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; THONGPRASOM et al., 1992; VOÛTE et al., 1993). Estudos têm demonstrado que pacientes tratados com corticosteróides

apresentam altos níveis de glicose na saliva, e isto pode promover crescimento, proliferação e adesão de espécies de *Candida sp* nas células da mucosa oral (KNIGHT; FLETCHER, 1971; SAMARANAYAKE; MACFARLANE, 1985). Adicionalmente, existem evidências que a aderência de espécies de *Candida sp* às células epiteliais orais é aumentada quando leveduras crescem em meios suplementados com dexametasona e triamcinolona (GHANNOUM; ELTEEN, 1987).

A frequência de candidose em pacientes sob corticoterapia parece ser dependente da imunossupressão local causada pela medicação, que por sua vez é influenciada pelo tempo e frequência de uso, e pela potência do corticosteróide. A ocorrência de candidose pode aumentar os sintomas locais e comprometer o sucesso do tratamento corticoterápico. Deve-se, portanto, instituir o tratamento para infecção fúngica, o qual deve ser mantido durante a corticoterapia (EPSTEIN; KOMIYAMA; DUNCAN, 1986).

Estudos utilizando corticosteróides tópicos no tratamento de lesões orais de doenças mucocutâneas não demonstraram a ocorrência de candidose quando usados em períodos curtos (média de 2 semanas/uso diário) (AUFDERMORTE; DE VILLEZ; PAREL, 1985; SARDELLA et al., 1998; LOZADA; SILVERMAN, 1980), entretanto estes estudos se basearam apenas na presença de sintomas e sinais clínicos, o que tornam esses resultados subjetivos. Os estudos de Lozada-Nur e Huang (1991) e Thongprasom et al. (2003), demonstraram ocorrência de candidose oral secundária à corticoterapia tópica (média de 1 mês/uso diário) por meio de dados clínicos e laboratoriais. É recomendada uma rotina de exames complementares (exame micológico direto - KOH 10%, e citologia esfoliativa corada pelo ácido periódico de Shiff - PAS) para estabelecer o diagnóstico conclusivo de candidose na avaliação dos pacientes sob corticoterapia tópica.

2.2.2 protocolos de tratamento para GD

A necessidade do desenvolvimento de protocolos de tratamento para as GDs tem sido enfatizado por alguns autores (DAMOULIS; GAGARI, 2000; LILLY; SPIVEY; FOTOS, 1995). Após o diagnóstico, a terapia de escolha deve ter por finalidade o controle da doença de base, o qual normalmente é feito com o uso de corticosteróides, como já abordado anteriormente. Adicionalmente, pacientes com GD devem receber especial atenção quanto à higiene oral. A presença de erosões e eritemas difusos nos tecidos gengivais impede um adequado controle de biofilme dentário que, por sua vez, agrava as lesões e sintomas associados à GD. É necessário, portanto, um controle rigoroso de biofilme dentário para que haja sucesso no tratamento (GONZALEZ-MOLES et al., 2003). Recomenda-se o uso de escovas dentais macias, e dentifrícios com pouca abrasividade, evitando assim trauma aos tecidos gengivais, que pode contribuir para perpetuação das lesões.

Embora existam muitos estudos terapêuticos publicados, as informações constantes na literatura científica, referentes ao uso de corticosteróides tópicos nas GDs limitam-se à avaliação de relatos de casos ou estudos de observação clínica em pequenos grupos de pacientes (AUFDERMORTE; DE VILLEZ; PAREL, 1985; DAMOULIS; GAGARI, 2000; DAVENPORT; CHEN; MILLER, 2001; GONZALEZ-MOLES et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA-NUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; ROBINSON; LOZADA-NUR; FRIEDEN, 1997; SARDELLA et al., 1998; VINCENT; LILLY; BAKER, 1993). Poucos são os estudos que aplicaram testes placebo-controlados (TYLDESLEY; HARDING, 1977; LOZADA; SILVERMAN, 1980; VOÛTE et al., 1993; CARBONE et al., 1999). Desta forma, este projeto propõe-se a realizar

um estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado para avaliar a eficácia da corticoterapia tópica em pacientes com manifestações gengivais, caracterizadas como gengivite descamativa, associadas a doenças mucocutâneas de natureza auto-imune e inflamatória.

3 PROPOSIÇÃO

O tratamento das lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, caracterizadas como gengivites descamativas (GDs), permanece ainda um desafio na estomatologia, principalmente em virtude da natureza crônica destas alterações. A corticoterapia tópica tem sido indicada como uma das principais opções terapêuticas para as GDs, entretanto, poucos são os estudos constantes na literatura científica que aplicaram testes placebo-controlados. Desta forma, este estudo objetiva avaliar a eficácia da corticoterapia tópica oclusiva no tratamento das GDs por meio de estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Pacientes

Vinte e dois pacientes atendidos na Faculdade de Odontologia - USP (Campus São Paulo ou Ribeirão Preto) apresentando lesões gengivais crônicas e sintomáticas, clinicamente caracterizadas como gengivite descamativa (GD), que não responderam outras formas de tratamento previamente realizadas, participaram deste estudo (Figura 4.1). O diagnóstico das lesões foi baseado na história médica e características clínicas (presença de sinais e sintomas), confirmado pela realização de exame histopatológico (microscopia de luz - hematoxilina e eosina) e imunofluorescência direta a partir de biópsia incisional de lesão. Os critérios clínicos para caracterização das GDs foram: presença de eritema, atrofia, vesículas, bolhas, erosões, ulcerações e descamação, em múltiplas combinações ou não. Com relação aos sintomas foram considerados: dor, sangramento, desconforto, dificuldade durante alimentação, fala e escovação. Todos os pacientes foram submetidos a hemograma, glicemia, aferição da pressão arterial, e citologia esfoliativa da mucosa oral (empregando a coloração de ácido periódico de Shiff - PAS). Os pacientes com diagnóstico de LP, além dos exames citados, foram submetidos a provas de função hepática (bilirrubinas total e direta, fosfatase alcalina, gama-GT, AST, ALT) e sorologia para hepatite A, B e C. Este estudo foi analisado e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas, e os pacientes foram esclarecidos sobre o projeto. A participação dos mesmos ocorreu mediante consentimento por escrito (Apêndice A e B; Anexo A).

Figura 4.1 - Eritema generalizado e bolha íntegra (seta) em paciente com penfigóide das membranas mucosas

4.2 Medicamento

Neste estudo foi utilizado o propionato de clobetasol a 0,05% em pomada para o tratamento das lesões gengivais. O corticosteróide foi testado contra uma substância placebo, que apresentava formulação idêntica à do corticosteróide, porém sem seu princípio ativo. O corticosteróide e o placebo foram obtidos pela Galderma Brasil Ltda, e fornecidos em bisnagas iguais (tanto externamente, quanto na estrutura da pomada – coloração, sabor e consistência) de 30g codificadas aleatoriamente, impossibilitando dessa forma a identificação das substâncias (Figuras 4.2a e 4.2b). Os códigos foram revelados apenas ao final do estudo.

Figura 4.2 - Bisnagas codificadas utilizadas no estudo (a e b)

4.3 Estudo duplo-cego

Um único profissional realizou o atendimento aos pacientes. Todos os dados clínicos coletados foram registrados em protocolo específico para o estudo. Especificamente para as lesões gengivais foi elaborado periodontograma para registro do número de sítios afetados pela doença de base (Apêndice C). Inicialmente, antecedendo à fase de aplicação das pomadas, os pacientes receberam tratamento periodontal básico, moldagem dos arcos dentários e confecção de moldeiras individuais de silicone (Figuras 4.3a – 4.3d). Toda medicação tópica oral em uso pelo paciente foi suspensa pelo menos 1 mês antes do início do estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1, constituído por 5 pacientes em uso de medicação sistêmica para o controle de lesões cutâneas e/ou gengivais associadas à doença mucocutânea (somente foram incluídos pacientes que estivessem sob uma mesma medicação e posologia por no mínimo 3 meses, e que fosse possível a manutenção da mesma durante o protocolo) e, grupo 2, constituído por 17 pacientes que não utilizavam medicação sistêmica para doença de base. A descrição do teste está demonstrada na Figura 4.4. Inicialmente, os pacientes de cada grupo receberam um tipo de pomada (bismaga 1) e foram orientados em como utilizá-la no preenchimento das moldeiras. Em seguida foram instruídos a aplicá-la 3 vezes ao dia durante 20 minutos, por um período de duas semanas. Todos os pacientes foram orientados a utilizar as pomadas após a higiene oral e ficar pelo menos 1 hora, após cada aplicação, sem ingerir qualquer alimento. A frequência de uso da pomada foi reduzida na 3ª semana para 1 vez ao dia (pela manhã) em dias alternados (fase 1 do estudo). Após esta fase, foi

estabelecido um intervalo de 2 semanas sem tratamento (*washout* - eliminação de efeito residual) após o qual houve a inversão das pomadas (bislaga 2), e os pacientes passaram a utilizá-la da mesma maneira que a bislaga 1 (fase 2 do estudo). Para esta fase foi confeccionada nova moldeira de silicone. A cada consulta de reavaliação, os pacientes retornaram com os tubos de pomada em uso.

Figura 4.3 – Seqüência de procedimentos para confecção das moldeiras: a. modelos de estudo com alívios correspondentes às áreas com lesão (seta); b. placas de silicone usadas para confecção das moldeiras; c. adaptação das moldeiras ao modelo de estudo; d. inserção da pomada nas moldeiras

4.4 Resposta terapêutica do estudo

A avaliação da resposta terapêutica foi baseada na comparação do número de sítios afetados em cada fase do estudo com os dados obtidos na consulta inicial. O percentual de melhora (redução do número de sítios afetados) expressou a resposta clínica ao protocolo aplicado. As consultas de avaliações foram realizadas na 2^a, 5^a, 7^a, e na 10^a semana após o início do teste. De acordo com o percentual obtido na remissão dos sinais, a resposta foi classificada como completa (100%), excelente (75% a 99%), boa (50% a 74%), regular (1% a 49%), inalterada e piorada. Com relação a avaliação dos sintomas, a resposta foi classificada como completa (ausência de qualquer sintoma), parcial (persistência de algum sintoma), inalterada e piorada.

Durante as consultas de retorno, os pacientes foram monitorados quanto à ocorrência de efeitos colaterais ao tratamento instituído utilizando os critérios clínicos: “fácies em lua cheia”, aumento de peso, sinais e sintomas da candidose; e critérios laboratoriais: citologia esfoliativa da mucosa bucal, glicemia, hemograma, e pressão arterial. Nos casos em que fosse detectado candidose oral foi instituído o tratamento com antifúngico juntamente com a pomada em uso. Além disso, foi realizado controle de biofilme dentário, quando necessário.

4.5 Análise estatística

Foram analisados os efeitos do tratamento nos dois períodos do estudo cruzado, por meio do teste exato de Fisher, e valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Figura 4.4 - Descrição gráfica do teste duplo-cego, cruzado, placebo-controlado

5 RESULTADOS

5.1 Pacientes

As características gerais dos pacientes estão demonstradas na Tabela 5.1. O grupo 1, constituído por 5 pacientes (todos do sexo feminino, média de idade $48,2 \pm 8,13$ anos, variação 38–58 anos), apresentaram diagnóstico de pênfigo vulgar. O tempo de duração da doença variou de 4–11 anos (média $8,2 \pm 3,42$ anos). O grupo 2 foi constituído por 17 pacientes (5 homens e 12 mulheres, média $51,4 \pm 18,25$ anos, variação 25–78 anos). Destes pacientes, 3 apresentavam pênfigo vulgar, 5 penfigóide das membranas mucosas, e 9 líquen plano oral. Considerando o conjunto das doenças, o tempo de duração variou de 1–15 anos (média $5,6 \pm 4,04$ anos).

A medicação sistêmica em uso pelos pacientes do grupo 1 constituía de predinisona, 5 mg em dias alternados em 3 pacientes. Destes, 1 fazia uso de alendronato de sódio (10 mg/dia) e carbonato de cálcio (5 mg/dia). Os outros 2 controlavam o PV com predinisona (5 mg/dia) e dapsona (100 mg/dia). Destes, 1 fazia suplemento de cálcio (5 mg/dia) e ácido fólico diário. Apenas uma paciente (20%) deste grupo apresentava outra doença sistêmica concomitante (talassemia - controlada com ácido fólico). Nos pacientes do grupo 2, nenhum fazia uso de medicamento sistêmico para o controle da doença mucocutânea. Neste grupo, o envolvimento sistêmico concomitante mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica (4; 23,5%), controlada com o uso de anti-hipertensivo, seguida de distúrbios emocionais (2; 11,9%) controlado com uso de ansiolótico; diabetes mellitus tipo 2 (1; 5,8%) controlado com dieta; glaucoma (1; 5,8%) controlado com

hipotensor ocular; hipotireoidismo (1; 5,8%) controlado com hormônio tireoidiano; litíase renal (1; 5,8%).

5.2 Resposta clínica

A evolução dos pacientes durante cada fase do estudo está demonstrada nas Tabelas 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5. Nos pacientes do grupo 1, a resposta observada, com relação a remissão dos sinais, foi a mesma para as duas fases do teste (clobetasol e placebo). Em ambas as fases, 4 pacientes (80%) apresentaram resposta regular e 1 (20%) apresentou piora do quadro clínico. Variações significativas do quadro clínico não foram observadas após a suspensão (*washout*) das pomadas, tanto após o uso clobetasol quanto após o placebo ($P > 0,05$) (Tabela 5.2).

Nos pacientes do grupo 2, também na avaliação dos sinais, 13 pacientes (76,5%) apresentaram melhora durante o uso do propionato de clobetasol, assim caracterizadas: 1 paciente (5,9%) com resposta excelente, 2 (11,8%) com boa resposta, e 10 (58,8%) com resposta regular. Nos outros 4 pacientes (23,5%) houve piora do quadro clínico enquanto faziam uso do clobetasol. Na fase placebo, 10 pacientes (58,8%) obtiveram melhora do quadro, 2 (11,8%) com resposta excelente e 8 (47%) com resposta regular. Sete pacientes (41,2%) apresentaram piora do quadro clínico. Nas fases de transição das bisnagas (período *washout*), com a suspensão do propionato de clobetasol, 2 pacientes (11,8%) apresentaram boa resposta, 6 pacientes (35,2%) apresentaram resposta regular e 9 pacientes (52,9%) apresentaram piora das lesões. No período pós-suspensão do placebo, a resposta

foi semelhante: 2 pacientes (11,8%) apresentaram boa resposta, 6 pacientes (35,2%) apresentaram resposta regular, diferindo apenas no número de pacientes sem resposta e com quadro piorado que, nesta fase, correspondeu a 3 (17,6%) e 6 (35,2%) pacientes, respectivamente ($P > 0,05$) (Tabela 5.3).

Com relação aos sintomas, nos pacientes do grupo 1, durante o uso do propionato de clobetasol, 3 (60%) apresentaram melhora parcial, e nos 2 remanescentes, 1 (20%) não apresentou alteração na sintomatologia e o outro (20%) referiu piora dos sintomas. Durante o uso do placebo, 1 paciente (20%) apresentou melhora parcial dos sintomas, e os outros 4 (80%) não referiram qualquer alteração na sintomatologia. Nas duas etapas pós-suspensão das pomadas, a maioria dos pacientes (80%) apresentou resposta inalterada ou piora da sintomatologia. Apenas um paciente (20%), em cada uma dessas etapas, referiu melhora parcial dos sintomas ($P > 0,05$) (Tabela 5.4).

Nos pacientes do grupo 2, durante uso do propionato de clobetasol, melhora completa dos sintomas foi observada em 2 casos (11,8%), remissão parcial em 9 (52,9%), e 6 (35,2%) tiveram resposta inalterada. Durante a fase do placebo, 7 pacientes (41,2%) apresentaram melhora parcial dos sintomas, 8 (47%) não constataram alteração da sintomatologia e 2 (11,8%) apresentaram agravamento dos sintomas. No período pós-suspensão do clobetasol, 1 paciente (5,8%) apresentou melhora completa, 3 (17,6%) tiveram remissão parcial, 8 (47%) não constataram alteração na sintomatologia, e 5 pacientes (29,4%) apresentaram piora dos sintomas. Já no período pós-suspensão do placebo, 2 pacientes (11,8%) apresentaram resposta parcial, 10 (58,8%) sintomatologia inalterada, e 5 (29,4%) agravamento da sintomatologia ($P > 0,05$) (Tabela 5.5).

A diferença dos resultados obtidos entre o período de uso do propionato de clobetasol e placebo, nos dois grupos de pacientes, para os parâmetros analisados não foi estatisticamente significativa (Teste exato de Fisher; $P > 0,05$).

Com relação aos efeitos colaterais desenvolvidos no decorrer do protocolo, 2 pacientes (11,8 %) do grupo 2 desenvolveram candidose após o uso do propionato de clobetasol. Nenhum outro efeito colateral foi verificado.

Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes do estudo (n = 22)

Grupo	Nº	Sexo (%)		Idade (anos)	Doença mucocutânea (%)			Duração da doença (anos)
		H	M		PV	PMM	LP	
G 1	05	0	5 (22,7)	38 – 58 (48,2 ± 8,13)	5 (22,7)	0	0	4-11 (8,2 ± 3,42)
G 2	17	5 (22,7)	12 (54,6)	25 – 78 (51,4 ± 18,25)	3 (13,6)	5 (22,7)	9 (40,9)	1-15 (5,6 ± 4,04)
Total	22	5 (22,7)	17 (77,3)	25 - 78 (50,6 ± 16,38)	8 (36,4)	5 (22,7)	9 (40,9)	1-15 (6,2 ± 3,98)

Tabela 5.2 - Resposta dos sinais clínicos da GD ao teste duplo-cego no grupo 1 (pacientes em uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 05)

	Fases do protocolo			
	clobetasol	washout C	Placebo	washout P
Resposta clínica*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completa	0	0	0	0
Excelente	0	0	0	0
Boa	0	0	0	0
Regular	4 (80)	3 (60)	4 (80)	3 (60)
Inalterada	0	0	0	1 (20)
Piorada	1 (20)	2 (40)	1 (20)	1 (20)
Total	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)

*ns – não significante (Teste exato de Fisher; $P > 0,05$) em todas as fases do estudo

washout C – período após suspensão do clobetasol

washout P – período após suspensão do placebo

Tabela 5.3 - Resposta dos sinais clínicos da GD ao teste duplo-cego no grupo 2 (pacientes sem uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 17)

	Fases do protocolo			
	clobetasol	washout C	placebo	washout P
Resposta clínica*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completa	0	0	0	0
Excelente	1 (5,9)	0	2 (11,8)	0
Boa	2 (11,8)	2 (11,8)	0	2 (11,8)
Regular	10 (58,8)	6 (35,2)	8 (47)	6 (35,2)
Inalterada	0	0	0	3 (17,6)
Piorada	4 (23,5)	9 (52,9)	7 (41,2)	6 (35,2)
Total	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)

*ns – não significante (Teste exato de Fisher; $P > 0,05$) em todas as fases do estudo

washout C – período após suspensão do clobetasol

washout P – período após suspensão do placebo

Tabela 5.4 - Resposta dos sintomas da GD ao teste duplo-cego no grupo 2 (pacientes sem uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 17)

	Fases do protocolo			
	clobetasol	washout C	placebo	washout P
Resposta clínica*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completa	0	0	0	0
Parcial	3 (60)	1 (20)	1 (20)	1 (20)
Inalterada	1 (20)	2 (40)	4 (80)	3 (60)
Piorada	1 (20)	2 (40)	0	1 (20)
Total	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)

*ns – não significante (Teste exato de Fisher; $P > 0,05$) em todas as fases do estudo

washout C – período após suspensão do clobetasol

washout P – período após suspensão do placebo

Tabela 5.5 - Resposta dos sintomas da GD ao teste duplo-cego no grupo 2 (pacientes sem uso de medicação sistêmica para tratamento da doença de base associada à GD) (n = 17)

	Fases do protocolo			
	clobetasol	washout C	placebo	washout P
Resposta clínica*	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completa	2 (11,8)	1 (5,8)	0	0
Parcial	9 (52,9)	3 (17,6)	7 (41,2)	2 (11,8)
Inalterada	6 (35,2)	8 (47)	8 (47)	10 (58,8)
Piorada	0	5 (29,4)	2 (11,8)	5 (29,4)
Total	17 (100)	17 (100)	17 (100)	17 (100)

*ns – não significante (Teste exato de Fisher; $P > 0,05$) em todas as fases do estudo

washout C – período após suspensão do clobetasol

washout P – período após suspensão do placebo

6 DISCUSSÃO

Uma variedade de agentes terapêuticos tem sido utilizada para o tratamento de lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, que incluem os corticosteróides, os retinóides, os antimicrobianos, e os imunossuppressores. O uso de corticosteróides tópicos de alta potência permanece como uma das principais opções de tratamento para estas lesões gengivais (ALEINIKOV; JORDAN; MAIN, 1996; CARBONE et al., 1997; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; SCULLY et al., 1998; VINCENT et al., 1990). Este estudo teve como objetivo avaliar se o propionato de clobetasol (0,05%) administrado em moldeiras individuais de silicone é efetivo no controle das lesões gengivais, caracterizadas como GDs, em 22 pacientes, por meio de estudo duplo-cego, cruzado, placebo-controlado.

Muitos estudos têm demonstrado que o propionato de clobetasol é efetivo no tratamento das manifestações orais das doenças mucocutâneas, incluindo as GDs, entretanto a maioria deles corresponde a estudos de observação clínica de longa duração, ou estudos comparativos entre o corticosteróide e outras drogas com ação antiinflamatória (CARBONE et al., 1997; CARBONE et al., 1999; GONZALEZ-MOLES et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA-NUR, MIRANDA; MALIKSI, 1994; SARDELLA et al., 1998). Apenas Carbone et al. (1999) conduziram um estudo placebo-controlado com o propionato de clobetasol. Entretanto, estes autores desenvolveram um estudo comparativo entre o propionato de clobetasol, fluocinonida e placebo, em que grupos diferentes de pacientes usaram cada uma das substâncias testadas. Até o momento, este presente estudo parece ser o

primeiro a aplicar um teste duplo-cego, cruzado, placebo-controlado com o propionato de clobetasol no tratamento das GDs, o que limita a comparação dos nossos resultados com o de outros estudos, cujos objetivos foram semelhantes.

Doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias apresentam um curso crônico e podem, em sua evolução natural, apresentar períodos de remissão espontânea, especialmente o LP (SCULLY et al., 1998; SILVERMAN; GORSKY; LOZADA-NUR, 1985). Desta forma, o corticosteróide foi testado contra uma substância placebo. Analisando o total da amostra deste estudo (grupo 1 + grupo 2 = 22 pacientes) verificou-se melhora no parâmetro sinais durante o uso do propionato de clobetasol (17/22; 77,2%) quando comparados ao uso do placebo (14/22; 63,6%). Com relação aos sintomas, as diferenças percentuais foram maiores: 59% (13/22) durante o uso do corticosteróide, contra 36,3% (8/22) durante o uso do placebo. Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significantes ($p > 0,05$). O fato de nem todos os pacientes apresentarem completa remissão dos sinais e sintomas da doença após o uso do corticosteróide, pode ser justificado pela necessidade de um maior tempo de aplicação da medicação nestes pacientes, para que melhores resultados possam ser obtidos. A resposta positiva de 63,6% e 36,3% para os parâmetros sinais e sintomas, respectivamente, durante o uso do placebo, pode ser explicada por um possível efeito psicossomático, reduzindo ação de auto-anticorpos, substâncias do sistema complemento e agentes estimuladores (linfocinas) da resposta imune (ROHLEDER et al., 2001). Remissão espontânea das lesões também pode ter contribuído na melhora clínica das lesões.

De acordo com alguns autores, a aplicação de corticosteróides tópicos de alta potência tem mostrado ser bem eficazes no controle de lesões orais quando o paciente está em tratamento sistêmico corticoterápico com baixa dosagem (regime

de manutenção) para doença mucocutânea associada à lesão oral, prevenindo recorrências sem desenvolver os freqüentes efeitos colaterais conseqüentes ao uso de corticosteróide sistêmico (LOZADA-NUR; HUANG, 1991; CARBONE et al., 2003). A análise separada por grupos, com e sem medicação sistêmica, teve por finalidade avaliar se o tratamento tópico é eficaz como uma terapia adjuvante à corticoterapia sistêmica na GD, e então permitir a manutenção de baixas doses de corticosteróide sistêmico. Entretanto, o propionato de clobetasol promoveu melhores resultados no grupo de pacientes que não necessitaram controlar a doença mucocutânea com medicamento sistêmico. Talvez, os pacientes do grupo 1, por possuírem doenças com apresentação mais severa (todos com PV), cuja resposta terapêutica pode ser mais lenta, tenham apresentado, em sua maioria, resposta clínica regular (4/5; 80%) para o parâmetro sinais e resposta parcial (3/5; 60%) com relação aos sintomas, durante o uso do propionato de clobetasol. Possivelmente, um maior tempo de uso do medicamento associado à terapia sistêmica possa induzir a melhores resultados.

A opção pelo propionato de clobetasol neste estudo ocorreu em virtude das propriedades antiinflamatórias, antiproliferativas e vasoconstrictoras deste corticosteróide tópico (CARBONE et al., 1997; CARBONE et al., 1999; GONZALEZ-MOLES et al., 2003; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991), que promove um controle efetivo da inflamação tecidual. Sua aplicação com moldeiras individuais de silicone teve por finalidade promover uma terapia oclusiva, aumentando o tempo de contato entre o medicamento e a lesão. Recentemente, Gonzalez-Moles et al. (2003) realizaram estudo de avaliação terapêutica em pacientes com lesões erosivas severas em gengiva (manifestações de LP e PMM) utilizando o propionato de clobetasol com moldeiras. Estes autores verificaram resposta excelente em aproximadamente 50% da amostra, após 2 semanas de

aplicação do corticosteróide. Diferente do nosso estudo, o trabalho acima citado, utilizou o corticosteróide em veículo adesivo.

Outros estudos também relataram melhora importante das lesões orais de pacientes tratados com corticosteróides em pomada associada à veículo adesivo (CARBONE et al., 1999; LO MUZIO et al., 2001; LOZADA-NUR; HUANG, 1991; LOZADA; SILVERMAN, 1980; LOZADA-NUR, MIRANDA; MALIKSI, 1994; THONGPRASOM et al., 1992; THONGPRASOM et al., 2003). Entretanto, a despeito dos benefícios, torna-se mais difícil aplicar e manter o corticosteróide em toda a superfície de lesões gengivais. Movimentos fisiológicos da cavidade bucal, por exemplo, contato de outros tecidos da mucosa bucal com a mucosa gengival, podem deslocar o corticosteróide da sua localização inicial, reduzindo o tempo de permanência do medicamento sobre áreas do tecido lesionado (GONZALEZ-MOLES et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2003). Além disso, tem sido relatado que a textura áspera da pomada em veículo adesivo é desagradável, e este fator pode vir a comprometer a colaboração do paciente com relação ao uso do medicamento (GONZALEZ-MOLES et al., 2002; LOZADA-NUR; HUANG, 1991). A utilização de moldeiras com corticosteróide em pomada corresponde a uma solução para este problema, pois mantém, de forma mais eficiente, o corticosteróide em contato com a lesão (GONZALEZ-MOLES et al., 2003).

Um outro aspecto relevante é a relação eficácia *versus* apresentação do corticosteróide. Muitos estudos consideram o corticosteróide em veículo adesivo mais eficaz quando comparado às pomadas ou cremes sem a adição do veículo, pelos seguintes aspectos: promover um melhor contato entre o medicamento e as lesões; favorecer a liberação lenta do corticosteróide, consequentemente aumentando os seus efeitos antiinflamatórios; e atuar como barreira protetora das

lesões contra fatores externos (LO MUZIO et al., 2001; LOZADA; SILVERMAN, 1980; SARDELLA et al., 1998; VOÛTE et al., 1993). Entretanto, apenas o estudo de Lo Muzio et al. (2001) comparou diferentes preparações do propionato de clobetasol em pacientes com ulcerações aftosas recorrentes ou LP erosivo. Estes autores demonstraram superioridade do propionato de clobetasol em veículo adesivo comparado à preparação do corticosteróide sem a base adesiva. As observações desses autores são significativas, porém outros estudos similares devem ser desenvolvidos, incluindo o uso de moldeiras de silicone com diferentes preparações de corticosteróides tópico para tratamento de lesões gengivais.

O uso de corticosteróides de alta potência, por um tempo prolongado favorece o desenvolvimento de candidose (LOZADA-NUR; MIRANDA; MALIKSI, 1994; SCULLY et al., 1998; THONGPRASOM et al., 1992). No presente estudo foi verificado o desenvolvimento de candidose em 2 pacientes durante o uso do propionato de clobetasol, os quais tiveram que ser tratados com antifúngico tópico. Certamente, a ocorrência candidose foi atribuída ao uso do corticosteróide, e embora o desenvolvimento de candidose possa agravar os sinais e sintomas das lesões gengivais, como ocorreu em 1 dos pacientes, este efeito parece não ser um grave problema, uma vez que pode ser rapidamente solucionado com a utilização de antifúngicos de uso tópico, como foi realizado neste trabalho. Uma adequada alternativa é a associação do antifúngico ao corticosteróide para que a infecção oportunista seja prevenida, e assim não influencie na sintomatologia durante o tratamento das lesões gengivais (CARBONE et al., 1999; GONZALEZ-MOLES et al., 2002; GONZALEZ-MOLES et al., 2003).

A influência da evolução natural das doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias sobre os resultados ao tratamento parece difícil de definir. Os fatores

discutidos acima podem, em parte, explicar o fato de nem todos os pacientes terem apresentado resposta clínica positiva ao corticosteróide testado. Embora os benefícios obtidos tenham sido variáveis, o uso do propionato de clobetasol a 0,05% em pomada aplicado em moldeiras individuais de silicone pode ser uma eficaz opção terapêutica para as lesões gengivais estudadas, causando um mínimo de efeitos colaterais.

7 CONCLUSÕES

Mediante os dados obtidos neste presente trabalho foi possível concluir que:

- As lesões gengivais de doenças mucocutâneas auto-imunes e inflamatórias, caracterizadas como GDs, constitui lesões de difícil controle, que exigem atenção clínico-terapêutica rigorosa para que benefícios possam ser produzidos.
- O propionato de clobetasol a 0,05% em pomada, aplicado com moldeiras individuais de silicone, conforme utilizado neste estudo, apresenta-se como forma terapêutica de boa eficácia no controle das GDs, causando um mínimo de efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS¹

- Abell E, Presbury D, Mark SR, Ramnarain D. The diagnostic significance of immunoglobulin and fibrin deposition of lichen planus. *Br J Dermatol* 1975;93:17-24.
- Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:987-1001.
- Aleinikov A, Jordan RCK, Main JHP. Topical steroid therapy in oral lichen planus: review of a novel delivery method in 24 patients. *J Can Dent Assoc* 1996;62:324-7.
- American Academy of Periodontology. Oral features of mucocutaneous disorders. *J Periodontol* 2003;74:1545-56.
- Andreasen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25:31-42.
- 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;59:256-60.
- Bhol KC, Goss L, Kumari S, Colon JE, Ahmed AR. Autoantibodies to human alpha6 integrin in patients with oral pemphigoid. *J Dent Res* 2001;80:1711-5.
- Carbone M, Carrozzo M, Conrotto D, Garzino Demo P, Broccoletti R, Gandolfo S. Topical treatment of atrophic-erosive oral lichen planus with clobetasol in bioadhesive gel as well as chlorhexidine and miconazole in oral gel. *Minerva Stomatol* 1997;46:423-8.

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

Carbone M, Conrotto D, Carrozzo M, Broccoletti R, Gandolfo S, Scully C. Topical corticosteroids in association with miconazole and chlorhexidine in the long-term management of atrophic-erosive oral lichen planus: a placebo-controlled and comparative study between clobetasol and fluocinonide. *Oral Dis* 1999;5:44-9.

Carbone M, Goss E, Carrozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med* 2003;32:323-9.

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

Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645-52.

Chan LS, Regezi JA, Cooper KD. Oral manifestations of linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:362-5.

Damoulis PD, Gagari E. Combined treatment of periodontal disease and benign mucous membrane pemphigoid. Case report with 8 years maintenance. *J Periodontol* 2000;71:1620-9.

Davenport S, Chen S-Y, Miller AS. Pemphigus vulgaris: clinicopathologic review of 33 cases in the oral cavity. *Int J Period Rest Dent* 2001;21:85-90.

Davis CC, Squier CA, Lilly GE. Irritant contact stomatitis: a review of the condition. *J Periodontol* 1998;69:620-31.

De Horatius DM, Sperber BR, Werth VP. Glucocorticoids in the treatment of bullous diseases. *Dermatol Ther* 2002;15:298-310.

Eastman JR, Goldblatt LI. Psoriasis: palatal manifestations and physiologic considerations. *J Periodontol* 1983;54:736-9.

Einsen D. The clinical features, malignant potencial, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-14.

Epstein JB, Komiyama K, Duncan D. Oral topical steroids and secondary oral candidiasis. *J Oral Med* 1986;41:223-7.

Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative, and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:555-71.

Firth NA, Radden BG, Reade PC. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. *J. Oral Pathol Med* 1990;19:295-7.

Ghannoum MA, Elteen KA. Effect of growth of *Candida* spp. in the presence of various glucocorticoids on the adherence to human buccal epithelial cells. *Mycopathologia* 1987;98:171-8.

Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodríguez-Archilla A, Isabel IR-A, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:264-70.

Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodríguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez et al. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:688-92.

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* 1996;82:644-9.

Haynes Jr RC. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and action of the adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th.ed. New York: McGraw-Hill; 1993. cap. 60, p. 1431-62.

Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Ann Periodontol* 1999;4:20-31.

Kelly SE, Frith PA, Millard PR, Wojnarowska F, Black MM. A clinicopathological study of mucosal involvement in linear IgA disease. *Br J Dermatol* 1988;119:161-70.

Kilpi AM, Rich,AM, Radden BG, Reade PC. Direct immunofluorescence in the diagnosis of oral mucosal diseases. *Int J Oral Maxillofacial* 1988; 17:6-10.

Knight L, Fletcher J. Growth of *Candida albicans* in saliva: stimulation by glucose associated with antibiotics, corticosteroids, and diabetes mellitus. *J Infect Dis* 1971;123:371-7.

Laskaris G, Sklavounou A, Angelopoulos A. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;53:483-7.

Laskaris G, Sklavounou A, Stratigos J. Bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid, and pemphigus vulgaris: a comparative clinical survey of 278 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:656-62.

Lilly JP, Spivey JD, Fotos PG. Benign mucous membrane pemphigoid with advanced periodontal involvement: diagnosis and therapy. *J Periodontol* 1995;66:737-41.

Lo Muzio L, Della Valle A, Mignona 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;30:611-7.

Lozada F, Silverman Jr S. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol* 1980;116:898-900.

Lozada-Nur F, Huang MZ. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:283-7.

Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: epidemiology, clinical characteristics, and associated diseases. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:273-7.

Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:598-604.

Machado ACP, Sugaya NN, Migliari DA, Matthews RW. Oral lichen planus. Clinical aspects and management in fifty-two brazilian patients. *West Indian Med J* 2003;52:203-7.

Markopoulos AK, Antoniates D, Papanayotou P, Trigonidis G. Desquamative gingivitis: a clinical, histopathologic, and immunologic study. *Quintessence Int* 1996;27:763-7.

Migliari DA, Penha SS, Marques MM, Matthews RW. Considerations on the diagnosis of oral psoriasis. A case report. *Med Oral* 2004;9:300-3.

Mobini N, Ngarwalla N, Ahmed R. Oral pemphigoid. Subset of cicatricial pemphigoid? *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:37-43.

Motta ACF, Fukushima AP, Komesu MC, Aoki VA, Migliari DA. Clinical features, histopathologic and DIF findings in OLP. In: Final Program of 7th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine; 2004, September, 23 – 25; Berlin, Germany: European Association of Oral Medicine, 2004. p. 66, P 59.

Nieboer C. The reability of immunofluorescence and histopathology in the diagnosis of discoid lupus erythemathosus and lichen planus. *Br J Dermatol* 1987;116:189-98.

Nisengard RJ. Periodontal implications: mucocutaneous disorders. *J Periodontol* 1987;58:401-38.

Plemons JM, Gonzales TDS, Burkhart NW. Vesiculobullous diseases of the oral cavity. *Periodontology* 2000 1999;21:158-75.

Porter SR, Scully C, Midda M, Eveson JW. Adult linear immunoglobulin A disease manifesting as desquamative gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:450-3.

Porter SR; Scully CM. Linear IgA disease manifesting as recalcitrant desquamative gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:179-82.

Raghu AR, Nirmala R, Sreekumaram N. Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Quintessence Int* 2002;33:234-9.

Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I. Oral pemphigus vulgaris: a review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:349-55.

Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med* 2001;63:966-72.

Samaranayake LP, MacFarlane TW. Hypothesis: on the role of dietary carbohydrates in the pathogenesis of oral candidosis. *FEMS Microbiol Lett* 1985;27:1-5.

Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatología*. 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.

Sardella A, Demarosi F, Oltolina A, Rimondini L, Carrassi A. Efficacy of topical mesalazine compared with clobetasol propionate in treatment of symptomatic oral lichen planus. *Oral Dis* 1998;4:255-9.

Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:397-408.

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

Scully C, Laskaris G. Mucocutaneous disorders. *Periodontology* 2000 1998;18:81-94.

Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:308-13.

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;9:86-122.

Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-4.

Sklavounou A, Laskaris G. Frequency of desquamative gingivitis in skin diseases. *Oral Surg* 1983;56:141-4.

Stanley JR. Pemphigus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. cap. 52, p. 558-74.

Stanley JR. Pemphigus: skin failure mediated by autoantibodies. J Am Med Assoc 1997;264:1714-7.

Thongprasom K, Luangjarmekorn L, Sererat T, Taweessap W. Relative efficacy of fluocinolone acetonide compared with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1992;21:456-8.

Thongprasom K, Luengvisut P, Wongwatanakij A, Boonjatturus C. Clinical evaluation in treatment of oral lichen planus with topical fluocinolone acetonide: a 2-year follow-up. J Oral Pathol Med 2003;32:315-22.

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

Tyldesley WR, Harding SM. Betamethasone valerate aerosol in the treatment of oral lichen planus. Br J Dermatol 1977;96:659-62.

Vincent SD, Fotos PG, Baker KA, Williams TP. Oral Lichen Planus: the clinical, historical, and therapeutic features of 100 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:165-71.

Vincent SD, Lilly GE, Baker KA. Clinical, historic, and therapeutic features of cicatricial pemphigoid. A literature review and open therapeutic trial with corticosteroids. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;76:453-9.

Voûte AB, Schulten EA, Langendijk PN, Kostense PJ, van der Waal I. Fluocinonide in an adhesive base for treatment of oral lichen planus. A double-blind, placebo-controlled clinical study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:181-5.

Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1990;19:389-96.

Watanabe C, Hayashi, Kawada A. Immunofluorescence study of drug-induced lichen planus-like lesions. J Dermatol 1981;8:473-7.

Weathers DR, Baker G, Archard HO, Burkes EJJr. Psoriasiform lesions of the oral mucosa (with emphasis on "ectopic geographic tongue"). Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;37:872-88.

Williams DM. Vesiculobullous mucocutaneous disease: pemphigus vulgaris. J Oral Pathol Med 1989;18:544-53.

Williams DM. Vesiculo-bullous mucocutaneous disease: benign mucous membrane and bullous pemphigoid. J Oral Pathol Med 1990;19:16-23.

WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:518-39.

Younai FS, Pelan JA. Oral mucositis with features of psoriasis: report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;84:61-7.

Zegarelli DJ. Topical and intralesional steroid therapy of oral lichen planus. N Y State Dent J 1980;46:434-6.

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FACULDADE DE ODONTOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA – DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA**

Termo de Informação para Participação em Pesquisa

Título da Pesquisa: Estudo duplo-cego, cruzado, randomizado de corticoterapia tópica oclusiva em pacientes com manifestações gengivais de doenças mucocutâneas.

1. Dados de Identificação do Sujeito da Pesquisa ou Responsável Legal:

Nome: _____

Nº do Documento de Identidade: _____ Sexo: M () F ()

Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ Telefone () _____

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 dúvidas, estaremos à sua disposição para esclarecimentos.

2.1. Objetivos da pesquisa:

Esta pesquisa pretende mostrar se a pomada que será utilizada é eficiente na cicatrização das feridas existentes na boca do Sr(a).

2.2. Benefícios ao paciente:

Cicatrização das feridas localizadas na gengiva, maior conforto durante a alimentação, e melhor qualidade de vida.

2.3. O que será realizado no paciente:

Será realizada biópsia da área da gengiva com ferida, para saber com certeza que tipo de doença o Sr(a) tem. A biópsia é um exame que retira uma pequena parte da ferida, sob anestesia local, e seguida da realização dos pontos. É um exame rápido que não provoca sofrimento, dano físico ou moral ao Sr(a). Em seguida será realizado tratamento da gengiva (limpeza dos dentes e gengiva) para que a pomada tenha um efeito melhor. Será feito molde dos dentes e confecção de moldeiras para ser usada com a pomada.

2.4. Se houver necessidade de outro exame para o diagnóstico:

Caso haja necessidade, será repetida a biópsia.

2.5. 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 período curto. Pode ser que o Sr(a) tenha alergia à pomada utilizada, ou piora das suas feridas. Caso o Sr(a) sinta algum problema (inchaço, náuseas e infecção na boca) com o uso da pomada, o tratamento será interrompido, e então será feito o tratamento mais adequado para o que o Sr (a) esteja apresentando.

Quando a pesquisa terminar, o Sr(a) continuará sendo atendido neste serviço, e se o Sr. tiver melhora das suas feridas com o medicamento que foi testado, este será o medicamento que o Sr(a) fará uso enquanto tiver ferida na gengiva.

2.6. Garantias ao paciente:

Como participante desta pesquisa, o Sr(a) terá acesso aos resultados obtidos e permitirá o acesso dos mesmos aos pesquisadores envolvidos e aos membros da Comissão de Ética. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em congressos ou publicados em revistas científicas, sendo a identidade do Sr(a) sempre preservada.

O Sr(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa. Além disso, o Sr(a) terá direito à privacidade e todas as informações obtidas dos prontuários clínicos e ambulatoriais permanecerão confidenciais, nos âmbitos da lei, assegurando a proteção de sua imagem e identidade.

Está assegurada ao Sr(a) a liberdade 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 pelos telefones: Dra. Ana Carolina Fragoso Motta (0xx11 – 3091-7883; 0xx16 – 633-6720; 0xx16 – 9132-7370) ou Dr. Dante Antonio Migliari (0xx11 – 3091-7883)

CONSENTIMENTO ESCLARECIDO

Declaro que, tendo lido e compreendido 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 apresentação em Congressos.

Recebi uma cópia do termo de informação para participar da pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M [] F []
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M [] F []
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Estudo duplo-cego, cruzado, randomizado de corticoterapia tópica oclusiva em pacientes com
manifestações gengivais de doenças mucocutâneas”

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Evandro A. Rivitti

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: 12.067

UNIDADE DO HC FMUSP: Divisão de Dermatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO [] RISCO MÍNIMO [x] RISCO MÉDIO []
RISCO BAIXO [] RISCO MAIOR []

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

Este estudo pretende mostrar se a pomada que será utilizada é eficiente na cicatrização das feridas existentes na gengiva do Sr(a).

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos

Será feita biópsia da área da gengiva com ferida, para saber, com certeza, que tipo de doença o Sr(a) tem. A biópsia é um exame que retira uma pequena parte da ferida, com anestesia local, e depois são dados os pontos. É um exame rápido que não provoca sofrimento, dano físico ou moral ao Sr(a), apenas um discreto desconforto durante a aplicação da anestesia.

Depois da cicatrização, o Sr(a) receberá o tratamento da gengiva (limpeza dos dentes e gengiva). Será feito molde dos dentes e confecção de moldeiras para aplicar a pomada que será testada.

3. Desconfortos e riscos esperados

Os riscos serão pequenos, porque a aplicação da pomada será em um período curto. Caso o Sr(a) sinta algum problema (inchaço, náuseas e infecção na boca) com o uso da pomada, o tratamento será interrompido.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Cicatrização das feridas da gengiva, maior conforto durante a escovação dos dentes, facilidade de mastigação, e melhor qualidade de vida.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Limpeza rigorosa dos dentes e gengiva, e bochechos com soluções que matam germes da boca

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Evandro A. Rivitti – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 3º andar, sala 3070. Tel: 11-3088 4894

Dr. Dante Antonio Migliari – Faculdade de Odontologia – USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Butantã. Tel: 11-3091-7883

Dra. Ana Carolina Fragoso Motta - – Faculdade de Odontologia – USP, Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Butantã. Tel: 11-3091-7883 e 16-633-6720

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome)

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

DISCIPLINA DE SEMIOLOGIA - FOUSP

**Lesões gengivais de doenças mucocutâneas
auto-imunes e inflamatórias**

Protocolo N°.....Instituição de origem:Registro.....

Nome:.....

Idade..... Sexo.....Cor.....Data de Nasc.....Profissão.....

Endereço:

.....Tel: Data de entrada...../...../.....

a) Patologia de base: **PV PMM PB LP** outra.....

b) Tempo de duração:diasmesesanos

em tratamento não sim há.....

c) Manifestação inicial: Cutânea Oral outra.....

d) Tipo de lesão referida pelo paciente: Bolha Úlcera Inflamação

outras.....

e) Localização inicial das lesões:

Investigação Geral

Antecedentes médicos:.....

.....

Uso de medicação: não sim (especificar).....

.....

.....

Antecedentes familiares:.....

.....

Hábitos:

Fuma: Não Sim quantidade:____/dia Tipo:..... Tempo:.....

Álcool: Não Sim quantidade:____/dia Tipo:..... Tempo:.....

Outros:

Exame físico

Investigação Cutânea

- lesões cutâneas presentes: sim não - pregressas: sim não
- tipo de lesões: bolhas úlceras c/ fundo hemorr. crostas eritema pápulas
- regiões afetadas: face tórax abdomen dorso membros
- outras:

Mucosa Oral

- região afetada:
 - tipo das lesões: vesículo-bolhosas eritemato-erosivas-descamativas úlceras
eritemato-erosivas s/ descamação
 - Sintomas orais: Dor dificultd de deglut dificultd de mastig sangramento
desconforto Outros:
-

Periodontograma (região gengival afetada - faces livres e interproximais)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
																V
																P
																L
																V
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

V - vestibular; P- palatina; L – lingual

nº total de sítios: ____ (100%); nº de sítios afetados: ____ (____ %) Data: ____/____/____

Investigação em Outras Mucosas

- envolvimento de outras mucosas: sim não
- tipo de lesões: bolhas erosões úlceras eritemas prurido
- regiões afetadas: genital ocular nasal faringe laringe esofágica

Obs.:.....

Exame periodontal

Controle de placa bacteriana (índice de placa corada)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
																V
																P
																L
																V
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

nº total de sítios: ____ (100%); nº de sítios corados: ____ (____%) Data: ____/____/____

Sangramento gengival (sangramento à sondagem)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
																V
																P
																L
																V
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

nº total de sítios: ____ (100%); nº de sítios com sangramento: ____ (____%) Data: ____/____/____

Profundidade de sondagem (PS), recessão (R), lesão de furca (F), mobilidade (M)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
																PS
																R
																F/M
																PS
																R
																F/M
																PS
																R
																F/M
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

Data: ____/____/____

Diagnóstico: _____

Exames Complementares

- Biopsia (região, resultado e serviço).....
.....
- IFD.....
.....
- IFI.....
.....

Hemograma : normal alterado (especificar).....
CV:.....; Hb:....., Ht:..... CB:.....Neutrófilos:.....Linfócitos:.....
Proteínas Totais:..... Albumina:..... Na..... K.....
Função Hepática: normal alterada (especificar).....
AST..... ALT..... GGT:..... BT..... BD..... FA:.....
Parasitológico:.....Glicemia.....
Uréia:.....Creatinina.....G6PD.....Outros:.....
.....
.....

Tratamento Inicial

HC FOUSP outros

Corticosteróide: (1) sistêmico (2) tópico oral (orabase) (3) bochechos
(4) Intralesional (5) Moldeiras individuais
(6) dapsona; (7) Imunossupressor; (8) Colchicina; (9) Talidomida
(10) Bochechos (clorexidina)
(11) Periodontal não-cirúrgico (12) Periodontal cirúrgico

Esquema terapêutico:.....
.....
.....
.....data...../...../.....

Evolução Clínica

Data/...../..... Evolução após:meses de tratamento

Terapêutica em uso:

Em relação: **às lesões cutâneas:**

resolução completa resolução parcial inalterado Piorado (especificar)

Obs.:.....

às outras mucosas:

resolução completa resolução parcial inalterado Piorado (especificar)

Obs.:.....

às lesões orais:

resolução completa resolução parcial inalterado Piorado (especificar)

Obs.:.....

às lesões gengivais:

resolução completa resolução parcial inalterado Piorado (especificar)

Obs.:.....

Periodontograma (região gengival afetada - faces livres e interproximais)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28	
																V
																P
																L
																V
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38	

V - vestibular; P- palatina; L – lingual

nº total de sítios: _____ (100%); nº de sítios afetados: ____ (____%) Data: ____/____/____

Condução após avaliação: mantida ↑dose ↓dose modificada s/ medicação

Obs.:.....

.....

.....

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

PARECER DE APROVAÇÃO
Protocolo 236/03

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa, APROVOU o protocolo de pesquisa ***“Estudo duplo-cego, cruzado, randomizado, de corticoterapia tópica oclusiva em pacientes com manifestações gengivais de doenças mucocutâneas”***, de responsabilidade da pesquisadora **Ana Carolina Fragoso Motta**, sob orientação do Professor Doutor **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, 29 de abril de 2004

Profª Drª **ROSA HELENA MIRANDA GRANDE**
Coordenadora do CEP-FOUSP

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 29.04.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **248/04**, intitulado: “Estudo duplo-cego, cruzado, randomizado, de corticoterapia tópica oclusiva em pacientes com manifestações gengivais de doenças mucocutâneas” apresentado pelo Departamento de DERMATOLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Evandro Ararigbóia Rivitti

Pesquisador(a) Executante: Dra. Ana Carolina Fragoso Motta

CAPPesq, 29 de Abril de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa