



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

ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES

**BIOMARCADORES SALIVARES E TESTES PSICOLÓGICOS EM
INDIVÍDUOS COM LÍQUEN PLANO ORAL**

FEIRA DE SANTANA- BA

NOVEMBRO, 2021

ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES

**BIOMARCADORES SALIVARES E TESTES PSICOLÓGICOS EM
INDIVÍDUOS COM LÍQUEN PLANO ORAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de
Santana, como requisito para a obtenção do título de
doutora.

Área de concentração: Saúde Coletiva

Linha de pesquisa: Epidemiologia em Saúde Bucal

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Valéria Souza Freitas

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª. Ynara Bosco Lima
Arsati

FEIRA DE SANTANA - BA

NOVEMBRO, 2021

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

Pires, Alessandra Laís Pinho Valente
P743b Biomarcadores salivares e testes psicológicos em indivíduos com
líquen plano oral / Alessandra Laís Pinho Valente Pires. – 2021.
217f.: il.

Orientadora: Valéria Souza Freitas
Coorientadora: Ynara Bosco Lima Arsati

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Feira de Santana.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

1. Líquen plano oral. 2. Ansiedade. 3. Depressão. 4. Estresse
psicológico. I. Freitas, Valéria Souza, orient. II. Arsati, Ynara Bosco
Lima, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV.
Título.

CDU: 616.316

ALESSANDRA LAÍS PINHO VALENTE PIRES

***BIOMARCADORES SALIVARES E TESTES PSICOLÓGICOS EM INDIVÍDUOS COM
LÍQUEN PLANO ORAL***

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Aprovado em 05/11/2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Valéria Souza Freitas

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

Prof^a.Dr^a. Gabriela Botelho Martins

Doutora em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
(Examinador 01)

Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos

Doutor em Patologia Oral pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte
(Examinador 02)

Prof. Dr. Jean Nunes dos Santos

Doutor em Odontologia (Patologia Bucal) pela Universidade de São Paulo
(Examinador 03)

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

Doutor em em Saúde Pública (Epidemiologia) pela Universidade Federal da Bahia
(Examinador 04)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, louvo ao Senhor por esta oportunidade de ter chegado à conclusão desta etapa, pois sem a sua misericórdia, graça e bondade, não seria possível. Agradeço a este Deus por me dar tranquilidade para seguir em frente e não desanimar mesmo com inúmeras dificuldades.

Agradeço ao meu esposo, Diego, pelo companheirismo ao longo desses anos. Ele sempre ficava sentado comigo às noites me olhando trabalhar e esperando eu finalizar as atividades para ir dormir; que me apoia em participar de cursos e, em muitos momentos, finge até ser platéia para eu ensaiar e que me tranquiliza dizendo: “fique calma, a tua hora vai chegar!”; um homem que incansavelmente busca propiciar momentos de felicidade para nossa família. Te amo *throughout the years*.

Ao meu filho, Matheuzinho, pela oportunidade de ser sua mãe e aprender diariamente com você. Obrigada, meu amigão, pela compreensão e todo seu amor e carinho diante de minhas ausências em muitos momentos.

Agradeço aos meus amados pais, Mateus e Márcia, por sempre me motivarem, entenderem as minhas faltas e reclusões e me mostrarem o quanto era importante estudar, mesmo não tendo eles essa mesma oportunidade. Obrigada por todo esforço em me ajudar ao longo desse período, seja cuidando de mim, do meu esposo e filho (quantas vezes abdicaram a vida de vocês para cuidar de Matheuzinho enquanto eu precisava estudar/trabalhar). Amo muito vocês, *Dad and Mom*.

Agradeço a minha irmã, Thai, ao meu cunhado, Iury, e meu lindo sobrinho, Gabriel, por estarmos sempre juntos, compartilhando momentos, sejam eles de alegria ou tristeza. Vocês são muito importantes para mim! Obrigada por todo amor.

Agradeço aos meus amados avós (vovô Zequito, vovó Elisa, vovó Eliete) pelos ensinamentos, todo amor e aconchego ao longo da minha vida. Como é verdadeira essa frase que diz: “os avós criam memórias que o coração guarda para sempre”. Vocês deixaram grandes marcas em minha vida!

Agradeço a todos os meus amados tios, por tanto amor e carinho para comigo. Quero especialmente agradecer as tias Cláudia, Aninha e Lucila, por estarem sempre presentes em todas as fases da minha vida. Amo muito vocês!

Agradeço ao meu sogro, Deusdedith, e sogra, Socorro, por me acolher como filha e estarem sempre presentes na minha vida, desde quando era ainda uma adolescente. Obrigada por sempre torcerem por mim!

Agradeço muito a minha orientadora, Prof^a Dr^a Valéria, não só pela orientação deste trabalho e de outros que começou desde a época da minha graduação, mas principalmente por ser uma grande inspiração. Uma mulher determinada, forte, amiga e conselheira, que nos momentos de dificuldade, seja na minha vida pessoal ou acadêmica, sempre buscava me ajudar e chegava com seu colo de amor. Nem sei como agradecer por tanto aprendizado ao longo desses dez anos juntas, pró. O meu amor e gratidão sempre estarão contigo.

Agradeço aos meus professores Dr^a Ynara Arsati e Dr^o Franco Arsati, que com excelência também

ajudaram na condução dos meus trabalhos desde a época do mestrado, o qual tem rendido muitos frutos. Vocês são uma grande inspiração para mim!

Agradeço a minhas amigas, especialmente, Cris, Ana Carla, Cella, Mari, Mille, pela torcida diariamente, por estarem comigo e compartilharem de vários momentos não só da vida acadêmica. Obrigada por tanto apoio!

Agradeço a UEFS, pela oportunidade e acolhimento para a minha formação profissional e a todos os professores, sejam eles do PPGSC, como também do Curso de Odontologia, em especial Prof^a Dr^a Maria Emília Ramos, Dr^a Tarsila Ramos e Dr^o Márcio Campos, pelos ensinamentos durante os momentos principalmente do meu tirocínio docente, os quais foram, são e serão muito importantes para mim e para a minha vida profissional.

Agradeço aos colegas que me ajudaram durante algumas fases do estudo, Lísia, Ana Letícia, Ana Carla, Murilo, Juliana, Joana, Adriana e Leila. Em especial, agradeço ao Prof. Dr. Rodrigo Calumby, por providenciar todo auxílio para construção da análise de rede e a Prof^a Ana Godoy, por auxiliar na construção da metanálise. Agradeço a todos os colegas de doutorado, alguns desde o mestrado, que vivenciaram momentos de estudo, de escrita de artigo e de tensão, como a prova de qualificação, no decorrer desta jornada.

Também preciso falar da minha gratidão ao Núcleo de Câncer Oral (NUCAO), por me conduzir aos primeiros passos da vida acadêmica e pelos aprendizados. Agradeço pela oportunidade de convívio constante com professores, alunos, pacientes que fazem parte desse maravilhoso grupo. Agradeço aos pacientes, pela disposição em participar desta pesquisa.

Agradeço a todos os funcionários do PPGSC, que fazem com que tudo funcione da melhor maneira possível.

Agradeço o aceite de todos os professores dessa banca examinadora para avaliar e contribuir com este trabalho.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo financiamento do projeto de pesquisa e concessão de bolsa de estudo. O presente estudo também foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento 001.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01. Representação dos mecanismos que estão envolvidos na patogênese do LPO	31
FIGURA 02. Representação esquemática da ativação do Sistema Nervoso Autônomo e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal em situação de estresse	38
FIGURA 03. Modelo de rede de sintomas (S1-S4)	54
FIGURA 04. Modelo de rede estimado de sintomas (S1-S12)	56
FIGURA 05. Diagrama do modelo teórico da relação entre variáveis e o Líquen Plano Oral	60
FIGURA 06. Plausibilidade biológica relacionando estresse/ansiedade/depressão e o Líquen Plano Oral	61

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e LPO	44
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Variáveis do estudo e formas de avaliação	71
--	----

PIRES, Alessandra Laís Pinho Valente. **Biomarcadores salivares e testes psicológicos em indivíduos com líquen plano oral.** pp. 217, 2021. Tese (Doutorado) – Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, 2021.

RESUMO

Introdução: O líquen plano oral é uma doença inflamatória crônica de etiologia incerta que pode afetar pele e ou mucosas, especialmente a mucosa bucal. **Objetivo:** Fornecer uma nova perspectiva para a compreensão da relação dos fenômenos psicológicos com o LPO, a partir da mensuração de escalas, biomarcadores salivares e análise da interação entre os sintomas individuais de ansiedade e depressão. **Materiais e Métodos:** Inicialmente foi realizada uma revisão sistemática seguida de metanálise, registrada no PROSPERO (CRD42020155453). A busca por artigos utilizou as bases de dados Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram incluídos estudos caso-controle e transversais, publicados até junho de 2021. Metanálises de efeitos aleatórios, análises de subgrupos e sensibilidade foram realizadas. O viés de publicação foi medido usando o teste de Egger e a inspeção visual do gráfico de funil. A seguir, foi realizado um segundo estudo, descritivo, de série de casos, realizado com dados secundários dos indivíduos diagnosticados com líquen plano oral. Adicionalmente, foi realizado um estudo caso-controle, pareado, conduzido com 21 indivíduos diagnosticados com líquen plano oral, onde foi aplicado o inventário de ansiedade e depressão de Beck e a escala de estresse percebido. Amostras de saliva não estimulada foi coletada pela manhã e níveis de cortisol foram determinados pelo método imunoenzimático (ELISA), utilizando um kit (Salimetrics, State College, PA, USA). Finalmente, foi realizado um estudo caso-controle para avaliar as redes de sintomas de ansiedade e depressão conjuntamente com a análise de cortisol e alfa-amilase utilizando um modelo de correlação parcial regularizada. **Resultados:** Os resultados estão apresentados sob a forma de quatro artigos. No primeiro artigo, 14 estudos compuseram a revisão sistemática, sendo 12 destes incluídos na metanálise. A diferença média entre os níveis de cortisol salivar em pacientes com líquen plano oral em comparação com os controles foi de 3,43 ng/ml (IC 95%: 1,20-5,65) com $I^2 = 98,9\%$. Os estudos considerados outliers foram removidos e baseados em análises de sensibilidade, os resultados não se alteraram, permanecendo estáveis. No segundo artigo, observou-se que a média de idade dos indivíduos diagnosticados com líquen plano oral foi de 49,51; 70,20% eram mulheres e 76,60% pardos/pretos. A forma clínica mais prevalente foi o líquen plano reticular (80,90%) acometendo principalmente a mucosa jugal (66,00%). No terceiro artigo não foi observada associação entre esta doença e o fluxo salivar ($p=0.29$) e com o padrão de secreção do cortisol (ao acordar, $p= 0.98$; 30 minutos após acordar, $p= 0.95$; antes dormir, $p= 0.97$). No quarto artigo, as análises de rede de ansiedade no grupo de casos com líquen plano oral apontou que o sintoma trêmulo foi o mais central dentro da rede de sintomas de ansiedade dos portadores da doença e, no que se refere aos sintomas de depressão, sentimentos de punição e autocrítica. Relações fracas foram encontradas entre esses sintomas e níveis de cortisol e alfa-amilase. **Conclusões:** As evidências científicas demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre níveis mais elevados de cortisol salivar e líquen plano oral, apesar da alta heterogeneidade das investigações selecionadas durante a revisão sistemática com metanálise. A maioria dos casos era do tipo reticular, localizados em mucosa jugal e acometendo mulheres com idade superior a 40 anos. Foi observada associação esta doença e ansiedade, depressão e estresse por meio dos testes psicológicos, mas não em relação aos fatores salivares analisados. Além das análises tradicionais para a compreensão dos fatores psicológicos sua relação com o líquen plano oral, a análise de rede pode trazer uma nova perspectiva metodológica para exploração das configurações dos sintomas em indivíduos com a doença.

PALAVRAS-CHAVES: Líquen Plano Oral; Ansiedade; Depressão; Estresse Psicológico.

PIRES, Alessandra Laís Pinho Valente. **Salivary biomarkers and psychological tests in individuals with oral lichen planus**. pp. 217, 2021. Tese (Doctorate degree) – Department of Health, State University of Feira de Santana, Bahia, 2021.

ABSTRACT

Introduction: Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease of uncertain etiology that can affect the skin and/or mucous membranes, especially the oral mucosa. **Objective:** To provide a new perspective to understand the relationship of psychological phenomena with OLP, from the measurement of scales, salivary biomarkers and analysis of the interaction between individual symptoms of anxiety and depression. **Materials and Methods:** Initially, a systematic review was performed, followed by a meta-analysis, registered in PROSPERO (CRD42020155453). The search for articles used the Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science and Virtual Health Library databases. Case-control and cross-sectional studies published until June 2021 were included. Meta-analyses of random effects, subgroup analysis and sensitivity were performed. Publication bias was measured using Egger's test and visual inspection of the funnel chart. Next, a second descriptive case series study was carried out with secondary data from individuals diagnosed with oral lichen planus. Additionally, a paired case-control study was carried out with 21 individuals diagnosed with oral lichen planus, where the Beck Anxiety and Depression Inventory and the Perceived Stress Scale were applied. Unstimulated saliva samples were collected in the morning and cortisol levels were determined by the immunoenzymatic method (ELISA) using a kit (Salimetrics, State College, PA, USA). Finally, a case-control study was carried out to assess anxiety and depression symptom networks together with the analysis of cortisol and alpha-amylase using a regularized partial correlation model. **Results:** The results are presented as four articles. In the first article, 14 studies comprised the systematic review, 12 of which were included in the meta-analysis. The mean difference between salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus compared to controls was 3.43 ng/ml (IC 95%: 1.20-5.65) with $I^2 = 98.9\%$. Studies considered outliers were removed and, based on sensitivity analyses, results did not change, remaining stable. In the second article, it was observed that the mean age of individuals diagnosed with oral lichen planus was 49.51; 70.20% were women, and 76.60% were brown/black. The most prevalent clinical form was reticular lichen planus (80.90%), mainly affecting the buccal mucosa (66.00%). In the third article, no association was observed between this disease and salivary flow ($p = 0.29$) and with the pattern of cortisol secretion (upon waking, $p = 0.98$; 30 minutes after waking up, $p = 0.95$; before bedtime, $p = 0.97$). In the fourth article, the shaky/unsteady symptom was the most central within the network of anxiety symptoms of individuals with the disease and, regarding the depression symptoms, punishment and self-criticism feelings. Weak relationships were found between these symptoms and cortisol and alpha-amylase levels. **Conclusions:** Scientific evidence demonstrates a statistically significant association between higher levels of salivary cortisol and oral lichen planus, despite the high heterogeneity of investigations selected during the systematic review with meta-analysis. Most cases were of the reticular type, located in the buccal mucosa and affecting women aged over 40 years. An association between this disease and anxiety, depression and stress was observed through psychological tests, but not in relation to the analyzed salivary factors. In addition to traditional analyses to understand the psychological factors and their relationship with oral lichen planus, network analysis can bring a new methodological perspective to explore the symptom configurations in individuals with the disease.

KEYWORDS: Oral Lichen Planus; Anxiety; Depression; Psychological Stress.

APRESENTAÇÃO

Esta tese intitulada “*Biomarcadores salivares e testes psicológicos em indivíduos com líquen plano oral*”, faz parte de um dos projetos de pesquisa desenvolvido pelo Núcleo de Câncer Oral (NUCAO) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), com financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB).

O interesse pelo tema da pesquisa surgiu a partir de trabalhos desenvolvidos durante a iniciação científica, em que acompanhávamos os casos de líquen plano oral (LPO) atendidos no ambulatório do Centro de Referência de Lesões Orais, do Núcleo de Câncer Oral da Universidade Estadual de Feira de Santana (CRLB-NUCAO-UEFS). No período do mestrado, foi iniciado as investigações sobre o cortisol salivar e os fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse) em um grupo de indivíduos com a doença, mas, apenas no doutorado foi possível ampliar os estudos, buscando compreender, sobretudo, os biomarcadores que refletem essas alterações psicológicas e como se dá a relação entre os sintomas de ansiedade e depressão.

Este estudo foi dividido em três subprojetos. O primeiro corresponde a uma revisão sistemática com metanálise que investigou os biomarcadores salivares utilizados para avaliar fatores psicológicos em indivíduos com líquen plano oral (LPO). O objetivo desta etapa era primariamente selecionar estudos de superior qualidade metodológica sobre este tema, sintetizando as mais recentes evidências científicas disponíveis, apontando as lacunas ou áreas onde há necessidade de mais pesquisas e perspectivas para estudos futuros.

O segundo subprojeto trata-se de um estudo descritivo sobre o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LPO diagnosticados no CRLB-NUCAO-UEFS, no período de 2005 a 2020. Este estudo possibilitou uma abordagem exploratória dos casos diagnosticados e acompanhados pelo grupo de pesquisa, para a análise da viabilidade da inclusão destes casos na terceira etapa do estudo.

Finalmente, o terceiro subprojeto é um estudo de caso-controle com o objetivo de estimar a estrutura da rede dos 21 sintomas de ansiedade e depressão, mensurados por instrumentos psicológicos, conjuntamente com biomarcadores salivares (cortisol e alfa-amilase) em indivíduos diagnosticados com LPO.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	24
2 REFERENCIAL TEÓRICO	26
2.1 Líquen plano oral: Aspectos gerais, clínicos e histopatológicos	26
2.2 Etiopatogênese do líquen plano oral.....	29
2.3 Diagnóstico e transformação maligna do líquen plano oral.....	32
2.4 Fatores psicológicos: ansiedade, depressão e estresse	35
2.5 Instrumentos para mensurar ansiedade, depressão e estresse em estudos de líquen plano oral.....	39
2.6 Biomarcadores salivares de ansiedade, depressão e estresse.....	49
2.7 Fatores psicológicos e análise de rede.....	52
3 OBJETIVOS.....	57
4 MARCO TEÓRICO	58
4.1 Dimensão social.....	58
4.2 Plausibilidade biológica.....	61
5 METODOLOGIA.....	62
5.1 SUBPROJETO 01	62
5.1.1 Registro e protocolo.....	63
5.1.2 Critérios de elegibilidade dos estudos	63
5.1.3 As fontes de informações	63
5.1.4 Estratégias de busca.....	63
5.1.5 Seleção dos estudos (identificação/ triagem dos artigos)	67
5.1.6 Processo de extração dos dados.....	68
5.1.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	68
5.1.8 Análise dos dados	69
5.2 SUBPROJETO 02	70
5.2.1 Amostra e critérios de elegibilidade	70
5.2.2 Procedimento de coleta e variáveis do estudo	70
5.2.3 Análise estatística	71
5.2.4 Considerações éticas da pesquisa	71
5.3 SUBPROJETO 03	72
5.3.1 Campo do estudo	72
5.3.2 População do estudo	72
5.3.4 Critérios de elegibilidade.....	72
5.3.5 Procedimentos de coleta de dados	73

5.3.6 Avaliação dos níveis de ansiedade por meio de teste psicológico.....	73
5.3.7 Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico.....	74
5.3.8 Avaliação dos níveis de estresse por meio de teste psicométrico	74
5.3.9 Dosagem de biomarcadores salivares	75
5.3.10 Análise dos dados	77
6 RESULTADOS	79
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	186
REFERÊNCIAS	186
ANEXO A- PRISMA 2020	203
ANEXO B- NEWCASTLE- OTTAWA	204
ANEXO C- PARECER COMITÊ DE ÉTICA	206
ANEXO D- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK	209
ANEXO E- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK.....	210
ANEXO F- ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO	212
APÊNDICE A- FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA.....	213

1 INTRODUÇÃO

O Líquen Plano Oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, que pode afetar a mucosa oral com um amplo espectro de manifestações clínicas (CHENG et al., 2016). A prevalência global da doença é de 1,01 (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2020) e, apesar de considerada uma desordem oral potencialmente maligna (DOPM) pela Organização Mundial de Saúde – OMS (REIBEL; GALE; HILLE, 2017), sua taxa de transformação maligna é muito variável (0 a 12,5%) devido, principalmente, a falta de critérios diagnósticos mais uniformes para o diagnóstico da doença (GONZALEZ-MOLES; SCULLY; GIL MONTOYA, 2008; GONZÁLEZ-MOLES et al., 2019; IDRES et al., 2020).

Embora o LPO tenha sido descrito desde 1866, a sua etiologia permanece desconhecida e os eventos precipitantes da doença não estão completamente esclarecidos (GUPTA; JAWANDA, 2015). Estudos têm investigado o papel da ansiedade, depressão e estresse para o desenvolvimento e/ou exacerbação do LPO (SHANDU et al., 2014; CERQUEIRA et al., 2018; MANCZYK et al., 2019; WANG et al., 2019). Alterações orais e condições nas quais fatores psicológicos atuam por meio de mecanismos neurológicos, endócrinos e imunológicos têm sido discutidas à luz da psiconeuroimunologia, ajudando a compreender melhor a relação entre saúde mental e física (PAR; TARLE, 2019). Estudos nesta área apontam o papel dos estressores psicológicos agudos e crônicos na mudança da resposta imunológica do indivíduo (KEMENY; SCHEDLOWSKI, 2007).

Como os fatores psicológicos não são facilmente mensuráveis, estudos têm utilizado uma variedade de instrumentos buscando quantificar e comprovar a relação entre o LPO e alterações psicológicas (LUNDQVIST et al., 2006; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019; ADAMO et al., 2021). Diante do grande número de escalas utilizadas para a mensuração desses fatores, o nível de variabilidade e heterogeneidade dos resultados apresentados pelos estudos tem sido motivo de preocupação dos pesquisadores (SANTOR; GREGUS; WELCH, 2006).

Como uma alternativa para minimizar a subjetividade dos testes psicológicos, o uso de alguns biomarcadores são sugeridos, por serem considerados uma medida psicofisiológica mais precisa do estresse, ansiedade e depressão (KOREAKI; AYA; NORIAKI, 2009). Para a mensuração desses biomarcadores, a saliva humana se destaca como uma via de coleta fácil e não invasiva em relação a outras amostras biológicas coletadas em sangue e urina (WANG et al., 2015). Níveis salivares de cortisol têm sido estudados em relação as mudanças

psicológicas em pacientes com LPO, com resultados ainda controversos (GIRARDI et al., 2011; NADENDLA et al., 2014; PIPPI et al., 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2016; PIRES et al., 2020). Até o momento, apenas um estudo avaliou os níveis de alfa-amilase (A-A) em indivíduos com LPO (PIPPI et al., 2014).

Um dos insights mais importantes obtidos com as pesquisas recentes é o fato de que os fatores relacionados a ansiedade e depressão devem ser compreendidas à luz de um sistema mais amplo devido a complexidade das relações entre os sintomas individuais de cada um destes estados psicológicos (CRAMER et al., 2016; FISHER et al., 2017). A prática utilizada na aplicação de escalas, construindo um somatório de pontuações para classificar os indivíduos de acordo com presença ou ausência de ansiedade e depressão pode não conferir uma atenção analítica aos sintomas individuais, de modo que diferentes sintomas acabam sendo relacionados a uma categoria indiferenciada (FRIED; NESSE, 2015).

Diante destas dificuldades, as análises de rede, nos últimos anos, têm ganhado substancial atenção (BORSBOOM; CRAMER, 2013; HASLBECK; WALDORP, 2018) nas áreas da psicologia (COSTANTINI et al., 2015) e psiquiatria (BORSBOOM; CRAMER, 2013), por possibilitar estimar as relações entre vários sintomas e focar a importância de cada um deles dentro da rede (SANTOS et al., 2018). Outro aspecto que se destaca, é o fato de que uma rede resultante de interações complexas pode não apenas informar como os sintomas específicos estão interagindo entre si, mas também de que forma eles se relacionam com variáveis externas, como é o caso dos marcadores biológicos de estresse (FRIED; NESSE, 2015). Desta forma, os fatores psicológicos podem ser conceituados a partir de uma rede interconectada que emerge da interação entre sintomas (MALGAROLI; CALDERON; BONANNO, 2021). Até o momento nenhum estudo utilizou análise de rede para melhor compreender a relação dos fatores psicológicos com o LPO.

Assim, o objetivo principal deste estudo é avaliar a associação entre o líquen plano oral e fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse), a partir da mensuração de biomarcadores salivares e análise da interação entre os sintomas individuais de ansiedade e depressão através da análise de rede.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Este capítulo está dividido em sete seções: a) na primeira seção serão abordados os aspectos gerais, clínicos e histopatológicos do LPO; b) na segunda, etiopatogênese da doença; c) na terceira seção, diagnóstico e transformação maligna do LPO; d) na quarta seção, faz-se uma abordagem dos fatores psicológicos, como a ansiedade, depressão e estresse; e) na quinta parte deste estudo, são apresentados os instrumentos para mensurar esses fatores psicológicos; f) na sexta seção, apresentam-se os biomarcadores salivares, como o cortisol e A-A; g) na sétima e última seção, discute-se sobre os fatores psicológicos e análise de rede.

2.1 Líquen plano oral: Aspectos gerais, clínicos e histopatológicos

O Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, que pode afetar tecido cutâneo e áreas de mucosas, inclusive a mucosa oral (SHAVIT; HAGEN; NEIL, 2020). A designação e a descrição desta patologia foram apresentadas pelo médico inglês Erasmus Wilson em 1866. A palavra líquen denomina as plantas primitivas compostas de algas e fungos simbióticos, e o termo *planus*, do latim, significa plano. Embora esse nome sugira uma condição fúngica, o LP é uma desordem imunomediada (SUGERMAN et al., 2002).

Indivíduos com LP cutâneo exibem manifestações orais da doença em até 60% dos casos (DE ROSSI; CIARROCA, 2014) e apenas 15% dos indivíduos com LPO desenvolvem as lesões cutâneas (AL-HASHIMI et al., 2007; PARASHAR, 2011).

O LPO atinge de 1,01 a 2% da população geral e mais comumente mulheres de meia idade (MCCARTAN; HEALY, 2008; GONZÁLEZ-MOLES et al., 2020). Embora seja raro em crianças, um estudo descreveu 316 casos de pacientes pediátricos com LP (0-14 anos), em que 18% destes relataram envolvimento oral. Curiosamente, foi observada uma ligeira predominância de LP em crianças do sexo masculino (PANDHI; SINGAL; BHATTACHARYA, 2014).

O LPO pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas orais, com ou sem sintomatologia (FARHI; DUPIN, 2010; PAYERAS et al., 2013). Van der Meij e Van der Waal (2003) classificaram o LPO nas formas clínicas reticular, placa, atrófica, erosiva, bolhosa e papular. Muitas dessas formas podem ocorrer simultânea ou sequencialmente (GOROUHI; DAVARI; FAZEL, 2014).

A apresentação clínica mais frequente do LPO é a reticular, sendo caracterizada pela presença de estrias esbranquiçadas (estrias de Wickham) que se entrelaçam formando uma

rede. Trata-se de uma lesão geralmente assintomática que acomete preferencialmente a mucosa jugal, bilateralmente, embora também possa surgir em outras áreas da cavidade oral (EDWARDS; KELSCH, 2002; CARROZZO; THORPE, 2009). Esse aspecto típico de estrias pode não ser tão perceptível na mucosa jugal ou em outros locais, como no dorso da língua, onde podem ser observadas placas queratóticas e homogêneas (CANTO et al., 2010).

O LPO em forma de placa geralmente é multifocal e se apresenta na forma de placas elevadas e/ou rugosas, principalmente em tabagistas (THORN et al., 1988; SCULLY et al., 1998). As lesões esbranquiçadas do LPO podem se manifestar, em raras ocasiões, em forma de pequenas pápulas com estrias finas na periferia (líquen plano papular), intercalando períodos de aumento ou diminuição do tamanho e área de lesões com duração de semanas a meses (SCULLY; CARROZZO, 2008).

O LPO atrófico é caracterizado por lesões avermelhadas difusas, podendo apresentar-se de forma semelhante ao LPO reticular, com presença de estrias brancas, no entanto, estas são visivelmente circundadas por uma área eritematosa que causam ardor e/ou desconforto para o paciente (EISEN et al., 2005; CARROZZO; THORPE, 2009).

A forma erosiva, menos habitual, manifesta-se por áreas atróficas e eritematosas, apresentando diferentes graus de ulceração central, costumeiramente cercadas por finas estrias brancas. O LPO erosivo tem maior importância clínica, visto que as lesões são geralmente sintomáticas, variando desde um leve incômodo até episódios de acentuada algia, interferindo no funcionamento adequado do sistema estomatognático (SCULLY; CARROZZO, 2008), além de recentes revisões sistemáticas sugerirem casos de transformação maligna desta forma clínica (GIULIANI et al., 2019; GONZALEZ-MOLES et al., 2019).

Não obstante, poderá surgir uma forma menos comum do LPO, conhecida como líquen plano bolhoso. As pequenas bolhas e/ou vesículas tendem a romper-se com facilidade, onde o componente erosivo manifesta-se com maior gravidade, causando dor (EDWARDS; KELSCH, 2002).

As lesões do LPO, normalmente, persistem por anos com períodos de exacerbação e quiescência. O tipo erosivo, atrófico ou bolhoso é acompanhado de sintomatologia dolorosa variável (CARROZZO et al., 2020). As lesões dolorosas podem afetar a alimentação, deglutição e fala, interferindo na qualidade de vida dos indivíduos com a doença (WIRIYAKIJJA et al., 2020). Esta sintomatologia, em associação com um comportamento imprevisível da doença e um suposto risco de desenvolvimento de câncer, podem contribuir para mudanças emocionais e uma piora na qualidade de vida dos pacientes (ADAMO et al., 2017; LARSEN et al., 2017).

Ao se apresentar nas formas erosivas e atróficas, o LPO pode fazer diagnóstico diferencial com doenças como lúpus eritematoso (NICO et al., 2008), bem como outras lesões vesiculobolhosas, incluindo pênfigo vulgar, penfigóide de membrana mucosa oral (BUDIMIR et al., 2008; VAN DER WAAL, 2009). Nessas circunstâncias, a imunofluorescência direta pode auxiliar no diagnóstico (EISEN et al., 2005; BUAJEEB et al., 2015), sendo um método de investigação útil para distinguir o LPO dessas doenças quando o histopatológico é inconclusivo. O padrão de imunofluorescência direta mais comum em lesões de líquen plano inclui a presença de depósitos de fibrina e/ou complemento em padrão granular ou linear ao longo da zona da membrana basal e corpos colóides IgM-positivos também podem ser identificados (KOLDE et al., 2003; SURESH; NEIDERS, 2012; BUAJEEB et al., 2015).

Diante das distintas apresentações clínicas do LPO, variações na intensidade e duração dos sintomas são observadas, de modo que também não é raro, em um mesmo indivíduo, estarem presentes mais de uma forma clínica da doença. As lesões são normalmente bilaterais, simétricas, e raramente isoladas (CARROZZO; THORPE, 2009; DE LIMA et al., 2019). Os locais de maior predileção são mucosa jugal, dorso da língua, gengiva e raramente se apresenta em palato e assoalho (FARHI; DUPIN, 2010; GOROUHI; DAVARI; FAZEL, 2014; CHENG et al., 2016).

Dado o curso crônico do LPO, a possibilidade de manifestações clínicas não usuais e a necessidade de diagnóstico diferencial com outras doenças, biópsia e exame histopatológico são importantes para o monitoramento e avaliação do risco de transformação maligna destas lesões (SUGERMAN; SAVAGE, 2002; CARROZZO; THORPE, 2009).

Em 2003, Van Der Meij e Van Der Waal propuseram modificações dos critérios histológicos do LPO estabelecidos previamente pela OMS (1978 e 2003). Histopatologicamente, o líquen é caracterizado pela presença de liquefação da camada basal do epitélio, acompanhado por um denso infiltrado inflamatório subepitelial, consistindo principalmente de linfócitos, disposto em banda e presença de numerosos corpúsculos colóides eosinófilos na interface epitélio-conjuntivo, os chamados corpos de “Civatte”, decorrentes da degeneração dos queratinócitos. Além disso, podem ser encontradas cristas epiteliais em forma de “dente de serra”, perda de nitidez da camada basal, graus variáveis de hiperqueratose (orto e paraqueratose) e ausência de displasias epiteliais (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2003).

A Academia Americana de Patologia Bucomaxilofacial (AAOMP) em 2016 corroborou com os critérios estabelecidos por Van Der Meij e Van Der Waal (2003), mas

propôs também que a ausência de uma arquitetura epitelial verrucosa seria um critério necessário para o diagnóstico de LPO. Arquitetura verrucosa é identificada a partir de uma configuração papilar ou verrucosa de células da camada espinhosa acompanhada por níveis variáveis de ondulação da superfície da mucosa. A ausência de uma arquitetura epitelial verrucosa não foi descrita nos critérios da OMS de 1978 ou 2003 (CHENG et al., 2016).

2.2 Etiopatogênese do líquen plano oral

As evidências apoiam que a desregulação imunológica esta envolvida na patogênese do LPO, sendo que os mecanismos envolvidos são: a) resposta imunológica mediada por células específicas do antígeno; b) mecanismos não específicos; c) resposta autoimune; d) imunidade humoral (SUGERMAN; SAVAGE, 2002; ROOPASHREE et al., 2010). Um desenho esquemático de todos esses mecanismos está ilustrado na Figura 01.

A resposta imunológica mediada por células específicas do antígeno envolve as seguintes etapas: a) migração de linfócitos T para o epitélio; b) ativação dos linfócitos T; c) morte de queratinócitos. Duas hipóteses foram propostas para a migração de células T no epitélio que são: hipótese de encontro casual - Células T citotóxicas CD8 + específicas para antígenos pioneiras podem entrar no epitélio oral e, a célula T pode encontrar o antígeno por acaso; hipótese de migração dirigida - de acordo com esta, citocinas secretadas pelo queratinócito direcionam as células T migram para o epitélio (SUGERMAN; SAVAGE, 2002). O infiltrado linfocítico no LPO é composto quase exclusivamente de células T, e a maioria das células T dentro o epitélio que está adjacente aos queratinócitos basais lesados são ativados pelos linfócitos CD8 + (THORNHILL, 2001). Ligação do antígeno ao MHC-1 do queratinócito ativa diretamente a célula T citotóxica CD8 +. Células T CD8 + ativadas podem liberar quimiocinas que atraem linfócitos e outras células do sistema imunológico contribuindo para o desenvolvimento do LPO. As células T citotóxicas ativadas destroem os queratinócitos basais, pois secretam fator de necrose tumoral alfa (sigla em inglês: TNF- α) que desencadeia a apoptose dos queratinócitos (KHAN et al., 2003; RIBEIRO et al., 2010; KHUDHUR; DI ZENZO; CARROZZO, 2014).

Imunologicamente células T CD4+, incluindo subconjuntos de Th1, Th2, Treg, Th17 desempenham um papel importante na patogênese do LPO. Há de se destacar o aumento na produção de citocinas Th1, particularmente interferon-gama (WANG et al., 2016). Recentemente, Liu et al. (2014) descobriram que os níveis da citocina Th2, interleucina (IL-4), no soro e saliva de pacientes com LPO foram significativamente maiores do que aqueles

em controles saudáveis, e que o nível de IL-4 salivar no grupo eritematoso / ulcerativo foi significativamente maior do no grupo reticular. Esses dados indicam a possibilidade de IL-4 salivar como um biomarcador para monitorar o diagnóstico e a gravidade do LPO. Um outro estudo também sugeriu que Th2 media a inflamação e pode contribuir para a patogênese do LPO e que sua progressão pode ser induzida por células dendríticas mieloides, que por sua vez são ativadas pelo estroma tímico que secretam linfopoetina pelas células reticulares epiteliais (YAMAUCHI et al., 2017). O polimorfismo das citocinas parece também influenciar se as lesões só se desenvolveriam em cavidade oral (associado ao interferon gama) ou também na pele (TNF- α) (CARROZZO et al., 2004).

O *mecanismo inespecífico do LPO* ocorre quando algumas das células T do infiltrado linfocítico não são específicas. Elas podem ser atraídas e retidas nas lesões de LPO por vários mecanismos associados à inflamação pré-existente. Esses mecanismos visam o movimento de linfócitos para o epitélio, causando a destruição de queratinócitos. Os fatores propostos por serem responsáveis pela resposta imune não específica são: a) a membrana basal epitelial; b) metaloproteinases de matriz; c) quimiocinas; d) mastócitos (ROOPASHREE et al., 2010).

A hipótese de *autoimunidade* do LPO é apoiada por essa doença apresentar muitas características autoimunes, incluindo, por exemplo, sua cronicidade, início na idade adulta, predileção pelo sexo feminino, associação com outras doenças autoimunes. Quatro hipóteses foram propostas envolvendo autoreação imunológica no LPO, são eles: a) deficiência de imunossupressão específica do antígeno - falta do fator de transformação do crescimento beta (sigla em inglês: TGF- β), sua isoforma TGF- β ; b) quebra do privilégio imunológico; c) apoptose de queratinócitos e maturação das células de Langerhans; d) proteínas de choque térmico (ROOPASHREE et al., 2010).

Anticorpos circulantes foram identificados, incluindo autoanticorpos contra desmogleínas 1 e 3, indicando uma relação da *imunidade humoral* e o LPO, sendo necessários mais estudos para esclarecer o exato papel desta imunidade no desenvolvimento da doença (LUKAK et al., 2006).

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

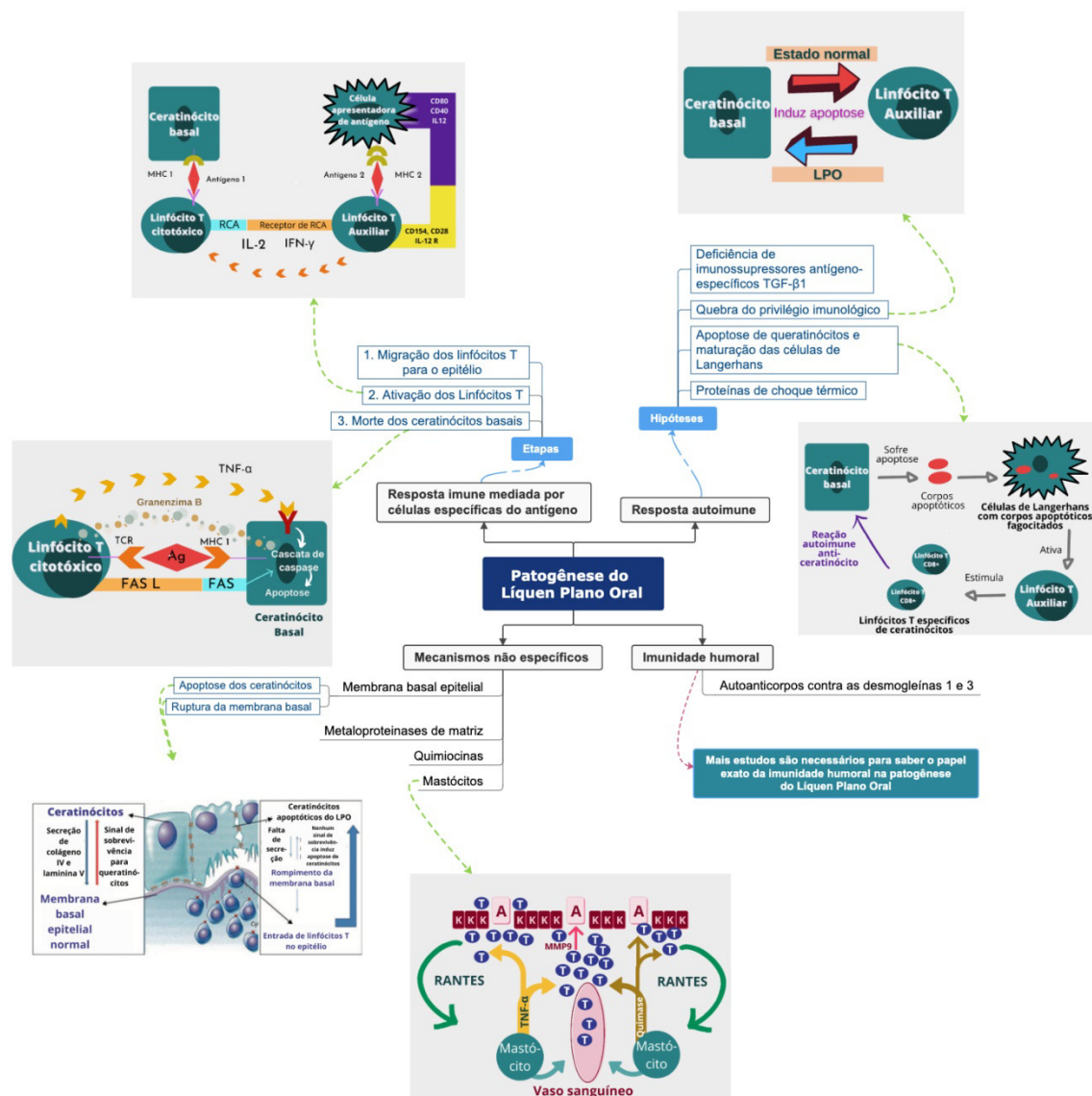


FIGURA 01. Representação dos mecanismos que estão envolvidos na patogênese do LPO.

Fonte: Adaptado de Roopashree (2010)

Embora os fatores causais do LPO ainda não tenham sido totalmente esclarecidos, algumas hipóteses vêm sendo levantadas em relação a predisposição genética (PREDA et al., 1990; VENTURINI et al., 2006). Estudos também têm investigado uma possível associação entre a presença do vírus da hepatite C (VHC) e o LPO, embora com resultados ainda controversos (GUERREIRO et al., 2005; BARBOSA et al., 2009; LAURITANO et al., 2016). Um recente trabalho de revisão sistemática com meta- análise estimou uma Odds Ratio (OR) para todos os estudos de 6,07 (IC 95%: 2,73-13,48), mostrando uma diferença estatisticamente significativa na proporção de soropositividade para o VHC entre pacientes com LPO, em comparação com controles (ALAIZARI et al., 2016).

Estudos têm avaliado fatores psicológicos e sua relação com o desenvolvimento do LPO (SHAH, SUJATHA, ASHOK, 2009; DELAVARIAN et al., 2010; DALIRSANI et al., 2011; GIARDI et al., 2011; PIRES et al., 2020), porém a relação destes fatores com a doença ainda não está bem estabelecida. Uma meta-análise recente de Jalenques et al. (2020) mostraram uma prevalência de depressão e ansiedade de respectivamente, 27% e 28%, em pacientes com LPO. Da mesma forma, Wiriyakijia et al. (2020b) encontraram uma prevalência de ansiedade e depressão de 39,3% e 20,77%, respectivamente, em 260 pacientes com esta doença.

2.3 Diagnóstico e transformação maligna do líquen plano oral

Van der Meij e Van der Waal (2003), propuseram uma modificação dos critérios clínicos e histopatológicos descritos pela OMS (KRAMER, 1978) para o diagnóstico do LPO. Para estes autores, o critério clínico para o diagnóstico deve incluir a presença de uma rede de estrias branca acinzentadas (padrão reticular), bilateral e mais ou menos simétrica. Além disso, as formas clínica erosiva, atrófica, bolhosa e placa só devem ser consideradas como um subtipo do LPO diante da presença de lesões reticulares em outros locais da mucosa bucal.

Os critérios propostos por Van der Meij e Van der Waal (2003) para o diagnóstico do LPO requerem, portanto, a presença da forma clínica do líquen plano reticular, simétrico e bilateralmente disposto, com os achados histopatológicos descritos anteriormente com a ausência de displasia epitelial, visto que a presença desta, especialmente da displasia grave, é um aspecto importante para a predição de transformação maligna das DOPM (FLESKENS, SLOOTWEG, 2009). Portanto, a adoção de displasia como critério de exclusão do diagnóstico do LPO provavelmente selecionaria casos com menor risco de transformação maligna, com uma consequente subestimação do potencial maligno do LPO (GONZALEZ-MOLES et al., 2017).

A AAOMP/2016 propôs uma modificação nos critérios clínicos e morfológicos descritos pela OMS (KRAMER, 1978), e revisados por Van der Meij e Van der Waal (2003), caracterizando LPO como uma lesão branca ou vermelha, multifocal, de distribuição simétrica, sendo classificado como reticular/papular, atrófico (eritematoso), erosivo (ulcerativa), placa e bolhoso (CHENG et al., 2016).

De acordo com a AAOMP/2016, as características histopatológicas clássicas, como a presença de um infiltrado predominantemente de linfócitos distribuídos em banda em região subepitelial, exocitose de linfócitos e liquefação de queratinócitos da camada basal foram bem

estabelecidas e devem ser associadas às características clínicas para o diagnóstico conclusivo do LPO (CHENG et al., 2016).

Lesões liquenóides orais (LLOs) podem compartilhar características clínicas e histopatológicas semelhantes ao LPO, no entanto a principal distinção entre elas é a etiologia (KAMATH; SETLUR; YERLAGUDDA, 2015). As LLOs podem ser causadas por materiais dentários, uma variedade de medicamentos, doença do enxerto versus hospedeiro ou ter um agente etiológico não classificado. Elas tendem a exibir uma distribuição unilateral em comparação com o LPO, que é tipicamente bilateral e simétrico, e tendem a desaparecer eliminando (quando possível) o agente etiológico, diferentemente do LPO (ALHASHIMI et al., 2007; SHEARSTON et al., 2019).

A OMS classificou o LPO como uma DOPM (KRAMER, 1978), ou seja, uma condição que têm a maior probabilidade de progredir para o câncer (VAN DER WAAL, 2010), mas, há ainda controvérsias em relação ao seu potencial de transformação maligna (GANDOLFO et al., 2004; AGHBARI et al. 2017). Para Van der Waal (2010), a transformação maligna do LPO pode ocorrer em todos os tipos clínicos da doença, embora, esta transformação seja fragilmente documentada diante da falta de correlação clínico-patológica no diagnóstico em alguns estudos.

Alguns estudos com amostras pequenas e não controladas e grandes estudos retrospectivos controlados sugeriram fortemente que indivíduos com LPO apresentam um maior risco para o desenvolvimento do carcinoma escamocelular (HOLMSTRUP et al., 1988; GANDOLFO et al., 2004; RODSTROM et al., 2004).

Para alguns autores ainda não está claro se o potencial de transformação maligna do LPO é devido à natureza da doença ou a presença nos indivíduos com esta, de alguns cofatores de risco associados ao desenvolvimento do carcinoma escamocelular, como o consumo de tabaco e bebidas alcóolicas (ZYADA; FIKRY, 2010).

Duas revisões sistemáticas estimaram uma taxa global de transformação maligna do LPO em 1,09% (FITZPATRICK; HIRSCH; GORDON, 2014) e 1,1% (AGHBARI et al., 2017). Nesse último estudo, observou-se um aumento significativo da chance de transformação maligna entre fumantes (OR = 2, IC de 95% [1,25, 3,22]), etilistas (OR = 3,52, IC de 95% [1,54, 8,03]) e indivíduos com VHC (OR = 5, IC de 95% [1,56, 16,07]), em comparação com pacientes sem esses fatores de risco (AGHBARI et al., 2017).

Além destes fatores de risco, alguns estudos também não forneceram informações sobre outras variáveis que podem influenciar a malignização, como o tipo de lesão, sua localização e parece haver informações contraditórias a respeito do potencial de

transformação das LLOs, que são clinicamente relacionadas ao LPO (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2019). Para alguns autores a taxa de transformação maligna das LLOs é maior do que a do LPO (KAMATH; SETLUR; YERLAGUDDA, 2015).

Uma revisão sistemática envolvendo 82 estudos e 26.742 pacientes revelou uma taxa de transformação maligna de 1,14% para o LPO, 1,88% para as LLOs. Essa taxa foi significativamente maior em estudos que aplicaram critérios clínicos e histopatológicos para o diagnóstico destas lesões (OR= 1,61, IC 95% [1,18-2,09]) quando comparados àqueles que usaram o critério clínico de forma isolada (OR= 0,42, IC 95% [0,16–0,77]). Uma conclusão importante deste estudo foi que o potencial para transformação maligna destas lesões é provavelmente subestimado na literatura, devido essencialmente a critérios diagnósticos restritivos, períodos de acompanhamento dos casos inadequados e/ou baixa qualidade dos estudos, com a maioria dos autores considerando o LPO e LLOs como DOPM de baixo risco, o que pode levar a uma inadequada vigilância e atraso no diagnóstico de carcinomas decorrentes dessas lesões, podendo tal situação ter implicações negativas para sobrevida, custo do tratamento e qualidade de vida pós-tratamento. Para os autores deste estudo, tanto o LPO, como as LLOs são consideradas DOPM e devem ser biopsiadas para determinar a presença e gravidade da displasia quando presente (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2019).

Em estudo publicado no ano de 2021, González-Moles e colaboradores, mais uma vez reforçaram que a prática de se considerar a presença de displasia como um critério de exclusão do diagnóstico de LPO, resulta na subestimação do seu potencial de malignidade. Assim, analisam que os critérios diagnósticos dessa doença devem ser revistos levando-se em consideração a possibilidade de desenvolvimento de displasia e sua associação com a transformação maligna (GONZÁLEZ-MOLES et al., 2021).

Uma revisão sistemática publicada descreve que de 12 838 casos de LPO, 151 casos relatados progrediram para carcinoma escamocelular (1,2%). No entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão de diagnóstico (baseado nos critérios modificados de 2003 de Van der Meij et al e nos critérios AAOMP de 2016 de LPO), apenas 56 tiveram transformação maligna (0,44%). Os resultados sugerem que as taxas de transformação maligna desta doença em muitos estudos são exageradas e não refletem o curso clínico real da doença diante da falta de rigidez nos critérios de inclusão e exclusão dos casos de LPO (IDRES et al., 2020).

Dada à incerteza da natureza potencialmente maligna e o fato de que a detecção precoce do carcinoma escamocelular pode resultar em melhora da sobrevida do indivíduo faz-se necessário um maior conhecimento acerca da doença e o monitoramento cuidadoso de

todos os indivíduos ao longo do tempo (LODI et al., 2005; BERMEJO- FENOLL et al., 2009; DE SOUSA et al., 2009).

2.4 Fatores psicológicos: ansiedade, depressão e estresse

A ansiedade é considerada uma condição permeada por um conjunto de sensações subjetivas que determinam estados de excitação, medo, apreensão e antecipação (SHARMA; GHOSH; SPIELBERGER, 1995). A ansiedade se refere a resposta do cérebro frente à detecção de uma possível ameaça, com intuito de coordenar um conjunto de reações de defesa, sendo adaptativa em muitos cenários. No entanto, quando este processo se torna prolongado, excessivo e mais difícil de regular, pode se tornar um estado patológico (GIACOBBE; FLINT, 2018).

A partir do momento em que a ansiedade passa a produzir mudanças comportamentais e fisiológicas, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-V) denota isso como transtorno de ansiedade (APA, 2013). Ao longo do tempo, os transtornos de ansiedade têm aumentado significativamente na população geral, especialmente devido às profundas mudanças ocorridas no contexto cultural, econômico e social, exigindo um processo de adaptação das pessoas a um novo ritmo de vida (TWENG, 2000).

Os transtornos de ansiedade são um dos mais comuns transtornos mentais, cuja prevalência global é de 7,3% (BAXTER et al., 2013), começando cedo na vida e seguindo um curso crônico (KESSLER et al. 2007). Uma característica importante deste transtorno é a distorção da percepção da realidade, acarretando interpretações alteradas em situações diárias. Essas interpretações ocorrem tanto nos níveis cognitivos (se expressa por meio de preocupações excessivas, sensação de fracasso iminente, confusão mental), como alterações comportamentais (agitação psicomotora, tremores musculares) e também sintomas fisiológicos. Sob o aspecto fisiológico, ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), provocando sinais e sintomas como insônia, taquicardia, palidez, aumento da perspiração, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros (MACKENZIE, 1989).

A manifestação desta doença é agravada diante da presença de outros fatores, como a depressão, transtorno do pânico e abuso no consumo de bebidas alcoólicas e/ou outras substâncias, que adicionalmente contribuem para uma resposta menos favorável ao tratamento (NUTT et al., 2006).

Em se tratando da depressão, é uma doença comum em todo o mundo e que afeta

mais de 264 milhões de pessoas (GBD, 2017). É um importante problema de saúde pública (USTUN et al., 2004), sendo considerada uma das principais causas de incapacidade e contribuinte para a carga global de doença (MOUSSAVI et al., 2007; FERRARI et al., 2013). Segundo projeções da OMS, a depressão, até o ano de 2030, resultará em mais anos de vida perdidos por invalidez do que qualquer outra doença (WHO, 2008) e estudos têm apontado que indivíduos com uma ou mais doenças crônicas apresentam um risco aumentado de desenvolvê-la (NOEL et al., 2004; HARLOPE et al., 2005).

A depressão tem a tendência de assumir um curso crônico e recorrente, podendo ser definida como uma síndrome psiquiátrica com componentes biológicos e psicológicos que repercute diretamente na vida do indivíduo. É caracterizada por sintomas emocionais, motivacionais e físicos (GUIMARÃES, 1996) que podem variar de leves a graves, podendo ser muitas vezes de longa duração ou recorrente, o que irá prejudicar substancialmente a capacidade do indivíduo em desenvolver as suas funções normais (WHO, 2000).

Esta doença compromete diversos aspectos da vida do indivíduo, sendo que a gravidade e a quantidade dos sintomas são variáveis em cada pessoa. Alguns desses sintomas incluem: sentir-se triste ou deprimido; perda de interesse ou prazer em atividades; mudanças no apetite - perda ou ganho de peso não relacionado à dieta; problemas para dormir ou dormir muito; perda de energia ou aumento da fadiga; aumento da atividade física sem propósito (por exemplo, incapacidade de ficar parado, andar de um lado para o outro, balançar as mãos) ou movimentos ou fala lentos (essas ações devem ser severas o suficiente para serem observadas por outras pessoas); sentindo-se inútil ou culpado; dificuldade em pensar, concentrar-se ou tomar decisões; pensamentos de morte ou suicídio (APA, 2013).

O seu desenvolvimento é favorecido por fatores sociais ou biológicos e pode sofrer influência de estressores externos, que podem agravar ou desencadear os sintomas da doença. Os sintomas da depressão podem ser agravados quando seguidos de sintomas de ansiedade (WHO, 2017).

O termo estresse foi introduzido na área de saúde por Selye em 1936, e, segundo a definição original, retrata a resposta geral e inespecífica do organismo mediante a um agente causador, que é definido como estímulo estressante ou estressor (PICKERING, 1981). Selye dividiu o estresse em três fases: reação de alarme, de resistência e de exaustão. A primeira ocorre imediatamente após o confronto com o estressor e pode ser consciente ou não. Se houver a persistência do estressor, inicia-se a Fase de Resistência em que o corpo trabalha para a sobrevivência e adaptação. Se o estressor persistir ou não ocorrer o equilíbrio, inicia-se a fase de exaustão, em que a adaptação não ocorre, levando ao aparecimento de doenças e a

morte (SELYE, 1959).

O estímulo estressor pode desencadear diferentes respostas e, dependendo da forma com que o indivíduo responde a este estímulo, pode se transformar num estresse positivo ou negativo. Se a pessoa reage bem, ou seja, apresenta resposta positiva, aparece o eustresse, por exemplo, mas se a resposta for negativa, desencadeia uma resposta adaptativa inadequada, podendo gerar derrota, medo, angústia, insegurança, criatividade, doença e morte, que é chamada de distresse (SELYE, 1959).

Mason (1968) mostrou que a resposta do organismo frente a estímulos aversivos tinha um caráter específico, variando de acordo com o tipo, intensidade e duração do estímulo estressor, e com as características individuais. Outros estudos confirmaram estes achados e mostraram que experiências previamente vivenciadas pelo indivíduo também têm significativa influência nas respostas fisiológicas a estímulos estressores (LEVINE, 2000; STAM; BRUIJNZEEL; WIEGANT, 2000). O estresse, dessa forma, representa a resposta do organismo a estímulos aversivos ou a situações desconhecidas, cuja finalidade é a adaptação do indivíduo à nova condição (MARCONDES; TANNO, 2002).

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

A resposta mais imediata à exposição a um estressor é dada pelo sistema nervoso autônomo (SNA) que é dividido em duas partes, simpático (SNS) e parassimpático, capazes de provocar alterações rápidas nos estados fisiológicos através da inervação dos órgãos alvos (DEN et al., 2011). A ativação do SNS libera adrenalina e noradrenalina, as quais são neurotransmissores responsáveis pelo controle das respostas vegetativas de alerta do organismo e, como consequência, pode ocorrer o aumento da pressão arterial e da frequência respiratória, dilatação da pupila, entre outros fatores. Essa excitação do SNS diminui rapidamente em razão do reflexo parassimpático, resultando em respostas de curta duração (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). A ativação do eixo HHA em situações de estresse promove a liberação do cortisol, um hormônio que age sobre o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, além de atuar na mediação de respostas imunológicas e anti-inflamatórias (FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009) (FIGURA 02).

O cortisol é o principal glicocorticóide circulante no sangue, e sua liberação pelas glândulas adrenais é controlada pela adrenocorticotropina (ACTH) produzida na hipófise anterior (adenohipófise). Por sua vez, a glândula hipófise anterior está sob controle do

hormônio liberador de corticotropina (CRH), produzido pelo hipotálamo (BERNE, LEVY, 1998).

A liberação do cortisol pela glândula adrenal é resultado de uma cascata hormonal que se inicia no hipotálamo, especificamente no núcleo paraventricular. Esta estrutura se localiza no sistema nervoso central e também controla a secreção dos hormônios de outra glândula: a hipófise anterior ou adenohipófise. Para isso, o hipotálamo secreta fatores de liberação na circulação sanguínea para a adenohipófise secretar seus próprios hormônios. Em seguida, após os estímulos hipotalâmicos, a adenohipófise libera o ACTH, cuja função é estimular as adrenais a secretar o cortisol. Esse é o denominado eixo HHA (SILVERTHORN, 2010).

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

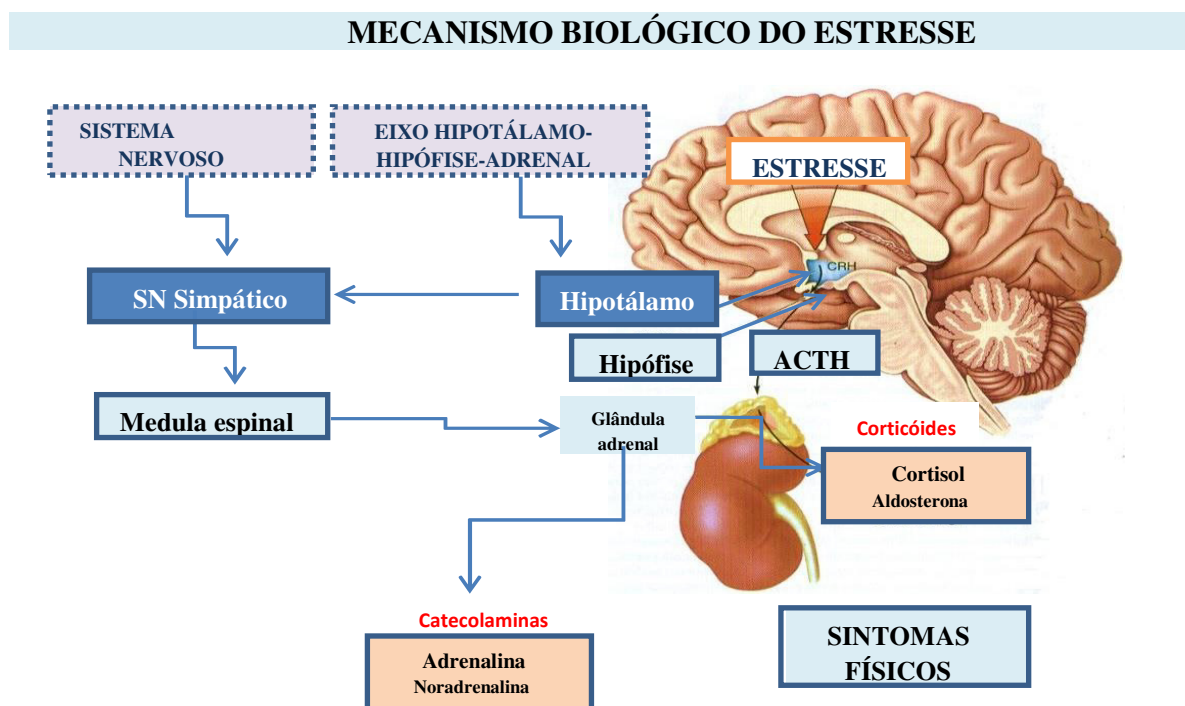


FIGURA 02. Representação esquemática da ativação do Sistema Nervoso Autônomo e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal em situação de estresse.

Fonte: Adaptado de Ulrich-Lai; Herman (2009)

2.5 Instrumentos para mensurar ansiedade, depressão e estresse em estudos de líquen plano oral

Os testes psicológicos são aplicados em indivíduos com LPO para avaliar o seu perfil psicológico. A utilização de diferentes instrumentos, assim como a sua subjetividade e a falta de padronização metodológica de alguns estudos podem ser apontados como possíveis fatores responsáveis pelas controversias sobre o papel dos distúrbios psicológicos na etiopatogenia do LPO (GIRARDI et al., 2011).

Para avaliar ansiedade e depressão, tem-se utilizado o inventário de Beck por ser facilmente aplicável e profundamente analisado quanto aos critérios de confiabilidade e validade (CANALS et al., 2001; OSMAN et al., 2004).

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

O inventário foi traduzido e validado no Brasil, constituindo uma medida de ansiedade que foi cuidadosamente construída para se evitar confusão com a depressão. A escala fornece a pesquisadores e clínicos um conjunto de critérios seguros e válidos que podem ser usados para ajudar a diferenciar ansiedade e depressão. Dessa forma, esclarecendo resultados de pesquisas e investigações técnicas dos dois estados (CUNHA, 2001; JULIAN, 2011).

O Inventário de Depressão de Beck (BDI do inglês *Beck's Depression Inventory*) foi desenvolvido por Beck e colaboradores em 1961, sendo um dos primeiros instrumentos criados com o objetivo de mensurar a depressão (BECK et al., 1982). O BDI foi traduzido para o português em 1982 (BECK et al., 1982; CUNHA, 2001). Validado no Brasil por Gorenstein e Andrade (1996), sendo a medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em investigações científicas e quanto na clínica.

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

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

Alguns estudos têm utilizado os inventários de Beck para avaliação dos níveis de ansiedade e depressão em indivíduos com LPO com resultados controversos (ROJO-MORENO et al., 1998; LUNDQVIST et al., 2006; GIRARDI et al., 2011; VALTER et al., 2013; GAVIC et al., 2014; PIPPI et al., 2014; PIRES et al., 2020).

Rojo-Moreno et al. (1998) realizaram uma avaliação de 100 indivíduos com LPO utilizando o Inventário Traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T do inglês *The State-Trait Anxiety Inventory*); Classificação de vulnerabilidade de ansiedade-depressão de Hassanyeh; Traço de ansiedade de Covi; BDI; Traço de Depressão de Rakin; Questionário de personalidade de Cattell (16PF). Os resultados desse estudo mostraram que os indivíduos com LPO apresentavam maior grau de ansiedade e depressão, além de serem mais vulneráveis a desordens psicológicas quando comparados a um grupo controle. Estas alterações, segundo os autores, podem representar um fator para o desenvolvimento do LPO ou, pelo contrário, a doença e suas manifestações podem ser os responsáveis pelos problemas psicológicos.

Lundqvist et al. (2006), em estudo com 49 indivíduos com LPO erosivo, utilizaram a Escala de Estresse Percebido (PSS do inglês *Perceived stress scale*), STAI-T e BDI para avaliação de estresse, ansiedade e depressão. Os resultados deste estudo indicaram que existe uma forte correlação entre os indivíduos com LPO com um elevado grau de depressão, ansiedade e estresse.

No estudo de caso controle de Giradi et al. (2011), 31 indivíduos com diagnóstico de LPO foram selecionados e pareados por sexo e idade com 31 indivíduos sem a doença. Os sintomas de depressão, ansiedade e estresse foram investigados pelos instrumentos BDI, BAI e Inventário de sintoma de estresse para adultos de Lipp (ISSL do inglês *Lipp's inventory of symptoms os stress for adults*), respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à depressão ($p = 0,832$), ansiedade ($p = 0,061$) ou estresse ($p = 0,611$).

Valter et al. (2013) também realizaram um estudo de caso-controle com 50 indivíduos com LPO e 50 controles sem a doença. Foram usados o STAI-T e o BDI para mensurar os níveis de ansiedade e depressão entre os participantes. O resultado revelou que os indivíduos

com LPO foram mais ansiosos, deprimidos e estressados em ambas as fases da doença (aguda e período de remissão), em comparação com controles sem a doença ($p < 0,05$).

Gavic et al. (2014) realizaram um estudo de corte transversal com 112 indivíduos com LPO e 110 com Estomatite Aftosa Recorrente (EAR) para avaliar uma possível correlação entre estresse, ansiedade e depressão e sintomas clínicos dessas doenças. Os fatores psicológicos foram mensurados pelos testes de BDI; STAI-T e questionário de formas de enfrentamento (WCQ do inglês *Ways of Coping Questionnaire*). O estudo apontou alta correlação entre ansiedade, depressão e estresse psicológico com sintomas de EAR e LPO.

Pippi et al. (2014) realizaram um estudo com 20 casos de LPO e 20 controles e investigaram traços de personalidade dos participantes e a capacidade dos indivíduos em lidar com desafios de estresse. Foram aplicados o STAI-T, o BDI, PPS, orientações sobre problemas vivenciados (COPE do inglês *Coping Orientation to Problems Experienced*) e a escala de solidão da Universidade da Califórnia (UCLA do inglês *University of California at Los Angeles Loneliness Scale*). Os casos tiveram escores mais elevados na percepção de estresse ($p = 0,031$) e solidão ($p = 0,037$).

O estudo de Pires et al. (2020) avaliou 21 indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de LPO e 21 indivíduos sem a doença, pareados por sexo e idade. O BAI, BDI e PPS foram administrados e revelou que indivíduos com a doença apresentaram maior pontuação em relação à ansiedade ($p = 0,001$), depressão ($p = 0,005$) e estresse percebido ($p = 0,026$) do que nos controles.

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

Cohen, Kamarck, Mermelstein (1983), com o intuito de medir o grau no qual os indivíduos percebem as situações como estressantes, propuseram uma escala que mensura o estresse percebido. Esta escala, denominada de Escala de Estresse Percebido (PSS), foi inicialmente apresentada com 14 itens (PSS 14), sendo também validada com dez (PSS 10) e quatro questões (PSS 4). O coeficiente alfa de confiabilidade é de 0,85. Dessa forma, a Escala de Estresse Percebido (PSS) é um instrumento de autoavaliação amplamente utilizado em

pesquisas psicossomáticas clínicas, que foi traduzido e validado para a língua portuguesa (LUFT et al., 2007).

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

A resposta do PSS é uma escala de Likert de cinco pontos, variando de nunca (0), quase nunca (1), às vezes (2), quase sempre (3) e sempre (4), de múltipla escolha, onde o escore é obtido a partir da soma dos pontos de cada questão. As questões nesta escala perguntam a respeito dos sentimentos e pensamentos do indivíduo avaliado durante os últimos 30 dias. Escores mais altos indicam níveis mais elevados de estresse (LUFT et al., 2007). Alguns estudos, em indivíduos com LPO, utilizaram também a PSS (LUNDQVIST et al., 2006; PIPPI et al., 2014; PIRES et al., 2020).

Os fatores psicológicos podem desempenhar um papel importante no comportamento de algumas lesões orais como o LPO (GAVIC, 2014). Ainda não é possível afirmar se as alterações emocionais são fatores etiológicos ou exacerbadores do quadro clínico do LPO, ou se estas são fatores secundários decorrentes do conhecimento da existência da doença por parte dos indivíduos (SHAH, SUJATHA, ASHOK, 2009; DALIRSANI et al., 2011; GIARDI et al., 2011; GAVIC et al., 2014).

Diante da necessidade de analisar as evidências científicas existentes a respeito da relação entre fatores psicológicos e o LPO, realizamos uma busca nas bases de dados do PUBMED/MEDLINE e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) mediante a combinação dos seguintes descritores: (anxiety OR Anxiety disorder OR Anxiety Disorders OR Depression OR Depressive disorder OR Depressive disorders OR Psychological Stress OR Psychological Stresses OR Psicologic stress) AND (lichen planus OR oral lichen planus). Foram incluídos artigos publicados em qualquer período, no idioma inglês ou português, com delineamento caso-controle, transversal ou coorte, até período de dezembro de 2020. Foram excluídos artigos de revisão, estudos de casos e carta ao editor.

Após a aplicação desses critérios de elegibilidade, 32 artigos foram selecionados. Os estudos foram realizados em diversas regiões (América do Norte (01); América do Sul (05); Europa (16); Ásia (10), com o objetivo de avaliar a relação entre o LPO e os fatores psicológicos. Muitos estudos aplicaram diferentes instrumentos, em que puderam encontrar

nos seus resultados uma associação entre LPO e fatores psicológicos (ALLEN et al., 1986; HAMPFT et al., 1987; ROJO-MORENO et al., 1998; GARCIA- POLA; HUERTA, 2001; RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; CHAUDARY, 2004; LUNDQVIST et al., 2006; SHAH et al., 2009; NADENDLA et al., 2014; VALTER et al., 2013; ADAMO et al., 2015; ALVES et al., 2015; KALKUR; SATTUR; GUTTAL, 2015; LOPEZ- JORNET et al., 2016; KARTHIKEYAN, ASWATH, 2016; PIPPI et al., 2016; GUPTA et al., 2017; YANG et al., 2018; VILAR-VILLANUEVA et al., 2019; MANCZYK et al., 2019; PIRES et al., 2020), no entanto, outros não estabeleceram tal relação (KRASOWSKA et al., 2008; GIRARDI et al., 2011; HIROTA et al., 2013; NOSRATZCHI et al., 2014; GAVIC et al., 2014).

Adicionalmente, alguns estudos incluíram o uso de biomarcadores (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; KRASOWSKA et al., 2008; SHAH et al., 2009; GIRADI et al., 2011; NOSRATZEHI et al., 2014; NADENDLA et al., 2014; LOPEZ- JORNET et al., 2016; KARTHIKEYAN, ASWATH, 2016; LOPEZ- JORNET et al., 2016; GUPTA et al., 2017). A maioria dos estudos avaliou o cortisol (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; IVANOVSKI et al., 2005; KRASOWSKA et al., 2008; SHAH et al., 2009; GIRARDI et al., 2011; NOSRATZEHI et al., 2014; PIPPI et al., 2014; LOPEZ- JORNET et al., 2016; KARTHIKEYAN, ASWATH, 2016; PIRES et al., 2020). Outros estudos, além do cortisol, também avaliaram marcadores outros como a desidroepiandrosterona (GIRARDI et al., 2011), a A-A (PIPPI et al., 2014), a adiponectina e a imunoglobulina A- IgA (LOPEZ- JORNET et al., 2016). Sendo que destes estudos, 10 utilizaram biomarcadores salivares (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; SHAH et al., 2009; GIRADI et al., 2011; NOSRATZEHI et al., 2014; NADENDLA et al., 2014; PIPPI et al., 2014; LOPEZ- JORNET et al., 2016; KARTHIKEYAN, ASWATH, 2016; PIRES et al., 2020), especialmente o cortisol (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; GIRADI et al., 2011; NOSRATZEHI et al., 2014; NADENDLA et al., 2014; PIPPI et al., 2014; LOPEZ- JORNET et al., 2016; KARTHIKEYAN, ASWATH, 2016; PIRES et al., 2020). Outros autores, também analisaram outros biomarcadores em sangue como a prolactina e ácido úrico (GUPTA et al., 2017)

QUADRO 01. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e o LPO.

Autor, Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Instrumentos Psicológicos	Biomarcador	Resultados
Allen et al., 1986/ <u>Estados Unidos</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	48 LPO 76 controles	Inventário Traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T); Escala de Readjustamento Social(SRRS).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade e estresse entre casos de LPO e controles.
Hampft et al.,1987/ <u>Finlândia</u>	Caso- controle	54 LPO 44 controles	Questionário psicológico de Cornell MedicalIndex (CMI).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação aos transtornos mentais entre casos de LPO e controles.
Royo-Moreno et al., 1998/ <u>Espanha</u>	Caso- controle	100 LPO 50 controles	Inventário Traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T); Classificação de vulnerabilidade de ansiedade-depressão de Hassanyeh; Traço de ansiedade de Covi; Inventário de Depressão de Beck (BDI); Traço de Depressão de Rakin; Questionário de personalidade de Cattell (16PF).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade, depressão e vulnerabilidade entre casos de LPO e controles.
Garcia-Pola; Huerta, 2001/ <u>Espanha</u>	Caso- controle	40 LPO 40 controles	Escala de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS); Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade entre casos de LPO e controles.
Rodstrom et al./2001 <u>Suécia</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	10 LPO 10 controles	Escala analógica visual (VAS); Adjetivos do Humor Check List (MACL).	Cortisol (Saliva, Sangue,Urina)	Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao estresse níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.
Koray et al., 2003/ <u>Turquia</u>	Caso-controle	40 LPO 40 controles	Inventário Traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T).	Cortisol (Saliva)	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade e níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.
Chaudary, 2004/ <u>Índia</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	41 LPO 109 controles	Questionário geral de saúde (GHQ-28); Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade e depressão entre casos de LPO e controles.
Soto Araya; Alcayaga; Esguep, 2004/ <u>Chile</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	09 LPO 20 controles	Teste de experiência recente (RET); Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade e estresse, embora não houve em relação aos escores de depressão entre casos de LPO e controles.

QUADRO 01. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e o LPO (continuação).

Autor, Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Instrumentos Psicológicos	Biomarcador	Resultados
Ivanovski et al., 2005/ <u>Macedônia</u>	Caso-controle	40 LPO 25 controles	Inventário de personalidade de Minnesota (MMPI)-202.	Cortisol (Sangue)	Hipocondria e Depressão foram significantes; Desordens psiquiátricas não foram significantes; Níveis de Cortisol foram significantes nos casos de LPO erosivo.
Lundqvist et al., 2006/ <u>Suécia</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	31 LPO 35 controls	Escala de Estresse Percebido (PSS); Inventário de estado de ansiedade de Spielberger (STAI-S); Inventário de Depressão de Beck (BDI).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade, estresse e depressão entre casos de LPO e controles.
Krasowska et al., 2008/ <u>Polônia</u>	Caso-controle	57 LPO 27 controles	Inventário da família, eventos de vida e mudanças (FILE).	Cortisol (Sangue)	Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao estresse e níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.
Shah et al., 2009/ <u>Índia</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	30 LPO 30 controles	Escala Visual analógica (VAS); Escala Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS).	Cortisol (Saliva)	Houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade, depressão, estresse e níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.
Giradi et al, 2011/ <u>Brasil</u>	Estudo de corte transversal	31 LPO 31 controles	Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário de Ansiedade de Beck (BAI); Inventário de sintoma de estresse para adultos de Lipp (ISSL).	Cortisol (Saliva) Desidroepian- drosterona (Saliva)	Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade, estresse, depressão e níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.
Hirota et al., 2013/ <u>Brasil</u>	Corte transversal	91 LPO 87 controles	Inventário traço de ansiedade de Spielberger(STAI-T); Escala de depressão do centro de estudos epidemiológicos (CES-D).	NA	Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade e depressão entre casos de LPO e controles.
Valter et al., 2013/ <u>Croácia</u>	Caso-controle	50 LPO 50 controles	Inventário traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T); Inventário de Depressão de Beck(BDI).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação a ansiedade e depressão entre casos de LPO e controles.
Gavic et al., 2014/ <u>Croácia</u>	Corte transversal	112 LPO 110 EAR	Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T).	NA	Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à ansiedade, depressão e estresse entre os grupos.
Nosratzahi et al., 2014/ <u>Irã</u>	Caso-controle Pareado (sexo, idade)	20 LPO 20 controles	Checklist de sintomas-90.	Cortisol (Saliva) IgA (Saliva)	Não houve diferença significativa em relação à ansiedade, depressão e IgA, mas houve em relação aos níveis de cortisol entre casos de LPO e controles.

QUADRO 01. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e o LPO (continuação).

Autor, Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Instrumentos Psicológicos	Biomarcador	Resultados
Nadendla et al., 2014/ Índia	Caso-controle pareado (sexo, idade, condição sócio- econômica)	20 LPO 20 controles	Escala de Ansiedade (HAM-A).	Cortisol (Saliva)	Houve diferença estatisticamente significante em relação à ansiedade e cortisol entre casos de LPO e controles.
Pippi et al., 2014/ Itália	Caso-controle	20 LPO 14 controles	Inventário traço de ansiedade de Spielberger (STAI-T); Inventário de Depressão de Beck (BDI); PSS; Orientações sobre problemas vivenciados (GOPE); Escala de solidão da Universidade da Califórnia (UCLA).	Cortisol (Saliva) Alfa-amilase (Saliva)	Houve diferença estatisticamente significante em relação ao estresse e níveis de cortisol entre casos de LPO e controles, mas não em relação ansiedade, depressão e alfa- amilase.
Sandhu et al.,2014/ Índia	Caso-controle pareado (sexo, idade)	49 LPO 49 controles	Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS).	NA	Houve diferença estatisticamente significante em relação à ansiedade e depressão entre casos de LPO e controles.
Adamo et al.,2015/ Itália	Caso-controlepareado (sexo, idade, nível educacional)	50 LPO 50 controles	Índice de Pittsburgh de qualidade do sono (PSQI); Escala Aleppy Epworth (ESS); Escala de Ansiedade (HAM-A) e Depressão de Hamilton(HAM-D).	NA	Houve diferença estatisticamente significante em relação à ansiedade, depressão e problemas de sono entre casos de LPO e controles.
Alves et al., 2015/ Brasil	Caso-controle pareado (sexo, idade)	48 LPO 48 controles	Inventário de estado de ansiedade de Spielberger (STAI-S); Questionário de qualidade de vida (SF-36); Questionário de autorrelato (SRQ-20).	NA	Houve diferença estatisticamente significante em relação ao estado de ansiedade e depressão entre casos de LPO e controles.
Fadler et al.,2015/ Itália	Corte transversal	73 LPO 76 controles	Perfil de impacto na saúde bucal versão alemã (OHIP- G); Inventário de cinco fatores de abertura de extroversão de neuroticismo (NEO-FFI).	NA	Não houve diferença estatisticamente significante em relação ao neuroticismo, extroversão, abertura, agradabilidade, conscienciosidade entre casos de LPO e controles.
Kalkur; Sattur; Guttal, 2015/ Índia	Caso-controle pareado (sexo, idade)	25 LPO 25 controles	Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS).	NA	Houve diferença estatisticamente significante em relação à ansiedade, estresse e depressão entre casos de LPO e controles.

QUADRO 01. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e o LPO (continuação).

Autor, Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Instrumentos psicológicos	Biomarcador	Resultados
Lopez- Jornet et al., 2016/ <u>Espanha</u>	Corte transversal	33 LPO 32 controles	Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS); Índice de Pittsburgh de qualidade do sono (PSQI); Escala Aleppy Epworth (ESS).	Cortisol (Saliva) IgA (Saliva); Adiponectina (Saliva)	Houve diferença estatisticamente significativa em relação ansiedade, depressão, qualidade do sono, cortisol e proteína salivar entre casos de LPO e controles.
Karthikeyan, Aswath, 2016/ <u>India</u>	Corte transversal	60 LPO 30 controles	NA	Cortisol (Saliva, Sangue,Urina)	Houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de cortisol salivar, urinário e sanguíneo entre casos de LPO e controles.
Pippi et al., 2016/ <u>Itália</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade)	67 LPO 67 controles	Psychological general well-being index (PGWBIS).	NA	Humor deprimido e baixo autocontrole foram altamente associados com LPO, particularmente as formas reticulares-papulares.
Gupta et al./ 2017 <u>Índia</u>	Caso- controle pareado (sexo, idade)	39 LPO 39 controles	Escala de Depressão e Ansiedade – 21 (DASS-21).	Prolactina e Ácido úrico (Sangue)	As pontuações de depressão e estresse foram maiores no grupo caso. Não houve diferença significativa nos níveis séricos de prolactina entre casos de LPO e controles.
Yang et al./ 2018 <u>China</u>	Caso-controle	45 LPO 45 controles	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); Perfil do Impacto da Saúde Oral (OHIP-14).	NA	Houve diferença estatisticamente significativa em relação ansiedade, depressão e menor qualidade de vida entre casos de LPO e controles.
Vilar-Villanueva et al./ 2019 <u>Espanha</u>	Caso-controle pareado (sexo, idade e condição socioeconômica)	48 LPO 40 controles	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS); Perfil do Impacto da Saúde Oral (OHIP-14).	NA	Pacientes com LPO apresentaram escores mais altos na HADS (ansiedade, $p < 0,01$, depressão, $p < 0,05$) e OHIP - 14 (dor física, $p < 0,05$, desconforto psicológico, $p = 0,001$).

QUADRO 01. Estudos que investigaram a associação entre alterações psicológicas e o LPO (continuação).

Autor, Ano/ Local	Desenho do estudo	Amostra	Instrumentos psicológicos	Biomarcador	Resultados
Manczyk et al./2019 Polônia	Corte-transversal	26 LPO 26 controles	Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21).	NA	As pontuações graves e muito graves de depressão e as pontuações muito graves de ansiedade e estresse foram presentes no grupo de LPO.
Pires et al./2020 Brasil	Caso-controle pareado (sexo e idade)	21 LPO 21 controles	Inventário de Depressão de Beck (BDI); Inventário de Ansiedade de Beck (BAI); Escala de Estresse Percebido (PSS).	Cortisol (Saliva)	Foi observada associação entre LPO e escores de ansiedade, depressão e estresse por meio de testes psicológicos, mas não em relação ao cortisol salivar.

Abreviação: NA, não avaliado.

2.6 Biomarcadores salivares de ansiedade, depressão e estresse

Para compreender melhor o papel dos fatores psicológicos, uma mensuração válida e confiável é de extrema importância. Por serem fenômenos multifacetados, requer uma abordagem de mensuração multidimensional (NATER et al., 2006). A avaliação por meio de aplicação de questionários é altamente subjetiva, assim, marcadores biológicos de estresse são sugeridos para fornecer uma evidência objetiva e confiável (VINEETHA et al., 2014).

A saliva tem se tornado um importante método de diagnóstico para várias doenças, com a vantagem de sua coleta não ser invasiva, além de rápida, indolor e com ótimo custo-benefício (HOFMAN, 2001; KAUFFMANN; IRA, 2002). A saliva é produzida principalmente a partir de três grandes glândulas: parótidas, submandibulares e a sublinguais. Seu processo de secreção é regulado pelo SNA. A base da teoria da secreção de saliva é que os ramos simpático e parassimpático do SNA inervam as glândulas salivares. A estimulação simpática aumenta a secreção de proteínas na saliva, enquanto que a estimulação parassimpática aumenta o fluxo salivar (OBAYASHI, 2013).

A medida de fluxo salivar é realizada para avaliar o grau de secreção glandular. A manifestação mais comum de disfunção da glândula salivar é a hipossalivação. O fluxo salivar pode ser determinado com ou sem estímulo (de repouso), sendo que o valor de fluxo não-estimulado tem sido considerado mais importante no diagnóstico de hipossalivação. Os sintomas e sinais clínicos de hipofunção das glândulas salivares são muitos e variados; um dos sintomas mais comumente relatados é uma sensação de secura ou pouca saliva (xerostomia). A secreção diária de saliva varia, normalmente, entre 800 e 1500 mililitros (ml), com o valor médio de 1000 ml. O fluxo normal para a saliva não-estimulada varia entre 0,25 a 0,35 ml/min e o estimulado de 1,0 a 3,0 ml/min (BARDOW et al., 2003).

A mensuração das concentrações salivares de hormônios, citocinas e proteínas vêm tomando um rumo crescente nas pesquisas (OBAYASHI, 2013). Vários marcadores são propostos como marcadores biológicos do estresse psicológico, incluindo alfa-amilase, imunoglobulina A (IgA), cortisol e cromogranina (CgA) (KOREAKI et al., 2009). Estes biomarcadores são comuns não só na saliva, mas também no plasma e outros fluidos (OBAYASHI, 2013).

A maioria dos estudos descritos na literatura avaliou os níveis de cortisol em indivíduos com LPO e controles (RODSTROM et al., 2001; KORAY et al., 2003; IVANOVSKI et al., 2005; KRASOWSKA et al., 2008; SHAH et al., 2009; GIRARDI et al., 2011; NOSRATZEH et al., 2014; PIPPI et al., 2014; LOPEZ- JORNET et al., 2016;

KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; PIRES et al., 2020). Os resultados acerca dos níveis de cortisol apontaram controversias. Alguns estudos demonstraram não haver associação estatisticamente significativa entre a concentração deste biomarcador nos grupos avaliados (RODSTROM et al., 2001; KRASOWSKA et al., 2008; GIRARDI et al., 2011; NOSRATZEHI et al., 2014; GUPTA et al., 2017; PIRES et al., 2020).

Um estudo avaliando perfis de personalidade psicológica de pacientes com LPO encontrou pontuações significativamente mais altas para hipocondria, depressão e histeria em comparação com controles, enquanto as pontuações em outras escalas clínicas (desvio psicopático, paranóia, psicastenia, esquizofrenia e hipomania) não foram diferentes dos controles. Nesse estudo, um aumento de duas vezes nos níveis de cortisol sérico foi encontrado entre pacientes com lesões erosivas e controles, enquanto os pacientes com lesões reticulares tinham níveis de cortisol semelhantes aos controles (IVANOVSKI et al., 2005). Os níveis de cortisol sérico e urinário foram positivamente correlacionados com o LPO (KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016), embora não houve associação no estudo de Rodstrom et al. (2001).

O uso do cortisol salivar como um importante marcador é mediado pelo eixo HHA. Níveis salivares elevados de cortisol têm sido encontrados em indivíduos com ansiedade, depressão e estresse (MUTSUURA et al., 2009; GRYNDERUP et al., 2013), sendo considerado por alguns autores um biomarcador dessas alterações psicológicas (HELLHAMMER; WUST; KUDIELKA, 2009).

O cortisol é produzido pelas glândulas adrenais e sua ação no organismo tem ampla influência no metabolismo, imunorregulação, na capacidade da resposta vascular, cognição e comportamento, além de apresentar impacto em algumas condições, incluindo doenças autoimunes inflamatórias (MUTSUURA et al., 2009; VRSHEK-SCHALLHORN et al., 2013).

A concentração de cortisol no momento de despertar é mais elevada e decresce ao longo do dia, atingindo concentrações menores antes de dormir (HELLHAMMER; WUST; KUDIELKA, 2009). Um ritmo de cortisol diurno normal é constituído por um aumento agudo durante trinta a quarenta minutos após o despertar referida como a resposta de cortisol ao acordar (RCA). Este pico é seguido pela diminuição gradual ao longo do dia, atingindo os níveis mais baixos antes de deitar (FEDERENKO et al., 2004). A função do RCA ainda não está totalmente esclarecida, mas, de forma geral, esta resposta corresponde a um aspecto do ritmo circadiano do cortisol, com os seus próprios processos de regulação (CLOW et al., 2004). O RCA pode variar em relação às influências de curto prazo, tais como a um dia de

trabalho mais estressante em comparação com um fim de semana, ou um turno da manhã em comparação com um final da jornada de trabalho (WILLIAMS et al., 2004). Além disso, o RCA pode ser alterada em situações de estresse crônico, esgotamento, depressão e outros distúrbios (PRUESSNER et al., 2003).

Nosratzahi et al. (2014) aduzem que a objetividade do cortisol como biomarcador salivar em indivíduos com doenças autoimunes deve ser analisada com cautela. Nesses casos, a relação positiva encontrada entre sofrimento emocional e níveis deste biomarcador, pode não ser reflexo de exposição prévia aos fatores estressantes, mas sim resultante de alterações inflamatórias locais que culminam com aumento da atuação do eixo HHA e, consequentemente, maior produção de cortisol.

Estudos têm buscado um marcador salivar que reflita a atividade do SNA. Infelizmente, a quantificação de catecolaminas na saliva é inviável, pelos baixos níveis e pela rápida degradação que sofrem nesse fluido. Em busca de um marcador não invasivo que reflita a ação do SNA, é que a A-A e a CgA tem sido estudada (NATER; ROHLEDER, 2009; HARIRIAN et al., 2012).

A A-A é considerada uma promissora candidata em estudos para avaliação de ansiedade (YORBIK et al., 2016), depressão (VIGIL et al., 2010) e estresse (NATER; ROHLEDER, 2009; HARIRIAN et al., 2012). A secreção da saliva está sob forte controle do SNA, sendo que a estimulação simpática de receptores beta-adrenérgicos aumenta a secreção de proteínas na saliva, como a A-A salivar (produzida principalmente nas glândulas parótidas), enquanto que a estimulação de receptores alfa-adrenérgicos promove vasoconstrição e diminuição da secreção salivar. Por outro lado, a divisão parasimpática aumenta o fluxo salivar e diminui a produção de A-A (WOLF, NICHOLLS, CHEN, 2008; OBAYASHI, 2013).

Para melhor refletir a atividade do SNS, a A-A deve também seja avaliada ao acordar e de 30 a 60 min após o acordar (GHICIUC et al., 2011), de maneira semelhante ao cortisol (resposta do cortisol ao acordar). Alguns estudos sugerem que, também de forma semelhante ao cortisol, a produção diária de A-A seja avaliada, para cada indivíduo, utilizando-se o cálculo da área sob a curva (AUC) obtido através do método trapezoidal para cada uma das amostras coletadas (PIPPI et al., 2014). Este método de análise para o cortisol, já descrito e

validado, tem como base a fragmentação da AUC em vários trapézios. Esta área corresponde às concentrações de cortisol obtidas nos diferentes tempos ao longo do dia (PRUESSNER et al., 2003). Portanto, para a A-A, pode-se calcular área de cada trapézio e a somatória destas áreas representa uma medida global de secreção da enzima.

Alguns fatores podem influenciar nos níveis salivares de A-A, como o uso de esteroides, drogas imunossupressoras, drogas psicoativas ou vasoativas (PIPPI et al., 2014). Moriel et al. (2010) encontraram associação estatisticamente significativa entre o hábito de fumar e a inibição da A-A. Tu et al. (2006) perceberam um aumento significativo de A-A em mulheres no pós-parto. Uma diminuição significativa nos níveis de A-A também foi detectada em gestantes quando expostas a testes psicológicos (NIEROP et al., 2006). Idade e uso de bebidas alcoólicas também foram associados ao aumento da A-A, sendo de grande relevância o controle dessas variáveis, como potenciais confundidoras em estudos epidemiológicos que utilizem a A-A como marcadora da atividade do SNA (VEEN et al., 2012).

2.7 Fatores psicológicos e análise de rede

Uma das evidências científicas mais importantes obtidas em pesquisas recentes sobre a relação dos fatores psicológicos com as doenças é que estes devem ser compreendidos como um sistema complexo, diante das múltiplas interações que podem ocorrer entre os diversos sintomas dos seus componentes e também com outros fatores (FRIED, 2015; CRAMER et al., 2016).

Nos últimos anos, a análise de rede tem ganhado atenção especial (CRAMER et al., 2010; BORSBOOM; CRAMER, 2013), sendo utilizada em diferentes campo da saúde coletiva, principalmente para avaliar a transmissão de doenças, a influência pessoal e social nas redes de comportamento em saúde e a estrutura interorganizacional dos sistemas de saúde (LUKE; HARRIS, 2007), e, especialmente da psicologia, como psicologia clínica (FRIED et al., 2015; FORBUSH; SIEW; VITEVITCH, 2016), psiquiatria (ISVORANU et al., 2017), psicologia social (DALEGE et al., 2016) e pesquisa de qualidade de vida (KOSSAKOWSKI et al., 2015).

Considerando a natureza multivariada das relações que envolvem a sintomatologia da depressão e ansiedade, a teoria de rede dos transtornos mentais, proposta por Borsboom, foi desenvolvida (BORSBOOM; CRAMER, 2013). As interações entre os sintomas podem ser compreendidas como uma rede, na qual os sintomas correspondem aos nós e as interações entre sintomas são geradas a partir das conexões entre nós (arestas) (BORSBOOM, 2017; EPSKAMP; BORSBOOM; FRIED, 2018) (FIGURA 03).

O princípio central dessa abordagem é que os distúrbios mentais surgem da interação causal entre fenômenos psicopatológicos observáveis, como os sintomas. O surgimento, manutenção e cessação de uma desordem psicológica podem ser descritas pela interação dinâmica de sintomas (BORSBOOM; CRAMER; KALIS, 2019). Nesta interpretação, a presença de uma conexão causal significa que, se uma intervenção mudou o estado de um sintoma, isso mudaria a distribuição de probabilidade do outro sintoma. Conexões diretas entre sintomas podem ser fundamentados em fatores biológicos (por exemplo, insônia-fadiga), psicológico (por exemplo, perda de interesse-sentimentos de culpa), ou ainda em outros processos (PEARL et al., 2000; WOODWARD, 2003).

Certas condições que estão fora da rede (por exemplo, eventos adversos da vida) formam um campo externo e podem também influenciar determinados sintomas. Mudanças nesse campo externo (por exemplo, perder um parceiro) pode ativar sintomas na rede (por exemplo, depressão). Por sua vez, isso pode fazer com que os sintomas vizinhos (por exemplo, insônia, reprovação, ansiedade) passem a alinhar seus estados com o sintoma de depressão (BORSBOOM, 2017).

Uma limitação importante na literatura atual é essa falta de atenção analítica aos sintomas específicos da ansiedade e depressão. A maioria das pesquisas tem o foco na sua classificação binária (ou seja, presente ou ausente) ou pontuações resumidas contínuas (SANTOS, TAN, SALOMON, 2016), com base nas entrevistas clínicas, de maneira que as variações dos padrões dos sintomas acabam sendo perdidas, e, assim, também a capacidade de investigar se os sintomas específicos diferem em vários domínios (FRIED; NESSE, 2015).

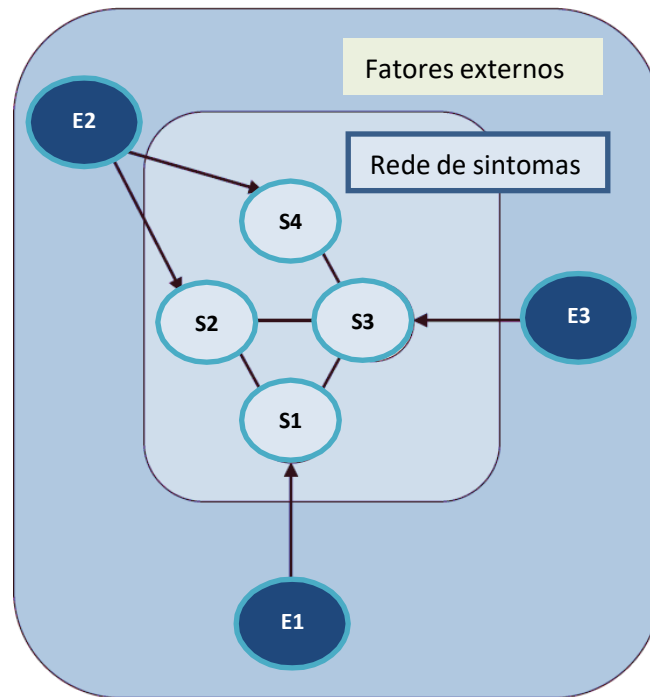


FIGURA 03. Modelo de rede de sintomas (S1-S4). Dois sintomas estão conectados por uma linha (por exemplo, S1-S2). Sintomas que não estão diretamente ligados um ao outro (por exemplo, S1-S4), mas pode compartilhar um vizinho comum na rede (por exemplo, S3). Fatores externos que afetam a rede (por exemplo, eventos adversos de vida) são representados no campo externo. Esses podem ser específicos do sintoma (E1, E3) ou compartilhado entre os sintomas (E2).

Fonte: Figura adaptada de Borsboom (2017)

Os indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo podem diferir dramaticamente em seus sintomas (OLBERT; GALA; TUPLER, 2014). Além disso, os fatores de risco, a biologia subjacente, o comprometimento da função psicossocial e os eventos de vida estão relacionados de forma diferente a perfis de sintomas específicos (SANTOS et al., 2018).

A depressão tem sido amplamente estudada dentro da estrutura de "modelos de variáveis latentes reflexivas" (SCHMITTMANN et al., 2013), em que a depressão é entendida como a causa comum latente (ou seja, não observada) dos sintomas observados (por exemplo, humor deprimido, tristeza, falta de energia). Nesse modelo, esses sintomas são vistos agrupados porque têm a mesma origem. Este modelo implica que todos os sintomas são aproximadamente intercambiáveis e que a soma total das pontuações dos sintomas é uma aproximação razoável da gravidade da condição depressiva (SCHMITTMANN et al., 2013; FRIED, 2015;).

As práticas analíticas atuais em que as pontuações são somadas ignoram essas relações entre os sintomas. Portanto, abordagens inovadoras são necessárias aos pesquisadores de saúde se quiserem melhor compreender sobre a depressão e ansiedade e as configurações dos sintomas para permitir intervenções personalizadas e oportunas com foco nesses sintomas (EPSKAMP et al., 2012).

Vários informativos gerais sobre psicometria de rede foi publicado (BORSBOOM; CRAMER, 2013; BORSBOOM et al., 2016; FRIED et al., 2017), bem como algumas revisões sistemáticas sobre este tema (CONTRERAS et al., 2019; BIRKELAND; GREENE; SPILLER, 2020; MALGAROLI; CALDERON; BONANNO, 2021).

A revisão de Contreas et al. (2019) mostrou que a análise de rede tem sido aplicada a uma infinidade de transtornos mentais em adultos (ou seja, 13 estudos sobre transtornos de ansiedade; 19 sobre transtornos do humor; sete sobre psicose; um sobre abuso de substâncias; um sobre transtorno de personalidade limítrofe; 18 sobre a associação de sintomas entre transtornos), e seis na infância e na adolescência. Birkeland; Greene; Spiller (2020) avaliaram as características da rede dos sintomas de estresse pós-traumático, enquanto que Malgaroli; Calderon; Bonanno (2021) examinaram sistematicamente as redes de depressão com a intenção de determinar os sintomas centrais que surgiram entre os estudos avaliados, evidenciando o papel crítico, por exemplo, da fadiga e humor deprimido.

Em redes de sintomas, pode-se verificar que ao se usar, por exemplo, arestas verdes há indicativo de associações positivas; enquanto que arestas vermelhas, associações negativas. Quando as arestas estiverem fortemente saturadas e grossas, há associações fortes, em contrapartida, a presença de arestas finas/menos saturado, nota-se relações fracas entre os nós (EPSKAMP et al., 2012) (FIGURA 04).

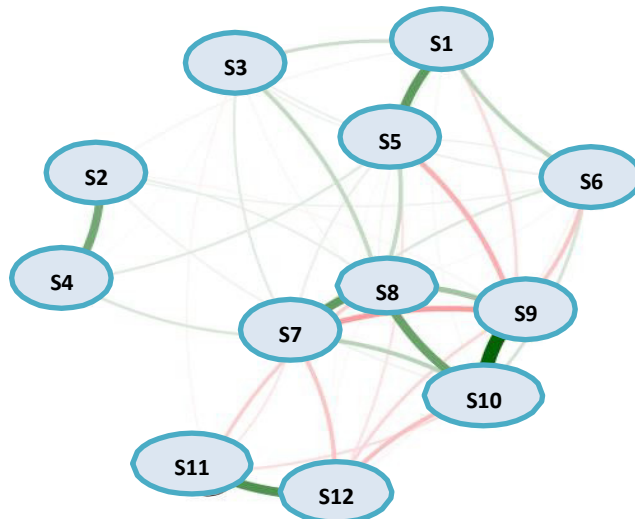


FIGURA 04. Modelo de rede estimado de sintomas (S1-S12). Bordas verdes indicam relacionamentos positivos e bordas vermelhas indicam relacionamentos negativos.

Fonte: Própria

A teoria da rede traz um novo caminho metodológico para explorar as configurações de sintomas de transtornos para os quais o modelo de causa comum não foi bem-sucedido em explicar a presença e variação dos sintomas relacionados (SANTOS et al., 2018).

Embora os modelos de rede compartilhem um objetivo semelhante com o modelo de análise fatorial, para explicar a co-ocorrência entre os sintomas, os modelos de rede são conceitualmente muito diferentes (EPSKAMP; RHEMTULLA; BORSBOOM, 2016). Enquanto os modelos de rede assumem que a covariância entre os sintomas deriva de interações mútuas, os modelos de fatores pressupõem que uma variável latente reflexiva causa todos os sintomas, explicando sua co-ocorrência. Outra maneira de ver isso é dizer que os modelos de fator visam investigar a variância compartilhada entre todos os sintomas (geralmente descritos como um ou mais fatores latentes), enquanto a análise de rede investiga a variância única dos sintomas. Essa diferença conceitual também leva a implicações muito diferentes: se uma variável latente (como uma disfunção cerebral) está na raiz da covariância dos sintomas, devemos encontrar essa variável latente e tratá-la. Se, no entanto, os sintomas de depressão estão correlacionados por causa de cadeias causais, nosso objetivo deve ser encontrar os sintomas causais mais relevantes e tentar intervir diretamente neles (SANTOS JR et al., 2017). Esta abordagem pode lançar luz sobre a insatisfação de pesquisadores com a análise do padrão psicométrico, pois pode ajudar a identificar sintomas específicos que transmitem o mais alto nível de informações clínicas (FAVA et al., 2018).

3 OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a associação do líquen plano oral com fatores psicológicos e salivares.

Objetivos específicos

- Analisar as mais recentes evidências científicas sobre biomarcadores salivares e sua relação com fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) em indivíduos com líquen plano oral;
- Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos com líquen plano oral, diagnosticados no Centro de Referência de Lesões Orais da Universidade Estadual de Feira de Santana no período de no período de 2005 a 2020;
- Investigar a relação entre fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e salivares (fluxo salivar e níveis de cortisol) em indivíduos com líquen plano oral;
- Analisar a relação entre os sintomas individuais de testes psicológicos aplicados em indivíduos com líquen plano oral e associação conjunta dos biomarcadores salivares (cortisol e alfa-amilase).

4 MARCO TEÓRICO

4.1 Dimensão social

A compreensão da distribuição do processo saúde/doença requer não apenas a reunião de dados sobre determinada morbidade de interesse, mas fundamentalmente a identificação de seus potenciais determinantes. O caráter biológico da doença é insuficiente para explicar a variabilidade em sua ocorrência, pois nos seres humanos o processo biológico do adoecimento é em si mesmo histórico e social (FACCHINI, 1993).

Assim, faz-se necessário o entendimento de que as condições econômicas e sociais exercem um efeito importante sobre a saúde e a doença e que tais relações devem ser submetidas à pesquisa científica. O principal desafio dos estudos é estabelecer uma hierarquia de determinações entre os fatores mais gerais de natureza social, econômica, políticas e as mediações através das quais esses fatores incidem sobre a situação de saúde de grupos e pessoas, já que a relação de determinação não é uma simples relação direta de causa-efeito (BUSS; PELLEGRINI FILHO, 2007).

Muitos modelos teóricos têm sido propostos, como o modelo clássico de camadas ou níveis de Dahlgren e Whitehead (1991) que explica como as desigualdades sociais na saúde são resultado das interações entre os diferentes níveis de condições, desde o nível individual até o de comunidades afetadas por políticas da saúde nacionais. Esse modelo distribui os determinantes sociais de saúde (DSS) em cinco camadas: duas mais proximais (determinantes individuais) e três mais distais. Nas últimas camadas estão localizados os macrodeterminantes. As características individuais como sexo, fatores genéticos e idade, exercem forte influência direta no estado de saúde. Na camada imediatamente superior, os comportamentos, hábitos e estilo de vida são situados como influenciadores do processo saúde-doença. Esta camada está situada no limiar entre os fatores individuais e os DSS (BUSS; PELEGRINO FILHO, 2007).

No contexto dos DSS, os comportamentos muitas vezes ultrapassam o limiar das responsabilidades individuais e são inseridos dentro de um contexto histórico-cultural. O próximo nível expressa a influência das interações estabelecidas na sociedade e na comunidade, disponibilizadas por meio de redes comunitárias e de apoio, serviços sociais, acesso ao lazer e segurança. A camada seguinte é formada pelas condições de vida e de trabalho, disponibilidade de alimentos, acesso a ambientes e serviços essenciais, que situam os indivíduos em variados graus de vantagem ou desvantagem sociais, de acordo com a

exposição ao desemprego, à alimentação inadequada, às habitações insalubres, ao menor acesso aos serviços públicos, entre outros.

Na última camada situam-se os macrodeterminantes, sendo estes as condições econômicas, culturais e ambientais, incluindo também determinantes internacionais, como o processo de globalização. Esses macrodeterminantes agem sobre todos os outros, pois o padrão de vida alcançado por grupos específicos determina a escolha da moradia, do trabalho, das interações sociais e dos hábitos alimentares, com repercussões sobre a saúde (CNDSS, 2008).

À luz deste modelo teórico, O LPO é entendido como uma condição multicausal, que se relaciona aos fatores individuais (idade, sexo), genéticos, estilo de vida, questões culturais, ambientais, econômicas e sociais (CORTÉS-RAMÍREZ et al., 2009).

O LPO acomete usualmente indivíduos entre a quarta e a sexta década de vida, demonstrando predileção pelo sexo feminino (SOUSA; ROSA, 2005; PIRES et al., 2020). Os papéis relacionados ao trabalho, à família, à renda e à inserção social têm diferentes significados e realidades para homens e mulheres (GUEDES et al., 2009). Sabe-se que as mulheres estão mais sujeitas a situações estressantes devido, por exemplo, à sobrecarga de trabalho, considerando-se que, sua inserção no mercado de trabalho, não a desvinculou das tarefas domésticas e da educação dos filhos, resultando em um acúmulo de atribuições.

As mulheres quando na fase do climatério estão mais sujeitas a mudanças comportamentais, tais como: a redução da atividade sexual decorrente da queda da libido; falta de paciência para lidar com os filhos; a menor motivação para o trabalho; a redução da autoestima e intensificação da insônia, o que a predispõem à depressão e a outros transtornos psíquicos (SILVA et al., 2008). Para Scattarella e outros (2011), além do estresse emocional causar a exacerbação do LPO, este também pode interferir na qualidade de vida do indivíduo.

Em decorrência da multifatorialidade da condição estudada, esta investigação epidemiológica deverá estar criticamente atenta aos fatores que podem estar envolvidos para o desenvolvimento e exacerbação do LPO. Nesse sentido, foi construído um modelo teórico (FIGURA 05).

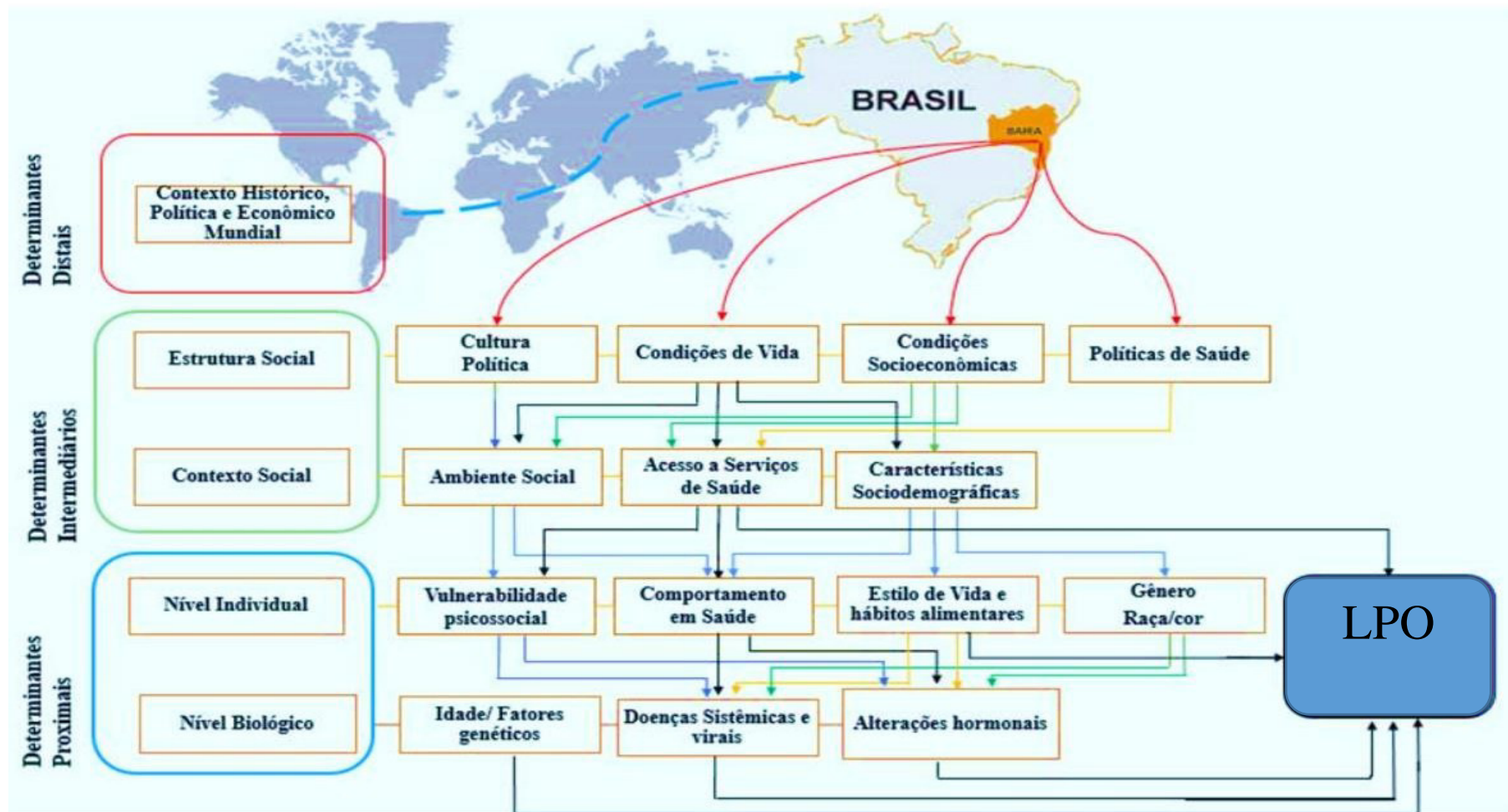


FIGURA 05. Diagrama do modelo teórico da relação entre variáveis e o líquen plano oral.

4.2 Plausibilidade biológica

Diversas pesquisas mostram estreita relação entre estressores, o aparecimento e progressão de doenças crônicas, pois alterações na interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imunológico podem implicar em doenças imunologicamente mediadas (BOSCH et al., 2003).

Estresse, ansiedade e depressão promovem a desregulação das funções imunológicas, com alteração do equilíbrio de citocinas Th1 / Th2 e dos linfócios T, que estão associados ao desenvolvimento de doenças autoimunes (SHOENFELD et al., 2008; STOJANOVICH et al., 2010). As citocinas, reguladoras da ativação de células T normais, são da família das quimiocinas, produzida por várias células, incluindo os linfócitos T ativados, células epiteliais brônquicas, fibroblastos sinoviais reumatóides, queratinócitos orais e mastócitos (ROOPASHREE et al., 2010).

A alta produção de hormônios neuroendócrinos estimulados durante o estresse pode estar envolvida no aumento da produção de citocinas e proliferação de linfócitos T, que alteram as células epiteliais basais, tornando-as susceptíveis a ação de células imunes (células de Langerhans), que estimulam ainda mais a proliferação de linfócitos T (THORNHILL, 2001). Acredita-se que as células T CD8+ citotóxicas, ativadas nesse processo, conduzem a destruição das células do epitélio oral, provocando a manifestação clínica do LPO (HAZELDINE et al., 2010; RIBEIRO et al., 2010). A figura 06 esquematiza a plausibilidade biológica relacionando as alterações psicológicas e o LPO.

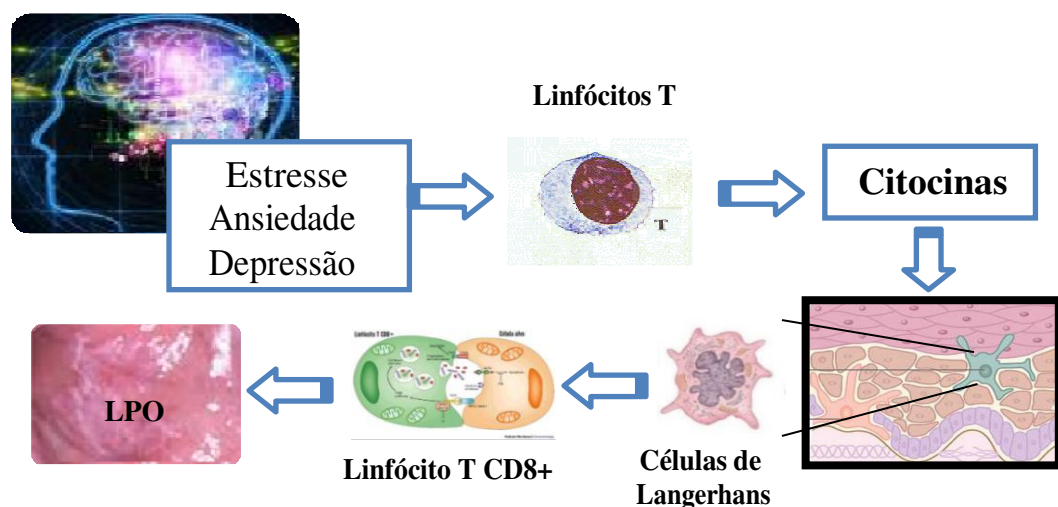


FIGURA 06. Plausibilidade biológica relacionando estresse/ ansiedade/ depressão e o Líquen Plano Oral.

5 METODOLOGIA

Ao longo desta seção será apresentada a metodologia de cada um dos três subprojetos.

5.1 SUBPROJETO 01: Biomarcadores salivares para avaliar os fatores psicológicos em indivíduos com líquen plano oral: Uma revisão sistemática com metanálise.

Objetivo: Analisar as evidências científicas mais recentes sobre os estudos que avaliaram os fatores psicológicos por meio de biomarcadores salivares.

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos que avaliaram os fatores psicológicos (ansiedade, depressão e/ou estresse) por meio de biomarcadores salivares em indivíduos adultos diagnosticados com LPO. O desenvolvimento desta investigação seguiu as normas do PRISMA STATEMENT (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), o qual orienta a execução de revisões sistemáticas e meta-análises de maneira precisa. A partir de um *checklist*, propicia a execução desta revisão com maior rigor metodológico, evitando avaliações tendenciosas que possam comprometer os resultados e credibilidade da revisão (LIBERATI et al., 2009).

A pergunta de investigação segue a estratégia **PECO** (*Participants or the disease being addressed, Exposition, Comparators, Outcomes or endpoint*) (LIBERATI et al., 2009). A partir desta estratégia, caracterizaram-se os componentes da pergunta de investigação da seguinte forma:

População: indivíduos com diagnóstico de LPO

Exposição: biomarcadores salivares

Comparadores: indivíduos sem LPO

Desfecho: fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse)

Assim, o interesse em realizar esta revisão sistemática de literatura com meta-análise advém da seguinte pergunta de investigação: **Quais os biomarcadores salivares utilizados em indivíduos adultos diagnosticados com LPO para avaliar fatores psicológicos como estresse, ansiedade e depressão?**

5.1.1 Registro e protocolo

Antes da elaboração da revisão sistemática foram consultados, conforme recomendação das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais de fatores de risco e prognóstico” (BRASIL, 2014), as seguintes fontes Cochrane Library, Biblioteca Cochrane na BVS, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), Clinical Queries PubMed e PROSPERO, não se identificando uma revisão sistemática prévia que abordasse a questão de pesquisa de interesse.

Para desenvolvimento deste estudo, realizou-se um protocolo com o objetivo de registrar todo o processo que envolve a realização da revisão sistemática e posterior metanálise. Para registro desse protocolo foi utilizado o banco internacional de registro de revisões sistemáticas PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*). O protocolo foi registrado sob o número CRD42020155453.

5.1.2 Critérios de elegibilidade dos estudos

Foram incluídos estudos originais, com delineamento caso-controle, corte transversal ou coorte, conduzidos em indivíduos humanos (idade ≥ 18 anos), diagnosticados com LPO. Foram excluídos: revisões de literatura, relatos de caso, comentários pessoais, capítulos de livros; estudos experimentais em animais ou in vitro; estudos que não diferenciaram LPO do LP cutâneo; àqueles que não utilizaram biomarcadores salivares em indivíduos com LPO para avaliar os fatores psicológicos ou quando reportaram sobre biomarcadores salivares de estresse oxidativo.

5.1.3 As fontes de informações

A busca por artigos foi conduzida nas bases de dados Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a literatura cinzenta foi considerado o ProQuest Dissertations & Theses Databases, além disso foi realizado uma busca nas referências dos artigos elegíveis.

5.1.4 Estratégias de busca

Os descritores foram localizados por meio do vocabulário controle do Medical Subject Headings (MeSH). A pesquisa eletrônica nas bases de dados científicas foi realizada através de uma estratégia de busca usando os descritores combinados com auxílio dos operadores booleanos AND e OR resultando nas seguintes combinações:

Definições (PECO)	Descritores
	MeSH
População (P)	Adult - Adults Young Adult - Adult, Young - Adults, Young - Young Adults Aged - Elderly Middle Aged - Middle Age
AND	
Exposição (E)	Biomarkers - Marker, Biological - Biological Marker - Biologic Marker - Marker, Biologic - Biological Markers - Biologic Markers - Markers, Biologic - Biomarker - Markers, Biological - Markers, Immunologic - Immune Markers - Markers, Immune - Marker, Immunologic - Immunologic Markers - Immune Marker - Marker, Immune - Immunologic Marker - Serum Markers - Markers, Serum - Marker, Serum - Serum Marker - Surrogate Endpoints - Endpoints, Surrogate - Surrogate End Point - End Point, Surrogate - Surrogate End Points - End Points, Surrogate - Surrogate Endpoint - Endpoint, Surrogate - Markers, Clinical - Clinical Markers - Clinical Marker
	- Marker, Clinical - Viral Markers - Markers, Viral

-
- Viral Marker
 - Marker, Viral
 - Biochemical Marker
 - Markers, Biochemical
 - Marker, Biochemical
 - Biochemical Markers
 - Markers, Laboratory
 - Laboratory Markers
 - Laboratory Marker
 - Marker, Laboratory
 - Surrogate Markers
 - Markers, Surrogate
 - Marker, Surrogate
 - Surrogate Marker

Hydrocortisone

- Cortisol
- Hydrocortisone, (9 beta,10 alpha,11 alpha)-Isomer
- Hydrocortisone, (11 alpha)-Isomer
- 11-Epicortisol
- 11 Epicortisol
- Epicortisol
- Cortril

alpha-Amylases

- alpha Amylases
- alpha-Amylase
- alpha Amylase
- Taka-Amylase A
- Taka Amylase A
- TakaAmylase A
- Mégamylase
- Alpha-Amylase Bayer
- Alpha Amylase Bayer
- AlphaAmylase Bayer
- Maxilase

Salivary alpha-Amylases

- Salivary alpha Amylases
- alpha-Amylases, Salivary
- Salivary alpha-Amylase
- Salivary alpha Amylase
- alpha-Amylase, Salivary

Immunoglobulin A

- IgA
 - IgA Antibody
 - Antibody, IgA
 - IgA1
 - IgA2
-

AND	
Desfecho (O)	Anxiety • Angst • Nervousness • Hypervigilance • Anxiousness • Social Anxiety • Anxieties, Social • Anxiety, Social • Social Anxieties Anxiety Disorders • Anxiety Disorder • Disorder, Anxiety • Disorders, Anxiety • Neuroses, Anxiety • Anxiety Neuroses • Anxiety States, Neurotic • Anxiety State, Neurotic • Neurotic Anxiety State • Neurotic Anxiety States • State, Neurotic Anxiety • States, Neurotic Anxiety Depression • Depressions • Depressive Symptoms • Depressive Symptom • Symptom, Depressive • Symptoms, Depressive • Emotional Depression • Depression, Emotional • Depressions, Emotional • Emotional Depressions Depressive Disorder • Depressive Disorders • Disorder, Depressive • Disorders, Depressive • Neurosis, Depressive • Depressive Neuroses • Depressive Neurosis • Neuroses, Depressive • Depression, Endogenous • Depressions, Endogenous • Endogenous Depression

	• Endogenous Depressions • Depressive Syndrome • Depressive Syndromes • Syndrome, Depressive • Syndromes, Depressive • Depression, Neurotic • Depressions, Neurotic • Neurotic Depression • Neurotic Depressions • Melancholia • Melancholias • Unipolar Depression • Depression, Unipolar • Depressions, Unipolar • Unipolar Depressions Stress, Psychological • Psychological Stresses • Stresses, Psychological • Life Stress • Life Stresses • Stress, Life • Stresses, Life • Stress, Psychologic • Psychologic Stress • Stressor, Psychological • Psychological Stressor • Psychological Stressors • Stressors, Psychological • Psychological Stress
AND	
	Lichen Planus, Oral • Oral lichen planus

As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados e levaram em consideração as orientações do *Peer Review Eletronic Search Strategy (PRESS)* (MCGOWAN et al., 2016).

5.1.5 Seleção dos estudos (identificação/ triagem dos artigos)

A escolha dos artigos foi realizada de forma organizada, seguindo os parâmetros de cada base de dados com os respectivos descritores selecionados previamente. Dois revisores fizeram as pesquisas de forma independente, e com auxílio do programa *START (State of the Art through Systematic Review)* (versão 2.0).

Através desse software, dois pesquisadores realizaram a triagem pela leitura de título e resumo, de maneira independente. Caso o resumo não estivesse disponível e, neste caso, se o título fosse sugestivo de inclusão, o artigo permanecia na base e passava para a etapa seguinte de avaliação da elegibilidade pela leitura do texto completo. Nesta etapa de triagem, havendo discordância sobre o julgamento da elegibilidade entre os revisores, bastava apenas um revisor julgar o artigo elegível que ele passaria para a etapa seguinte.

Todos os artigos que foram triados na fase anterior tiveram sua elegibilidade confirmada pela leitura mais detalhada do trabalho, através da leitura do texto na íntegra. Assim como na etapa de triagem, a confirmação da elegibilidade foi realizada por dupla de revisores de modo independente. Destaca-se que havendo discordância entre os revisores, estas foram resolvidas ou por consenso ou por um terceiro revisor, que era uma pessoa com vasta experiência na área. Ao final do processo, foram obtidos o total de estudos que eram de fato elegíveis para compor a revisão sistemática. Vale ressaltar que uma busca manual foi feita nas referências dos estudos selecionados.

Desse modo, nesta etapa, os pesquisadores seguiram o fluxograma do PRISMA, 2020 (ANEXO A). Assim, os pesquisadores listaram os artigos de acordo com cada etapa presente neste fluxograma.

5.1.6 Processo de extração dos dados

Os dados de cada artigo elegível foram extraídos e listados em um quadro elaborado no Microsoft® Word, com suas informações mais relevantes, de maneira que facilitasse a análise desses estudos. As informações foram extraídas de forma independente, considerando as seguintes informações: nome dos autores; ano de publicação, país do estudo; tamanho da amostra; desenho do estudo; objetivo; biomarcadores utilizados; fatores psicológicos avaliados; instrumentos psicológicos; biomarcadores utilizados; coleta de saliva; parâmetro para análise do biomarcador; estressores; instrumentos psicológicos; resultados, média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) e conclusão. Quando os dados não estavam disponíveis, os autores dos estudos foram contactados para obtenção das informações.

5.1.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica dos estudos que preencherem os critérios de elegibilidade foi realizada por dois examinadores de forma independente e, posteriormente, comparados.

Foi aplicado o instrumento Newcastle-Ottawa (ANEXO B) recomendado pela Cochrane Collaboration para estudos observacionais (MODESTI et al., 2016). Este instrumento é composto por oito questões de três eixos: seleção do estudo; comparabilidade e verificação da exposição e resultado investigado. Este instrumento recebe estrelas para cada critério atendido. As categorias para a classificação: baixa qualidade, quando o artigo recebe até três estrelas; moderada, quando recebe de quatro a seis estrelas e alta qualidade, quando recebe de sete a nove estrelas.

5.1.8 Análise dos dados

Inicialmente foi realizada a descrição dos estudos selecionados para a revisão sistemática e, no segundo momento, a etapa de análise quantitativa. Caso essas informações não estivessem disponíveis, os autores correspondentes foram contactados para obtenção das informações.

Foi avaliado a diferença média (MD) dos biomarcadores salivares e seus intervalos de confiança de 95% (ICs). Para avaliar a heterogeneidade estatística dos dados usados para a meta-análise, o teste de Thompson I-quadrado (I^2) foi utilizado. Para identificar a magnitude da inconsistência de dados, valores I^2 de 0% a 40% não são importantes; 30% a 60% representam moderada heterogeneidade; 50% a 90% representam substancial heterogeneidade; 75% a 100% expressam considerável heterogeneidade (HIGGINS et al., 2021). Os resultados foram apresentados no gráfico de floresta.

Como os estudos revelaram ser heterogêneos, foi utilizado o modelo de efeito aleatório para garantir um resultado confiável e preciso. Foram feitas análises de sensibilidade e subgrupos para investigar as causas da heterogeneidade. As covariáveis foram definidas a partir da análise qualitativa anterior a esta etapa. Adicionalmente, foi realizada a avaliação do viés de publicação por meio do teste de Egger ($p < 0.10$) e o gráfico de funil. As análises dos dados foram realizadas utilizando o pacote estatístico STATA® versão 13 (StataCorp LLC), número de série: 301506206729.

5.2 SUBPROJETO 02: Perfil clínico e epidemiológico do líquen plano oral em uma população do Nordeste do Brasil

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos com líquen plano oral, atendidos em um Centro de Referência de Lesões Bucais do Nordeste do Brasil, no período de 2005 a 2020.

Trata-se de um estudo observacional de série de casos, baseado em dados secundários dos registros de prontuários clínicos dos indivíduos diagnosticados com LPO no CRLB-NUCAO-UEFS.

5.2.1 Amostra e critérios de elegibilidade

A amostra foi constituída por todos os casos que tiveram resultado histopatológico confirmado de LPO, pertencentes ao arquivo do CRLB-NUCAO-UEFS, no período de 2005 a 2020.

5.2.2 Procedimento de coleta e variáveis do estudo

Para a coleta dos dados foi utilizada uma ficha contendo informações sobre: variáveis sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor, situação conjugal, nível de escolaridade, situação de trabalho e renda); condição de saúde (doenças sistêmicas); hábitos de vida (hábito tabagista e etilista) e dados clínicos referentes à lesão (localização anatômica e forma clínica) (TABELA 1).

A variável raça/cor da pele (branca, preta, amarela, parda, indígena ou sem declaração) foi descrita de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2011. Quanto à escolaridade, os indivíduos foram classificados: analfabetos; com ensino fundamental incompleto/completo; ensino médio incompleto/completo ou ensino superior incompleto/ completo. A variável situação conjugal foi categorizada em: indivíduos com companheiro(a) (casados/união estável) e sem companheiro(a) (solteiros/divorciados/viúvos). As formas clínicas do LPO (reticular, em placa e papular) serão categorizadas em lesões brancas e as formas (atróficas e erosivas), em lesões vermelhas.

TABELA 1. Variáveis do estudo e formas de avaliação

Variável	Codificação	Categorização
Sexo	Masculino; Feminino	Masculino; Feminino
Idade	Descritiva	<40 anos; >40 anos
Raça/cor	Pardo; Preto; Branco; Amarelo	Pardo; Preto; Branco; Amarelo
Situação conjugal	Casado/ União Estável; Solteiro; Viúvo; Divorciado	Com companheiro (casado/união estável); Sem companheiro (solteiro/viúvo/ divorciado)
Escolaridade	Analfabeto; Ensino Fundamental; Ensino Médio; Ensino Superior	Analfabeto; Ensino fundamental incompleto/completo; Ensino médio incompleto/completo; Ensino superior incompleto/completo.
Situação de trabalho	Sim; Não	Sim; Não
Renda	Descritivo	≤ de 1 salário; entre 1 e 3 salários; ≥ 3 salários
Doenças sistêmicas	Sim; Não	Sim; Não
Tipo de doença	Descritivo	Descritivo
Hábito tabagista	Sim; Não	Sim; Não
Hábito etilista	Sim; Não	Sim; Não
Localização da lesão	Descritivo	Descritivo
Forma clínica	Reticular, Placa, Erosivo, Atrófico e Bolhoso	Lesão Branca (reticular, placa, papular); Lesão Vermelha (atróficas e erosivas)

5.2.3 Análise Estatística

Os dados obtidos inicialmente foram analisados de forma descritiva. Em seguida, foi realizado o Teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre formas clínicas com as variáveis sexo e localização anatômica. O nível de significância utilizado foi de 5%, em que $p \leq 0,05$ é considerado significativo. A análise foi realizada com o auxílio do programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.2.4 Considerações éticas da pesquisa

O presente projeto de pesquisa foi cadastrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através da Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), segundo o com parecer nº 114.132 e CAAE: 5590612.7.0000.0053 (ANEXO C).

5.3 SUBPROJETO 03: Associação entre os biomarcadores salivares e a relação entre sintomas individuais de ansiedade, depressão e estresse em indivíduos com LPO.

Objetivo: Avaliar a associação conjunta entre cortisol e alfa-amilase e a relação entre os sintomas de ansiedade, depressão e estresse em indivíduos com LPO.

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica do tipo caso-controle.

5.3.1 Campo do estudo

O campo de estudo compreendeu dois ambulatorios da UEFS. O primeiro foi o ambulatório do CRLB-NUCAO-UEFS que oferta serviços para a comunidade de Feira de Santana e microrregião nas áreas de Estomatologia e Patologia Bucal, enquanto o segundo foi o ambulatório de Clínica Integrada da UEFS, onde é ofertado atendimento clínico de outras especialidades da Odontologia.

5.3.2 População do estudo

A população do estudo foi constituída por indivíduos com LPO diagnosticados no CRLB-UEFS e por aqueles sem a doença, avaliados na Clínica Integrada. Uma amostra de conveniência foi formada por 42 indivíduos. O grupo de caso foi formado por 21 indivíduos, com diagnóstico clínico/histopatológico de LPO. O grupo de controle por 21 indivíduos, selecionados aleatoriamente da Clínica Integrada, sem o diagnóstico desta doença.

5.3.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no grupo casos indivíduos adultos com diagnóstico clínico/histopatológico de LPO de acordo com os critérios estabelecidos por Van der Meij e Van der Wall (2003). O grupo controle foi constituído por participantes provenientes da mesma população de referência que originaram os casos, selecionados aleatoriamente, e pareado por sexo e idade (com variação de cinco anos). Todos os investigados deviam concordar em participar do estudo mediante a anuência do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respondendo ao formulário para obtenção de dados, aos testes psicológicos, bem como, permitindo realizar o exame físico intrabucal e se submeter à coleta de saliva para o estudo do biomarcador salivar.

Em ambos os grupos, os critérios de exclusão aplicados foram: 1) apresentar quaisquer outras doenças em mucosa oral, como a síndrome de ardência bucal, DOPM que não o LPO

ou neoplasias malignas; 2) sofrer de qualquer doença(s) sistêmica(s) como hipertensão, disfunção renal, síndromes metabólicas ou com histórico ou ocorrência de doença psiquiátrica; 3) indivíduos com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso ou síndrome de Sjögren; 4) fazer uso, nos últimos 30 dias, de qualquer medicamento que podia influenciar os níveis de cortisol e A-A (por exemplo, esteróide, imunossupressor, drogas vasoativas, terapia de reposição hormonal) ou o fluxo salivar, como medicamentos xerogênicos (por exemplo, antidepressivos, ansiolíticos, anticoncepcionais orais); f) gestante, tabagista e etilista.

5.3.5 Procedimentos de coleta de dados

Inicialmente foi realizado um exame físico minucioso da cavidade oral dos participantes, por um único examinador, previamente treinado para o diagnóstico de lesões bucais e em especial do LPO, no mesmo local e sob as mesmas condições de iluminação. Em seguida, foi aplicado um formulário a fim de se obter dados relacionados aos fatores sócio-demográficos, condição sistêmica e de saúde e hábitos de vida. Para a mensuração dos níveis de ansiedade, depressão e estresse foi aplicado o BAI (Anexo D), BDI (Anexo E) e a EEP (Anexo F), respectivamente, enquanto que, para avaliação nos níveis cortisol, foi realizada a coleta de saliva e análises laboratoriais utilizando kit específico.

5.3.6 Avaliação dos níveis de ansiedade por meio de teste psicológico

O *screening* diagnóstico do componente ansioso foi realizado através da aplicação dos instrumentos de Beck, classificado como BAI. O escore total do BAI resultou da soma das classificações dadas pelo examinando para os 21 sintomas. Cada sintoma foi classificado numa escala de 04 pontos, distribuídos de 0 a 3, sendo que o escore máximo foi de 63 pontos. De acordo com as normas americanas, a orientação geral para a interpretação em pacientes ansiosos é a seguinte:

ESCORE	NÍVEL DE ANSIEDADE
0-7	Mínimo
8-15	Leve
16-25	Moderado
26-63	Severo

O BAI mensura sensações físicas, autopercepção do estado emocional e dos comportamentos que envolvem sintomas de ansiedade para classificar a intensidade da

ansiedade. As afirmações descritivas de sintomas de ansiedade, numa escala de 4 pontos, refletem os níveis crescentes de gravidade de cada sintoma: 1) absolutamente não; 2) levemente: não me incomodou muito; 3) moderadamente: foi muito desagradável, mas pude suportar; 4) gravemente: dificilmente pude suportar. A intensidade dos sintomas foi classificada como mínima (0-7), leve (8-15), moderada (16-25) ou severa (26-63) (BECK et al., 1988).

5.3.7 Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico

O *screening* diagnóstico do componente depressivo foi realizado através da aplicação do instrumento de Beck, classificado como BDI. O escore do BDI foi obtido somando as avaliações dadas pelo examinado a cada um dos 21 itens. Cada item compreende um grupo de afirmações avaliadas de 0 a 3. O escore total máximo foi de 63. Se um examinado escolher mais de uma afirmação num grupo, deve ser usada a afirmação com avaliação mais alta para calcular o escore. Com relação ao escore do item sobre perda de peso (item 19), se o examinado indicar que está tentando perder peso, então, o valor dado não será somado no escore total. Conforme as normas americanas, a orientação geral para a interpretação em pacientes depressivos é a seguinte:

ESCORE	NÍVEL DE DEPRESSÃO
0-9	Mínimo
10-18	Leve
19-29	Moderado
30-63	Severo

A intensidade dos sintomas depressivos foi classificada como mínimo (0-9), leve (10-18), moderado (19-29) ou severo (30-63) (Beck et al., 1961).

5.3.8 Avaliação dos níveis de estresse por meio de teste psicométrico

Para mensurar o grau de estresse foi aplicada à totalidade da população, a PSS desenvolvida por Cohen, Kamarck e Mermelstein (1983) e validada no Brasil por Luft e colaboradores (2007).

A avaliação do estresse foi efetuada com a utilização da PSS. O escore total deste teste resultará das 14 questões com opções de resposta que variam de zero a quatro (0=nunca; 1=

quase nunca; 2= às vezes; 3= quase sempre 4= sempre) que investigam o quanto imprevisível, incontrolável e sobrecarregada os respondentes avaliam suas vidas. As questões com conotação positiva (4,5,6,7,9,10 e 13) têm sua pontuação somada invertida, da seguinte maneira, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0. As demais questões são negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala é a soma das pontuações destas 14 questões e os escores podem variar de zero a 56. O nível de estresse percebido é diretamente proporcional ao escore assim obtido e deve ser comparado a um grupo controle.

5.3.9 Dosagem de biomarcadores salivares

Foram incluídos biomarcadores reprodutivos que têm sido associados a sintomas de ansiedade, depressão e estresse: cortisol e A-A. As amostras foram obtidas da saliva.

Coleta de saliva

As amostras de saliva foram coletadas em três momentos ao longo do dia: ao acordar, 30 minutos após acordar e antes de dormir (GUSTAFSSON et al., 2010). Os indivíduos foram previamente orientados a coletar a saliva em seus domicílios. Os participantes realizaram três coletas diárias da própria saliva em tubos plásticos apropriados para tal procedimento - Salivettes® (Sarstedt, Alemanha), devidamente identificados.

Foram fornecidas, verbalmente e por escrito, as orientações para os indivíduos de ambos os grupos realizarem a coleta de saliva, como não ingerir bebida alcoólica nas 24 horas anteriores; não ingerir alimentos, nem ter realizado atividade física, inclusive não escovar os dentes, por no mínimo uma hora antes da coleta e nem tomar café durante os dias (GUSTAFSSON et al., 2010). Esses cuidados existem para evitar influências desses fatores na produção de saliva. Durante a coleta, os sujeitos estavam confortavelmente sentados, com os olhos abertos e com a musculatura orofacial relaxada. A saliva foi coletada por meio de um rolete de algodão estéril (contido no Salivette®), colocado embaixo da língua por um período exato de 3 minutos. Então, o rolete deve ser removido e recolocado no tubo plástico do Salivette®, o qual permanecerá devidamente fechado e armazenado em congelador comum (-20°C), até ser entregue ao laboratório.

As amostras de saliva coletadas pelos próprios voluntários foram mantidas congeladas até o momento de entrega ao laboratório. O transporte dos Salivettes® foi realizado em recipientes isolantes térmicos em todas as situações. Para a retirada da saliva do swab do Salivette®, os tubos foram mantidos em temperatura ambiente durante 15 a 30 minutos e então centrifugados (1000g) por 2 minutos e, o sobrenadante das amostras, aliquoteado em um

microtubo, que será congelado (-20°C) até o momento das análises.

Dosagem do fluxo, cortisol e alfa-amilase na saliva

Amostras de saliva não estimuladas foram coletadas entre 8:00hs e 10:00hs. Os participantes serão instruídos a abster-se de beber, comer, mascar chicletes e escovar seus dentes por uma hora antes de determinar o fluxo salivar. Eles enxaguaram a boca com 20 mL de água destilada e estavam sentados em cadeiras comuns, com seus cotovelos apoiados nos joelhos e cabeça baixa, sem movimento, permitindo que a saliva escorra em um recipiente de plástico por 15 min. Cada recipiente foi então pesado novamente e, descontando o peso do recipiente e dividindo pelo tempo de coleta, a taxa de fluxo salivar (mL/min) foi obtida. A densidade salivar foi considerada igual a 1g/mL, e um fluxo normal para a saliva não estimulada deve variar entre 0,25 e 0,35 mL/min.

A análise do cortisol salivar foi realizada pelo método imunoenzimático (ELISA), utilizando um kit (Salimetrics, State College, PA, USA). De acordo com o protocolo, as amostras permaneceram à temperatura ambiente antes de serem adicionadas à placa de ensaio, necessitando serem recentrifugadas cada vez que foram descongeladas. Assim, as amostras foram recentrifugadas por 15 minutos. Após esse processo, foi estabelecidos os layouts das placas seguindo o preparo dos reagentes de acordo com a secção “Preparação do Reagente”.

Inicialmente, foi pipetado 24 mL de diluente de ensaio para dentro do tubo descartável, 25 mL de padrão, controle e amostras de saliva nos poços apropriados e 25 μL de diluente de ensaio em dois poços que serviu como o zero e 25 mL de diluente de ensaio em cada NSB. Foi realizado o processo de diluição do conjugado de enzima 1:1600 por adição de 15 μL do conjugado para o 24 mL do tubo de ensaio de diluente. O tubo conjugado foi centrifugado durante alguns minutos para levar o líquido para baixo para o fundo do tubo. Foi misturada imediatamente a solução de conjugado diluído e adicionado 200 μL em cada poço, utilizando uma pipeta de múltiplos canais. A placa foi colocada sobre um rotador durante 5 minutos a 500 rpm e incubado à temperatura ambiente por 1 hora;

Em seguida, a placa foi lavada 4 vezes com tampão de lavagem. Depois de cada lavagem, a placa foi virada na posição vertical para secagem com papel toalha. Assim, foi adicionado 200 μL de solução de substrato TMB a cada poço com uma pipeta multicanal e novamente foi colocada em uma placa rotador durante 5 minutos a 500 rpm, tendo sido incubado no escuro à temperatura ambiente durante mais 25 minutos. Após esse período, foi adicionada 50 μL de solução de Stop com uma pipeta de múltiplos canais, sendo colocada em uma placa rotador durante 3 minutos a 500 rpm. Se a cor verde permanecesse, continuaria

misturando até a cor verde se transformar em amarelo.

A quantificação da A-A foi realizada por método colorimétrico utilizando-se o kit comercial (Salimetrics®, State College, Pensilvânia). Inicialmente, as amostras de saliva foram diluídas (10 µL de saliva em 90 µL de diluente de A-A). Após rigorosa agitação em vortex, as amostras foram novamente diluídas (10 µL da amostra diluída 1:10) em 190 µL de diluente de A-A (1:20), com uma diluição final de 1:200.

A seguir, a solução contendo substrato para a A-A foi aquecida até 37°C. Na sequência, foram adicionados 8 µL de controle nos quatro primeiros poços, seguido da inserção das amostras de saliva (diluição final de 1:200) nos 92 poços restantes. Na sequência, foram adicionados 320 µL da solução de substrato de A-A aquecida a 37°C em todos os 96 poços da placa. A microplaca foi mantida sob agitação a 600 rpm a temperatura de 37°C. A leitura foi feita a 405 nm, exatamente nos tempos de 1 e 3 min. A leitura de 1 min foi subtraída de 3 min e multiplicada pelo fator de conversão, descrito na bula do kit.

As concentrações de cortisol (µg/dl) e A-A (U/ml) foram calculadas em cada amostra de saliva, com base nos valores de absorbância da curva de calibração, utilizando o software Galápagos para leitoras de microplacas EZ read (Biochrom, Reino Unido).

5.3.10 Análise dos dados

Primeira etapa:

Inicialmente foi realizada a caracterização da amostra dos casos e dos controles segundo as características sociodemográficas. Os dados foram apresentados como média e desvio padrão ou, se eles não satisfizessem a suposição de normalidade, como medianas e intervalos interquartis (percentis 25 e 75). A avaliação da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Em seguida, foram calculadas a Odds Ratio (OR) para estimar a razão de chance para cada fator investigado e seus respectivos intervalos de confiança.

A análise descritiva dos escores do BAI e do BDI foi obtida por meio do teste exato de Fisher. Além disso, o teste do χ^2 de Pearson foi utilizado para comparar a distribuição das respostas dos participantes aos itens dos instrumentos. Os níveis de cortisol e A-A foram quantificados por 2 índices: resposta do cortisol/A-A ao acordar (CAR/AAR), que é definida subtraindo os níveis de cortisol de 30 minutos pós- despertar dos níveis de cortisol/A-A ao despertar. O declínio diurno é definido pela subtração dos níveis de cortisol 30 min após o despertar dos níveis de cortisol antes de dormir, assim como o aumento diurno de A-A é calculado dessa mesma forma.

O teste T de student foi usado para comparar as médias de CAR, declínio diurno e taxa

de fluxo salivar entre os grupos. A relação entre o cortisol e os escores de ansiedade, depressão, estresse e fluxo salivar foram examinados usando o coeficiente de correlação de Spearman.

Foi realizado o ajuste dos fatores de confusão por meio de análise de regressão logística múltipla condicional. A modelagem foi baseada no procedimento *backward*, iniciando-se com o modelo completo (saturado) com todas as covariáveis explicativas. Os intervalos de confiança para as medidas de associação foram calculados pelo método de *Wald*. O OLP foi considerado uma variável dependente e os fatores psicológicos (ansiedade e depressão) e níveis salivares de cortisol e A-A foram consideradas variáveis independentes. Foi adotado nível de significância de 5%, sendo $p \leq 0,05$ considerado significativo. Essas análises estatísticas foram realizadas por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0.

Segunda etapa:

Usando o pacote R *qgraph*, versão 1.4.1 (<https://cran.r-project.org/web/packages/qgraph/index.html>; Epskamp et al., 2012) foi estimada a estrutura de rede entre os sintomas de ansiedade e depressão e biomarcadores nas amostras de casos e controles. Neste estudo, duas análises foram realizadas: 1) estimativa da estrutura geral da rede (por exemplo, o tipo de interação positiva ou negativa; e a força da conexão entre os nós); 2) quantificação da importância estrutural de um nó na rede, usando índices de centralidade.

Estimativa de redes: Para estimar a correlação parcial regularizada redes, foi utilizado o modelo gráfico gaussiano (GGM) para cada ponto do tempo. Um tutorial é disponível em Epskamp and Fried (2016). Foi empregado o algoritmo Lasso gráfico (GLASSO), que utiliza penalidades estimativa de probabilidade máxima, para controlar correlações espúrias que possam surgir devido a testes múltiplos. O resultado é uma estrutura de rede esparsa na qual as bordas entre os nós representam relações de dependência condicional (ou seja, nós são associados após o controle de todos outros nós na rede).

Inferência de rede: Para obter mais informações sobre a importância estrutural dos itens nas redes foram calculados os índices de centralidade de força, intermediário e proximidade.

6. RESULTADOS

SUBPROJETO 01

ARTIGO: Biomarcadores salivares para avaliação de fatores psicológicos em indivíduos com líquen plano oral: Uma revisão sistemática e metanálise.

Biomarcadores salivares para avaliação de fatores psicológicos em indivíduos com líquen plano oral: Uma revisão sistemática e metanálise.

Alessandra Laís Pinho Valente Pires^{a*}, Lísia Daltro Borges Alves^a, Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati^b, Valéria Souza Freitas^a

^a Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^b Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

Autor correspondente: Alessandra Laís Pinho Valente Pires. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s/n. Bairro Novo Horizonte, Feira de Santana, Bahia, Brazil. Zip Code: 44036-900. Tel.: (+55) 75 3161-8096. E-mail: lecavalent@hotmail.com

Agradecimento: Esse trabalho foi financiado pelo CNPq - National Council for Scientific and Technological Development [Número 459672/2014-2]; FAPESB - Bahia State Research Support Foundation [Número JCB0054/2016]; e CAPES - Coordination for Improvement of Higher Education Personnel [Código 001].

RESUMO

Objetivo: Analisar sistematicamente a relação dos biomarcadores salivares utilizados em indivíduos com líquen plano oral e os fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse).

Materiais e Métodos: Uma busca por estudos foi conduzida nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual de Saúde, ProQuest e nas referências dos artigos selecionados. Foram incluídos estudos do tipo caso-controle e transversal, publicados até junho de 2021. A seleção dos artigos e a extração dos dados foram feitas por dois revisores de forma independente. Metanálises com efeitos aleatórios, análises de subgrupos e sensibilidade foram realizadas. O viés de publicação foi medido usando o Teste de Egger e inspeção visual do gráfico de funil. **Resultados:** Foi encontrado um total de 67 artigos, dos quais 14 compuseram a revisão sistemática e 12 foram incluídos na metanálise. A diferença média entre os níveis de cortisol salivar em pacientes com líquen plano oral em comparação com controles foi 3,43 ng/ml (IC 95%: 1,20- 5.65) com $I^2 = 98.9\%$. Removeram-se os estudos considerados outliers e, a partir de análises de sensibilidade, foi observado que os resultados não mudaram e, portanto, eram estáveis. **Conclusão:** Foi encontrada uma associação entre cortisol e LPO, a partir de estudos com moderada à alta qualidade metodológica, embora fosse alta a heterogeneidade das investigações selecionadas.

Palavras-chave: Líquen Plano Oral. Estresse. Ansiedade. Depressão. Biomarcadores

ABSTRACT

Introduction: The use of salivary biomarkers has been shown to be a promising method to evaluate states of stress, anxiety, and depression and, for this reason, it has been analyzed in individuals with oral lichen planus. **Objective:** To systematically analyze the relationship of salivary biomarkers and psychological factors (anxiety, depression, and stress) in individuals with oral lichen planus. **Materials and Methods:** A search for studies was conducted in the following databases: Pubmed, Scopus, Web of Science, Virtual Health Library, ProQuest, and in the references of selected articles. Case-control and cross-sectional studies, published until June 2021, were included. Two independent reviewers performed article selection and data extraction. Meta-analyses of random effects, subgroup analyses, and sensitivity was performed. Publication bias was measured using the Egger test and visual inspection of the funnel chart. **Results:** A total of 67 articles were found, 14 of which composed the systematic review, and 12 were included in the meta-analysis. The mean difference between salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus compared to controls was 3.43 ng/ml (95% CI: 1.20-5.65) with $I^2 = 98.9\%$. Studies considered outliers were removed and, based on sensitivity analyses, results did not change, therefore, were stable. **Conclusion:** A statistically significant association was found between higher salivary cortisol levels and oral lichen planus from studies with moderate to high methodological quality, even though the heterogeneity of the selected investigations was high.

Keywords: Oral Lichen Planus. Stress. Anxiety. Depression. Biomarkers

INTRODUÇÃO

O Líquen Plano (LP) é uma doença inflamatória crônica ou recorrente, imunomediada, que pode afetar tecido cutâneo e áreas de mucosa, inclusive a oral (SHAVIT; HAGEN; SHEAR, 2020). O líquen plano oral (LPO) atinge 1-2% da população e mais comumente mulheres a partir da quarta década de vida (GONZÁLEZ-MOLES *et al.*, 2019), podendo apresentar períodos de exacerbação clínica ou de remissão (WARNAKULASURIYA; JOHNSON; VAN DER WAAL, 2007).

O LPO caracteriza-se pela presença de lesões brancas ou vermelhas, multifocal, de distribuição simétrica, podendo ser classificado nas formas reticular/papular, placa, bolhosa, atrófica (eritematoso), erosiva (ulcerativa) (CHENG *et al.*, 2016). A sua etiologia é ainda incerta, uma vez que a natureza dos agentes endógenos e/ou exógenos responsáveis pela resposta mediada por células T contra a superfície celular dos ceratinócitos permanece desconhecida (WANG *et al.*, 2016).

Alguns estudos apontam que o desenvolvimento de LPO e especialmente a exacerbação desta doença está ligada ao estresse, ansiedade e depressão (MANCZYK *et al.*, 2019; PIRES *et al.*, 2020) via mecanismo relacionado à regulação do sistema imune pelo sistema neuroendócrino (LIAO *et al.*, 2020). Esses fatores psicológicos podem desencadear a síntese de citocinas pró-inflamatórias e ativar o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático. Ao perturbar o equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias sistêmicas e locais e citocinas anti-inflamatórias, as respostas inflamatórias acabam por causar os distúrbios imunológicos que levam a doenças autoimunes (BOSCOLO *et al.*, 2008).

Estudos prévios examinaram esses fatores psicológicos por meio de escalas ou inventários (ADAMO *et al.*, 2021), no entanto, são instrumentos de avaliação subjetiva, o que pode refletir avaliações imprecisas (VANMAN; DAWSON; BRENNAN, 1998). O uso de biomarcadores salivares têm sido promissores, por permitir uma mensuração mais objetiva, e a saliva apresentar-se como um fluido biológico importante nos exames para diagnóstico de doenças sistêmicas, para avaliação de condições fisiológicas ou de situações capazes de induzir estados de estresse, ansiedade e depressão (KING; HEGADOREN, 2002; GRYNDERUP *et al.*, 2013;). Alguns deles são propostos como marcadores biológicos do estresse psicológico do ser humano, incluindo alfa-amilase (A-A) (GRANGER *et al.*, 2007; YAMAGUCHI *et al.*, 2004), imunoglobulina A (IgA) (LOWE *et al.*, 2000), cortisol (HELLHAMMER, WÜST, KUDIELKA, 2009) e cromogranina (CgA) (KANAMARU; KIKUKAWA; SHIMAMURA, 2006; SUGIMOTO; KANAI; SHOJI, 2009).

Duas revisões sistemáticas foram publicadas entre 2018 e 2020 para avaliar os fatores psicológicos e o LPO (CERQUEIRA *et al.*, 2018; JALENQUES *et al.*, 2020). A primeira realizou uma síntese qualitativa dos estudos publicados até o ano de 2016; enquanto Jalenques *et al.* (2020) apresentaram uma estimativa geral da prevalência e odds ratio dos sinais de ansiedade e depressão em indivíduos com Líquen Plano, apontando uma forte associação entre eles. Outras duas revisões mensuraram parâmetros salivares de cortisol, embora uma tenha descrito as publicações até 2016 e seu enfoque também era investigar a relação entre citocinas e óxido nítrico (HUMBERTO *et al.*, 2018), a outra reporta uma metanálise dos estudos sobre a concentração de cortisol salivar publicados até 2018 (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2019).

A resposta ao estresse biológico pode levar a alterações nas concentrações de biomarcadores, bem como nas suas flutuações diurnas (COZMA *et al.*, 2017), dessa forma, destaca-se a necessidade de busca de biomarcadores preditivos do risco de desenvolvimento de doenças relacionadas a fatores psicológicos, incluído o LPO. A presente revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais tem como objetivo ampliar as mais recentes evidências científicas sobre os biomarcadores salivares utilizados em indivíduos adultos diagnosticados com LPO e sua relação com fatores psicológicos como estresse, ansiedade e depressão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Registro e Protocolo

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o PRISMA statement (MOHER *et al.*, 2009) e está registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO database (CRD42020155453).

Critério de elegibilidade para os estudos

Foram incluídos estudos originais, com delineamento caso-controle, corte transversal ou coorte, conduzidos em indivíduos humanos (idade ≥ 18 anos), diagnosticados com LPO. Foram excluídos: revisões de literatura, relatos de caso, comentários pessoais, capítulos de livros; estudos experimentais em animais ou *in vitro*; estudos que não diferenciaram LPO do LP cutâneo; àqueles que não utilizaram biomarcadores salivares em indivíduos com LPO para avaliar os fatores psicológicos ou quando reportaram sobre biomarcadores salivares de estresse oxidativo.

Fonte de informações e estratégia de busca

A busca por artigos foi conduzida nas bases de dados Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), até maio de 2021. Para a literatura cinzenta foi considerado o ProQuest Dissertations & Theses Databases, além disso foi realizado busca nas referências das publicações.

Os descritores foram localizados por meio do vocabulário controlado do Medical Subject Headings (MeSH). As palavras-chave foram incluídas a partir do termo indexado e seus sinônimos. Os unitermos empregados para a busca foram: adult, young adult, aged, middle aged, biomarkers, hydrocortisone, alpha-Amylases, salivary alpha-Amylases, immunoglobulin A, anxiety, anxiety disorders, depression, depressive disorder, stress, psychological and oral lichen planus. Os operadores booleanos usados foram AND e OR.

As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados utilizada (Suplementar – Quadro 1) e levaram em consideração as orientações do *Peer Review Eletronic Search Strategy (PRESS)* (MCGOWAN *et al.*, 2016) (Apêndice - Gráfico 1).

Seleção dos estudos

Os estudos foram selecionados a partir da leitura do título e resumo por dois revisores independentes (A. L. P. V. P. e L.D.B.A.) com o auxílio do programa State of the Art through Systematic Review program version 3.4. (START, 2013). Em casos de divergência, a decisão pela inclusão ou exclusão foi feita por um terceiro revisor (V.S.F.).

Extração dos dados

Dois pesquisadores (A.L.P.V.P. e L.D.B.A.), de forma independente, fizeram a leitura do texto completo de todos os artigos selecionados. Cada um deles realizou a extração de forma cega e sem conhecimento prévio dos resultados. Os dados de interesse foram extraídos e listados em um quadro elaborado no Microsoft® Word, com as seguintes informações: nome dos autores; ano de publicação, país do estudo; tamanho da amostra; desenho do estudo; objetivo; biomarcadores utilizados; fatores psicológicos avaliados; instrumentos psicológicos; biomarcadores utilizados; coleta de saliva; parâmetro para análise do biomarcador; estressores; instrumentos psicológicos; resultados, média (desvio padrão) ou mediana (intervalo interquartil) e conclusão. Quando os dados não estavam disponíveis, os autores dos estudos foram contactados para obtenção das informações.

Avaliação da qualidade do estudo

A qualidade metodológica foi avaliada por dois examinadores (A.L.P.V.P. e L.D.B.A.) de forma independente e, posteriormente, comparados. Utilizou-se o instrumento Newcastle-Ottawa recomendado pela Cochrane Collaboration para os estudos observacionais (MODESTI *et al.*, 2016). Este instrumento é composto por oito questões de três eixos: seleção do estudo; comparabilidade e verificação da exposição e resultado investigado. Este instrumento recebe estrelas para cada critério atendido. As categorias para a classificação: baixa qualidade, quando o artigo recebe até três estrelas; moderada, quando recebe de quatro a seis estrelas e alta qualidade, quando recebe de sete a nove estrelas.

Análise de dados

A análise dos dados foi realizada utilizando o pacote estatístico STATA® versão 13 (StataCorp LLC), número de série: 301506206729. A diferença média (MD) e intervalos de confiança de 95% (ICs) foram usados com efeitos randômicos. Para avaliar a heterogeneidade estatística dos dados, o teste de Thompson I-quadrado (I^2) foi utilizado. Para identificar a magnitude da inconsistência de dados, valores I^2 de 0% a 40% não são importantes; 30% a 60% representam moderada heterogeneidade; 50% a 90% representam substancial heterogeneidade; 75% a 100% expressam considerável heterogeneidade (HIGGINS *et al.*, 2021).

Os resultados foram apresentados no gráfico floresta. A heterogeneidade foi determinada se $P < 0,1$ (ou $I^2 > 50\%$). Valor P (bicaudal) $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Adicionalmente, foi realizada a inspeção do gráfico de funil de Begg e o teste de Egger, com uma significância estatística de $p < 0,10$ (EGGER; ALTMAN, 2001) para avaliação do viés de publicação, que também foi feita, juntamente com o gráfico de Galbraith, para avaliação de heterogeneidade entre os estudos de acordo com a sua distribuição (DINNES *et al.*, 2005). As análises de sensibilidade foram realizadas para testar a confiabilidade dos resultados agrupados, avaliando a influência de cada estudo individual sobre a estimativa geral de parâmetros meta-analisados (VIECHTBAUER & CHEUNG, 2010). Para isso, as metanálises foram repetidas sequencialmente, omitindo um estudo de cada vez (método “leave-one-out”).

Qualidade da evidência do presente estudo — Sistema GRADE

O Sistema GRADE (ATKINS et al., 2004) foi usado para avaliar a qualidade das evidências do presente estudo. Tem cinco itens que podem diminuir sua qualidade, conforme segue: risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação. Outros três itens podem impactar na qualidade da evidência: magnitude do efeito, dose-resposta gradiente e possível ajuste de confusão. O final a qualidade da evidência foi pontuada da seguinte forma: alta qualidade ≥ 4 pontos, qualidade moderada — 3 pontos, baixa qualidade — 2 pontos e evidência muito baixa—1 ponto.

RESULTADOS

Busca na literatura

Um total de 67 registros foi identificado. Depois de removido as duplicatas, 36 estudos foram considerados potencialmente elegíveis. Uma vez realizada triagem de títulos e resumos, 20 registros foram selecionados para avaliação de texto completo. Destes, 14 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise qualitativa (Figura 01) (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; KORAY *et al.*, 2003; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; GIRARDI *et al.*, 2011; NADENDLA, 2014; NOSRATZEHI *et al.*, 2014; PIPPI *et al.*, 2014; ZENOUEZ *et al.*, 2014; MIRICESCU *et al.*, 2015; KAUR *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; VASSANDACOUMARA; DANIEL, 2017; PIRES *et al.*, 2020).

Característica dos estudos

Os 14 estudos selecionados recrutaram 693 participantes, dos quais 350 eram indivíduos com LPO e 343 indivíduos controle, sendo conduzido em região da Ásia (57,14%- cinco estudos na Índia, um na Turquia e dois no Irã), Europa (28,58% - um estudo na Espanha, um na Romênia, um na Suécia e um na Itália) e América do Sul (14,28% - dois estudos, conduzidos no Brasil). Todos eram observacionais, sendo 12 deles do tipo caso-controle e, apenas dois, de corte transversal, publicados entre 2001 a 2020 (Tabela 1).

Quanto aos diferentes aspectos clínicos do LPO, em seis estudos não houve a sua descrição (KORAY *et al.*, 2003; NADENDLA, 2014; NOSRATZEHI *et al.*, 2014; PIPPI *et al.*, 2014; ZENOUEZ *et al.*, 2014; VASSANDACOUMARA; DANIEL, 2017). Apenas a forma erosiva foi avaliada no estudo de RÖDSTRÖM *et al.*, (2001). Outros estudos avaliaram

tanto as formas clínicas reticular, papular, atrófico e erosivo (SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; GIRARDI *et al.*, 2011; MIRICESCU *et al.*, 2015; KAUR *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; PIRES *et al.*, 2020).

Instrumentos psicológicos

Diferentes escalas foram aplicadas para mensurar os fatores psicológicos, embora dois estudos não fizessem uso deste instrumento (MIRICESCU *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016). Os questionários eram auto-administrados, sendo o Inventário de ansiedade de Beck (BAI) (GIRARDI *et al.*, 2011; PIRES *et al.*, 2020) e o traço do estado de ansiedade (STAI) (KORAY *et al.*, 2003; PIPPI *et al.*, 2014) os mais utilizados para avaliar os sinais de ansiedade. A escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; VASSANDACOUMARA; DANIEL, 2017) foi aplicada tanto para ansiedade quanto depressão, e a escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS), também permitiu avaliar o estresse (KAUR *et al.*, 2015; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009). Lopez-Jornet *et al.* (2016) utilizaram o Índice de qualidade de sono de Pittsburgh (PSQI) e a escala de sono de Epworth (ESS) para avaliar sonolência em pacientes com LPO e controles saudáveis. Uma associação significativa entre fatores psicológicos e LPO foi encontrada em nove estudos (Tabela 1).

Biomarcadores salivares

O cortisol foi o biomarcador mais avaliado, sendo que o IgA (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; NOSRATZEH *et al.*, 2014), adiponectina (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016), a A-A (PIPPI *et al.*, 2014) e o DHEA (GIRARDI *et al.*, 2011) também foram descritos. Além da saliva, dois estudos mensuraram os biomarcadores via coleta de sangue e urina (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016).

Nove estudos obtiveram amostras de saliva não-estimulada, e, apenas três, de saliva estimulada (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; KORAY *et al.*, 2003; KAUR *et al.*, 2015). Alguns fatores foram levados em consideração durante a coleta para não influenciar no fluxo salivar: não escovar os dentes ou ingerir qualquer alimento 30 minutos a 1 hora antes (GIRARDI *et al.*, 2011; PIPPI *et al.*, 2014), ou utilização prévia de alguma substância, como medicamento (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016); evitar o consumo de café e bebidas alcóolicas (PIPPI *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2020) e não realizar atividade física extenuante 30 minutos antes (PIPPI *et al.*, 2014) ou até 12hs antes (PIRES *et al.*, 2020). Uma única coleta (intervalo de 8-12 a.m)

foi realizada na maioria das investigações, no entanto, outras obtiveram amostras em mais de um momento (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; GIRARDI *et al.*, 2011; PIPPI *et al.*, 2014; PIRES *et al.*, 2020).

O método de avaliação mais empregado para análise dos parâmetros salivares foi o *linked immunosorbent assay* (ELISA). Outros métodos utilizados foram: *radioimmunoassay* (RIA) (GIRARDI *et al.*, 2011; RÖDSTRÖM *et al.*, 2001); the chemiluminescence immunoassay (CLIA) (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; VASSANDACOU M A R A ; DANIEL, 2017) e o electro chemiluminescence immunoassay (ECLIA) (VASSANDACOU M A R A ; DANIEL, 2017). Outros dados são observados na Tabela 1.

Em relação aos níveis de cortisol salivar, os resultados mostraram-se controversos; em cinco estudos, os níveis médios de cortisol não foi estatisticamente maior do que no grupo controle (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; GIRARDI *et al.*, 2011; VASSANDACOU M A R A ; DANIEL, 2017; PIRES *et al.*, 2020).

Qualidade dos estudos

Quanto à avaliação da qualidade dos estudos, a maioria (nove) foi classificada como de alta qualidade, enquanto os demais (cinco), de qualidade moderada (Suplementar - Figuras 2 e 3).

Metanálise do cortisol salivar

Dos 14 estudos analisados nesta revisão sistemática, dois não foram incluídos na metanálise por não apresentarem o desvio padrão do grupo controle (SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009), ou de ambos os grupos (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001).

A diferença média entre os níveis de cortisol salivar em pacientes com LPO em comparação com controles foi 3,43 ng/ml (IC 95%: 1,20- 5.65; $P < 0,0001$) com $I^2 = 98,9\%$, o que demonstra uma alta heterogeneidade entre os estudos (Figura 2).

A análise do subgrupo foi feita com base nos tipos de estudo, área geográfica onde os estudos foram conduzidos e método de mensuração do cortisol salivar. Em estudos caso-controle, a diferença média foi maior do que nos de corte-transversal, e, embora tenha feito essa estratificação, a heterogeneidade não mudou. Da mesma forma, em relação à mensuração do cortisol. Diferentemente, apenas os estudos conduzidos no Brasil mostraram-se homogêneos (Tabela 2).

A análise de sensibilidade foi realizada por meio do gráfico de Galbraith

(Suplementar, Figura 1) e revelou a distribuição dos estudos responsáveis pela heterogeneidade nesta metanálise. Um total de sete estudos foi considerado outliers e provocaram distorção na medida (KORAY *et al.*, 2003; ZENOUEZ *et al.*, 2014; NADENDLA, 2014; MIRICESCU *et al.*, 2015; KAUR *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; PIPPI *et al.*, 2014). Exploraram-se todas as possíveis características em comuns entre os estudos para identificar a fonte de heterogeneidade do ponto de vista teórico, mas não foi possível. Removeu-se cada um dos estudos considerados outliers e, a partir de análise de sensibilidade, foram feitas análises gerais, revelando que os resultados não mudaram e, portanto, os resultados adquiridos eram estáveis (Suplementar, Figuras 2-9).

O gráfico de funil (Figura 2) indica a existência de viés de publicação, uma vez que os estudos são difusamente distribuídos, confirmado com Egger's teste ($p = 0,12$).

DISCUSSÃO

Os principais achados desta revisão sistemática evidenciaram níveis de cortisol salivar em indivíduos com LPO significativamente maior do que os controles, embora apresentassem uma alta heterogeneidade entre os estudos. A qualidade metodológica dos estudos, que incluiu modelos de caso-controle e corte transversal, conduzidos em diferentes países de alguns continentes, foi considerada de moderada à alta.

A presente metanálise também demonstrou uma média nos níveis de cortisol salivar em indivíduos com LPO significativamente maior do que os controles saudáveis. Uma diferença média maior e estatisticamente significativa na análise de subgrupo foi observada em estudos conduzidos na Índia e em amostras processadas pelo método ELISA, corroborando com os achados da metanálise de LOPEZ-JORNET *et al.* (2019). A este respeito, a falta de significância em relação a área geográfica e dos outros métodos de análise do cortisol pode ser devido ao baixo número de estudos relatados.

Em algumas investigações selecionadas houve a mensuração dos fatores psicológicos a partir de instrumentos e/ou escalas, evidenciando associação estatisticamente significativa entre eles e o LPO (KORAY *et al.*, 2003; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; NOSRATZEHI *et al.*, 2014; ZENOUEZ *et al.*, 2014; PIPPI *et al.*, 2014; NADENDLA *et al.*, 2014; KAUR *et al.*, 2015; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; PIRES *et al.*, 2020). Duas revisões sistemáticas anteriores sobre o assunto corroboraram estes achados (CERQUEIRA *et al.*, 2018; JALENQUES *et al.*, 2020), sendo que uma forte associação entre LPO e sinais de depressão (odds ratio 3,79, IC 95% [2,35; 6,12]) ou ansiedade (odds ratio 2,54, IC 95% [1,73; 3,72]) foi observado na metanálise de Jalenques *et al.* (2020).

A mensuração dos fatores psicológicos através de escalas pode muitas vezes ser difícil e imprecisa, uma vez que são muitos instrumentos, subjetivos, e, ao serem aplicados, pode favorecer um indivíduo negar ou mesmo exagerar a sua condição real, levando a um viés no estudo e confusão dos resultados (SANTOS; GREGUS; WELCH, 2006). Assim, pesquisas têm analisado alguns componentes salivares para monitorar estresse, ansiedade e depressão em indivíduos com LPO. Esta revisão demonstrou que o cortisol foi o biomarcador quantificado em todos os estudos, embora o DHEA (GIRARDI *et al.*, 2011), IgA (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; NOSRATZEHI *et al.*, 2014), adiponectina (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016) e A-A (PIPI *et al.*, 2016) também tenham sido avaliados conjuntamente nesses trabalhos.

O LPO pode se apresentar em uma variedade de formas clínicas, sendo a forma reticular a mais comum entre os casos dos estudos reportados (SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; GIRARDI *et al.*, 2011; MIRICESCU *et al.*, 2015; KAUR *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; PIRES *et al.*, 2020). O estudo de Lopez-Jornet *et al.* (2016) possibilitou avaliar os níveis de cortisol salivar entre as diferentes formas clínicas do LPO (reticular-papular e atrófico-erosivo), mas não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre elas.

Os estudos que mensuraram conjuntamente os fatores psicológicos por meio de escalas, bem como biomarcadores salivares, não encontraram associação estatisticamente nos grupos avaliados (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; GIRARDI *et al.*, 2011; VASSANDACOUMARA; DANIEL, 2017). Rodstrom *et al.* (2001) analisaram a saliva da glândula parótida em indivíduos com LPO uma vez a cada 15 minutos durante um período de 2 horas, mas não encontraram nenhuma correlação entre as taxas de cortisol e níveis de estresse. Girardi *et al.*, (2011) concluíram uma falta de plausibilidade em relação a etiologia neuroendócrina do LPO em virtude de não observar alterações no níveis hormonais do DHEA e de cortisol. Vassandacoumara; Daniel (2017) relataram que os escores de ansiedade e níveis de cortisol salivar; e escores de depressão e níveis de cortisol salivar não foram positivamente correlacionados em nenhum dos grupos de estudo, sugerindo que avaliar de forma geral os escores de ansiedade e depressão e o nível de cortisol salivar são mais importantes do que fazer uma direta comparação entre eles. Por outro lado, Pires *et al.*, (2020), encontraram uma diferença significativa nos escores dos níveis de ansiedade, depressão e estresse, embora os níveis de cortisol não diferiram entre os indivíduos com LPO e controles, indicando que o uso do cortisol como biomarcador salivar em indivíduos com esta doença deve ser analisado com cautela e há necessidade de investigar novos biomarcadores, envolvendo outros eixos do

sistema nervoso autônomo que podem melhor refletir a resposta ao estresse em indivíduos com LPO.

A psiconeuroimunologia tem sido uma área de interesse amplamente pesquisada. Alterações psicológicas podem modificar e causar desregulação das funções do sistema imunológico, como alterar o equilíbrio de Th1/citocinas Th2 e aumentando a resposta Th2, que, por sua vez, está associado ao desenvolvimento de doenças imunomediadas, como o LPO (ZHU *et al.*, 2021).

A resposta fisiológica ao estresse envolve a ativação do eixo HHA e o sistema simpático, sendo essencialmente um mecanismo adaptativo (JURUENA *et al.*, 2004). Respostas do eixo HHA, via cortisol salivar e DHEA, têm sido amplamente medidos nas pesquisas de estresse agudo e crônico (GLASER; KIECOLT-GLASER, 2005), enquanto a A-A, é usada como um marcador substituto para a atividade do sistema nervoso autônomo (ENGELAND *et al.*, 2019). A IgA na saliva é produzida predominantemente por células plasmáticas nas glândulas salivares e sua secreção é regulada por nervos autonômicos (BRANDTZAEG, 2007). A adiponectina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que tem sensibilização à insulina, antiinflamatório e ações anti-aterogênicas (MAMALI *et al.*, 2012).

Não se observou diferenças nos níveis de DHEA em relação aos grupos com LPO e controle no estudo de Girardi *et al.* (2011). O estudo de Pippi *et al.* (2014) foi o primeiro que avaliou os níveis de A-A em indivíduos com LPO, embora não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, indivíduos com LPO mantiveram o padrão fisiológico geral da flutuação diurna da A-A salivar observada nos controles, com um nível matinal significativamente menor do que o nível noturno. LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016 não identificaram nenhuma correlação entre depressão e ansiedade e níveis de adiponectina na saliva, mesmo tendo sido associada com transtornos mentais, como apresentada na revisão sistemática de Carvalho *et al.* (2014). Além disso, encontraram níveis mais elevados de IgA na saliva de pacientes com LPO do que os indivíduos de controle com diferença estatisticamente significativa, apontando que o aumento da IgA salivar não está apenas associado a ativação do sistema imunológico adaptativo, mas também pode ocorrer de uma forma não específica em resposta ao estresse (LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016).

A saliva humana se destaca como uma via de coleta fácil e não invasiva em relação a outras amostras biológicas, como sangue e urina (PIRES *et al.*, 2020). Os níveis de cortisol salivar são caracterizados por flutuação circadiana; as concentrações de manhã são significativamente maiores do que à noite. O aumento nos níveis de cortisol 30 a 40 minutos

após o despertar é denominado de *resposta do cortisol ao acordar* (CAR do inglês *cortisol awakening response*) e este pico é seguido por um declínio gradual ao longo do dia, atingindo os níveis mais baixos antes de dormir (HELLHAMMER; WÜST; KUDIELKA, 2009). Foi sugerido que o CAR é um importante preparação do corpo para atender às demandas ao longo do dia. Por exemplo, o CAR tem sido mostrado ser maior nos dias úteis em comparação com os dias de descanso (ULHÔA *et al.*, 2011). Infelizmente, a maioria dos estudos incluídos nesta metanálise (RÖDSTRÖM *et al.*, 2001; KORAY *et al.*, 2003; SHAH; ASHOK; SUJATHA, 2009; NADENDLA, 2014; NOSRATZEHI *et al.*, 2014; ZENOUEZ *et al.*, 2014; MIRICESCU *et al.*, 2015; KAUR *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; ASWATH, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016; VASSANDACOU MARA; DANIEL, 2017) não avaliou essas flutuações ao longo do dia.

O uso de biomarcadores de estresse com base na saliva, não apenas em pesquisas, mas também na prática clínica, deve seguir recomendações metodológicas rígidas para evitar fatores que influenciam e adicionam variância aos resultados das medições (COZMA *et al.*, 2017). A falta de padronização estrita dos métodos de coleta e análise foi observada nesta revisão, sendo um possível fator dificultador para comparação dos dados de biomarcadores salivares. Estudos apontam que uso, por exemplo, de medicação, como glicocorticóides e drogas psicoativas, mesmo em curto prazo, alteram a resposta do cortisol salivar ao estresse psicossocial (FRIES, DETIENBORN, KIRSCHBAUM, 2009), assim como o uso de tabaco (STEPTOE *et al.*, 2003) e a ingestão de cafeína que pode potencialmente ativar componentes importantes do HPA, permitindo um aumento nos níveis de cortisol plasmático e salivar (LOVALLO *et al.*, 2006).

Uma fonte adicional de variabilidade no cortisol salivar pode ser introduzido pelo método de coleta empregado. O método que acaba tendo a menor probabilidade de interferência com a concentração de cortisol, é expectorar diretamente a saliva para um recipiente, como um tubo de ensaio (método passivo de drenagem) (TOËRNHAGE, 2009). As demais metodologias de coleta de saliva envolvem algum tipo de material absorvente retido na boca do participante. Esses materiais incluem: roletes de algodão (CLEMENTS *et al.*, 2007), ou dispositivos de coleta de saliva produzidos comercialmente (TOËRNHAGE, 2009). Estudo aponta que a falta de apreço pela distinção entre o método de coleta de saliva estimulada e não estimulada é expressa pela maneira não padronizada em que a saliva é coletada (LIGTENBERG; VEERMAN, 2014). Por exemplo, participantes são instruídos a 'mover suavemente o Salivette na boca "ou" mastigar o Salivette. Desta forma, o pesquisador irá coletar dados que estão abertos a todas as fontes de confusão (BOSH *et al.*, 2011).

Outro ponto a destacar foi à dificuldade em comparar os níveis dos biomarcadores em relação as formas clínicas do LPO, considerando que parte dos estudos não reportava esta informação enquanto em outros a forma clínica reticular era a mais representativa no grupo de casos. Essa análise pode ser importante devido a presença de sintomatologia em algumas formas clínicas do LPO como a erosiva, podendo potencializar a tensão emocional nos indivíduos com a doença (PIRES *et al.*, 2020). Em um estudo publicado por Adamo *et al.* (2021), com uma ampla amostra (300 pacientes com LPO ceratótico, 300 pacientes com LPO não ceratótico e 300 indivíduos saudáveis para o grupo controle), confirmaram uma maior prevalência de ansiedade e depressão em pacientes com LPO por meio da aplicação de escalas. Além disso, eles demonstraram que pacientes com LPO não ceratótico tinham uma prevalência maior de sintomas de depressão e um nível significativamente maior de dor em comparação com pacientes com LPO ceratótico.

Algumas limitações potenciais à luz desse estudo devem ser discutidas. Primeiro é o fato de que esta metanálise revelou alta heterogeneidade entre os estudos; e, mesmo após análise de subgrupo em relação aos tipos de estudo, regiões geográfica e métodos de mensuração do cortisol, manteve-se ainda alta, com exceção dos estudos conduzidos no Brasil. Quando considerando os usos e limitações das técnicas de metanálise, um ponto forte é a capacidade de revelar padrões nos resultados do estudo e identificar fontes de heterogeneidade. No entanto, na tentativa de identificá-los, nenhuma fonte explicativa exata e precisa de heterogeneidade foi detectada e, mediante a avaliação do Sistema GRADE, a qualidade da evidência foi globalmente avaliada como muito baixa, indicando que os resultados devem ser avaliados com cautela (Suplementar Gráfico 5).

Esta revisão tem vários pontos que ajudaram a minimizar fontes de vieses: utilização de vários bancos de dados para triagem de publicações; estratégias de busca válidas pelo PRESS (MCGOWAN *et al.*, 2016); instrumentos validados, como check-list do PRISMA (MOHER *et al.*, 2009) e a escala de qualidade do Newcastle Ottawa (MODESTI *et al.*, 2016); inclusão de estudos originais que avaliaram os parâmetros salivares do cortisol, ao invés de tão somente incluir àqueles que aplicaram instrumentos psicológicos, portanto, minimizando o viés de informação e recordação.

A presente revisão sistemática buscou estudos até junho de 2021. As duas revisões sistemáticas publicadas anteriormente, que avaliaram os níveis de cortisol e o LPO, apresentaram investigações até o ano de 2018 (HUMBERTO *et al.*, 2018; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2019). Assim como no nosso estudo, foi observado uma alta heterogeneidade entre os estudos selecionados nesta última revisão, apresentando também certa inconsistência entre os

estudos selecionados, conforme evidenciado pelo alto valor da heterogeneidade estatística. Duas limitações incluíam diferenças nos métodos utilizados e as diferentes formas de LPO nos estudos considerados.

As mais recentes evidências científicas apresentadas no presente estudo de revisão sistemática com metanálise indicam um maior aumento nos níveis de cortisol em indivíduos com LPO, como também sinalizam a necessidade de outros estudos longitudinais sobre o tema, com métodos robustos, de modo a ampliar a qualidade das evidências científicas sobre o tema e fornecer uma maior compreensão sobre etiopatogênese da doença, permitindo a adoção de medidas de apoio psicológico junto as terapias convencionais aplicadas ao tratamento desta doença.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos analisados sobre biomarcadores salivares e o líquen plano oral eram de moderada à alta qualidade metodológica, demonstrando evidências de um aumento significativo nos níveis de cortisol em indivíduos com a doença. No entanto, há uma alta heterogeneidade nestes estudos e um número limitado deles sobre outros biomarcadores, sugerindo a necessidade de estudos mais homogêneos sobre o tema, envolvendo diferentes biomarcadores, ampliando a amostra analisada e incluindo variadas formas clínicas do líquen plano oral.

REFERÊNCIAS

1. Shavit E, Hagen K, Shear N. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Res*. 2020;9(1):1-12.
2. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. Vol. 96, *Oral Oncology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 121–30.
3. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Jul;36(10):575–80.
4. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus:

- a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332–54.
5. Wang H, Zhang D, Han Q, Zhao X, Zeng X, Xu Y, Sun Z, Chen Q. Role of distinct CD4(+) T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(6):385-93.
 6. Manczyk B, Gołda J, Biniak A, Reszelewska K, Mazur B, Zajac K, et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. *J Oral Sci*. 2019 Sep;61(3):391–7.
 7. Pires ALPV, Simoura JA da S, Cerqueira JDM, Lima-Arsati YB de O, Arsati F, dos Santos JN, et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(6):675–80.
 8. Liao H, Luo Y, Long L, Peng J, Qiu X, Yuan P, et al. Anxiety and oral lichen planus. *Oral Dis*. 2021 Apr 11;27(3):506–14.
 9. Boscolo P, Youinou P, Theoharides TC, Cerulli G, Conti P. Environmental and occupational stress and autoimmunity. Vol. 7, *Autoimmunity Reviews*. *Autoimmun Rev*; 2008. p. 340–3.
 10. Adamo D, Calabria E, Coppola N, Lo Muzio L, Giuliani M, Bizzoca ME, et al. Psychological profile and unexpected pain in oral lichen planus: A case-control multicenter SIPMO study a . *Oral Dis*. 2021 Mar 2;
 11. Vanman EJ, Dawson ME, Brennan PA. Affective Reactions in the Blink of an Eye: Individual Differences in Subjective Experience and Physiological Responses to Emotional Stimuli. *Personal Soc Psychol Bull*. 1998 Sep;24(9):994–1005.
 12. King SL, Hegadoren KM. Stress Hormones: How Do They Measure Up? *Biol Res Nurs*. 2002 Oct 25;4(2):92–103.
 13. Grynderup MB, Kolstad HA, Mikkelsen S, Andersen JH, Bonde JP, Buttenschøn HN, et al. A two-year follow-up study of salivary cortisol concentration and the risk of depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(10):2042–50.
 14. Yamaguchi M, Kanemori T, Kanemaru M, Takai N, Mizuno Y, Yoshida H. Performance evaluation of salivary amylase activity monitor. In: *Biosensors and Bioelectronics*. *Biosens Bioelectron*; 2004. p. 491–7.
 15. Granger DA, Kivlighan KT, El-Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR. Salivary α -amylase in biobehavioral research: Recent developments and applications. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2007. p. 122–44.

16. Lowe G, Urquhart J, Greenman J, Lowe G. Academic stress and secretory immunoglobulin A. *Psychol Rep.* 2000 Aug;87(3 PART 1):721–2.
17. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Feb;34(2):163–71.
18. Kanamaru Y, Kikukawa A, Shimamura K. Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress.* 2006 Sep 1;9(3):127–31.
19. Sugimoto K, Kanai A, Shoji N. The effectiveness of the Uchida-Kraepelin test for psychological stress: An analysis of plasma and salivary stress substances. *Biopsychosoc Med.* 2009 Apr 3;3(1):1–11.
20. Cerqueira JDM, Moura JR, Arsati F, Lima-Arsati YB d. O, Bittencourt RA, Freitas VS. Psychological disorders and oral lichen planus: A systematic review. *J Investig Clin Dent.* 2018 Nov 1;9(4):e12363.
21. Jalenques I, Ciortianu L, Pereira B, D’Incan M, Lauron S, Rondepierre F. The prevalence and odds of anxiety and depression in children and adults with hidradenitis suppurativa: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):542–53.
22. Humberto JSM, Pavanin JV, Rocha MJA da, Motta ACF. Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Braz Oral Res.* 2018 Aug 13;32.
23. Lopez-Jornet P, Zavattaro E, Mozaffari HR, Ramezani M, Sadeghi M. Evaluation of the Salivary Level of Cortisol in Patients with Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis. *Medicina (B Aires).* 2019 May 27;55(5):213.
24. Cozma S, Dima-Cozma LC, Ghiciuc CM, Pasquali V, Saponaro A, Patacchioli FR. Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. *Brazilian J Med Biol Res.* 2017;50(2).
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. Vol. 6, *PLoS Medicine*. Public Library of Science; 2009. p. e1000097.
26. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016 Jul;75:40–6.
27. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: A systematic review and meta-

- analysis. Vol. 11, PLoS ONE. Public Library of Science; 2016. p. e0147601.
28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane; 2021.
 29. Egger M, Davey Smith G, Altman DG. Systematic reviews in health care: Meta-analysis in context. 2ed ed. London: BMJ; 2001.
 30. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2005 Mar;9(12).
 31. Viechtbauer W, Cheung MW-L. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2010 Apr;1(2):112–25.
 32. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
 33. Vassandacoumara V, Daniel JM. Correlation between salivary cortisol levels and Hospital Anxiety and Depression scores in oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Stomatol Dis Sci*. 2017;
 34. Nosratzahi T, Arbabi-Kalati F, Salimi S, Honarmand E. The Evaluation of Psychological Factor and Salivary Cortisol and IgA Levels in Patients with Oral Lichen Planus. *Zahedan J Res Med Sci J*. 2014;16(7):31–4.
 35. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ De, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56(9):864–8.
 36. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res*. 2009;20(3):288–92.
 37. Koray M, Dülger O, Ak G, Horasanli S, Üçok A, Tanyeri H, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis*. 2003;9(6):298–301.
 38. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci*. 2016;58(2):237–40.
 39. Lopez-Jornet P, Cayuela CA, Tvarijonaviciute A, Parra-Perez F, Escribano D, Ceron J. Oral lichen planus: Salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar 1;45(3):211–7.
 40. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Greabu M. Salivary and serum cortisol in patients with periodontal disease and oral lichen planus. *Stomatol Edu J*.

- 2015;2(1):44–9.
41. Kaur B, Sunil MK, Trivedi A, Singla N, Garg S, Goyal N, et al. Salivary Cortisol as a Diagnostic Marker in Oral Lichen Planus. *J Int Oral Heal*. 2015;7(10):43–8.
 42. Rödström PO, Jontell M, Hakeberg M, Berggren U, Lindstedt G. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(5):257–63.
 43. Nadendla LK. Association of Salivary Cortisol and Anxiety Levels in Lichen Planus Patients. *J Clin Diagnostic Res*. 2014;10–3.
 44. Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, Sandu RB, Pasquali V, Scaccianoce S, et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary α -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(1):147–54.
 45. Zenouz AT, Mehdipour M, Dadashzadeh H, Rafieyan S. Evaluation of relationship between salivary cortisol levels and stress intensity in oral lichen planus patients. *Der Pharm Lett*. 2014;6(6):459–61.
 46. Santor DA, Gregus M, Welch A. Eight Decades of Measurement in Depression. *Meas Interdiscip Res Perspect*. 2006 Jul;4(3):135–55.
 47. Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral Dis*. 2016 Apr;22(3):226–34.
 48. Zhu Z-D, Ren X-M, Zhou M-M, Chen Q-M, Hua H, Li C-L. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci*. 2021 Jul;
 49. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. [The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression]. *Rev bras Psiquiatr*. 2004;26(3):189–201.
 50. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(3):243–51.
 51. Engeland CG, Bosch JA, Rohleder N. Salivary biomarkers in psychoneuroimmunology. *Curr Opin Behav Sci*. 2019;28:58–65.
 52. Brandtzaeg P. Do Salivary Antibodies Reliably Reflect Both Mucosal and Systemic Immunity? *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Mar 1;1098(1):288–311.
 53. Mamali I, et al. Measurement of salivary resistin, visfatin and adiponectin levels. *Peptides* 2012; 33:120–4.
 54. Carvalho AF, et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2014; 59: 28–37.

55. Ulh a MA, Marqueze EC, Kantermann T, Skene D, Moreno C. When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers. *Chronobiological International*. 2011;28:810-818.
56. Fries E, Dettenborn, L., Kirschbaum, C. The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*. 2009;72:1:67–73.
57. Lovallo WR, et al. Cortisol responses to mental stress, exercise, and meals following caffeine intake in men and women. *Pharmacology and Biochemistry Behaviour*. 2006;83:3:441-447.
58. Steptoe A, et al. Socio-economical status and stress-related biological responses over the working day. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(3):461-470, 2003.
59. Tornh ge, CJ. Salivary cortisol for assessment of hypothalamic–pituitary–adrenal axis function. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5), 284–289.
60. Clements, AD., Parker, CR., Jr., Salley, BJ., & Dixon, W. E., Jr. Marshmallows used as saliva stimulant do not affect cortisol concentrations: Finally a palatable alternative for toddler saliva collection. *Developmental Psychobiology*. 2007;49:702–707.
61. Bosch JA, Veerman EC, de Geus EJ, Proctor GB: α -Amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36: 449–453.
62. Ligtenberg AJM, Veerman ECI (eds): *Saliva: Secretion and Functions*. Monogr Oral Sci. Basel, Karger, 2014, vol 24, pp 99–108

Figura 1 – Fluxograma da seleção da busca e inclusão dos estudos relacionados aos biomarcadores salivares em indivíduos com líquen plano oral para avaliação de fatores psicológicos.

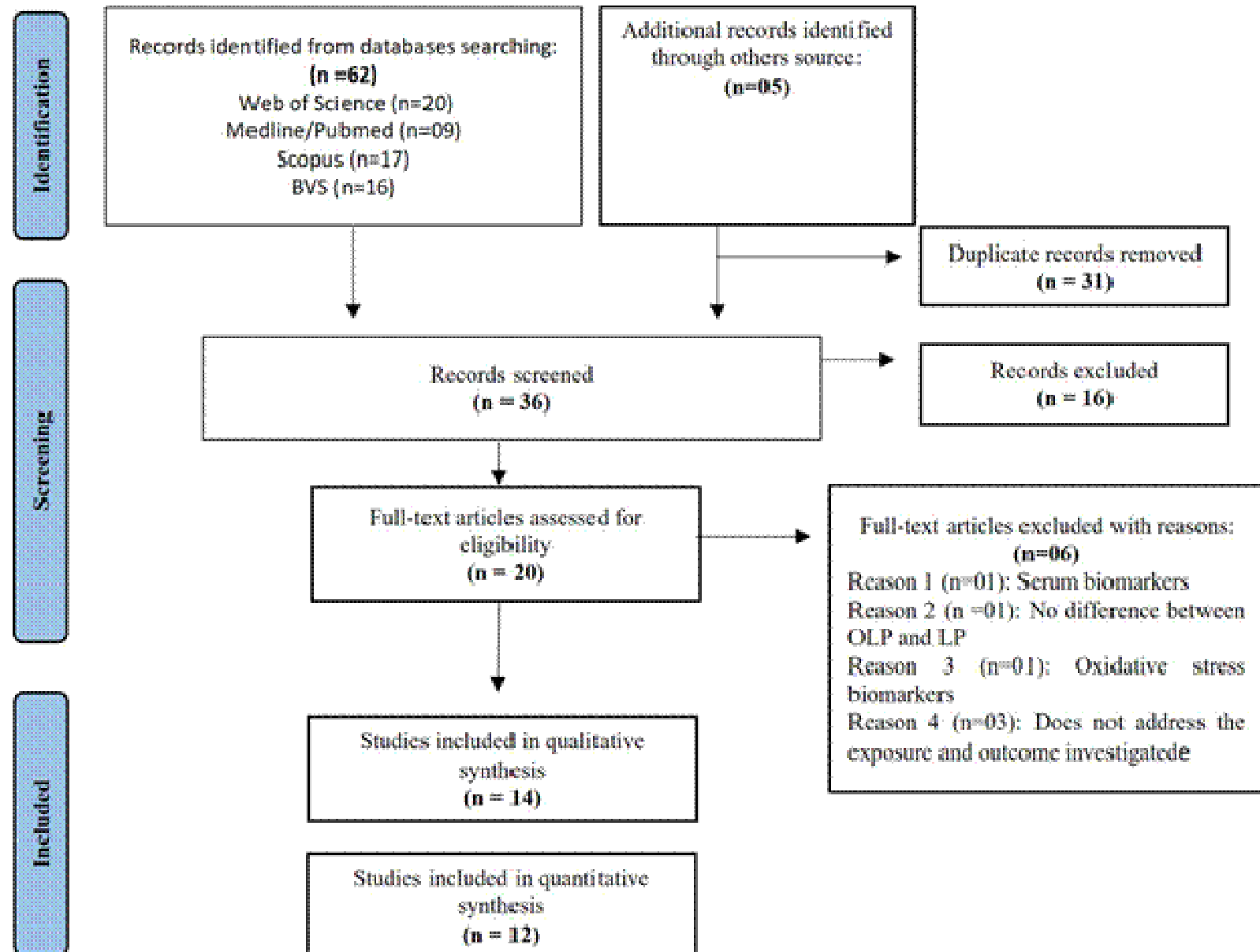


Tabela 1. Estudos utilizados na revisão sistemática que avaliaram os biomarcadores salivares em indivíduos com líquen plano oral para avaliar os fatores psicológicos.

Autores (Ano) País	Amostra	Desenho do estudo	Objetivo	Biomarcador (período de coleta)	Coleta de saliva	Parâmetro analisado (Biomarcador)	Estressor	Instrum entos psicológ icos	Resultados	Média (DP)	Conclusão
Pires et al. (2020) <i>Brasil</i>	21 LPO 21 controles	Caso-controle (sexo e idade)	Relação entre fatores psicológicos com fluxo salivar e níveis de cortisol em indivíduos com LPO.	Cortisol ao acordar; 30 minutos após acordar; antes de dormir.	Saliva não estimulada (<i>Salivettes</i>)	ELISA (Salimetrics®, State College, Pennsylvania).	Ansiedade Depressão Estresse	BAI BDI PSS	LPO grupo apresentam maiores escores de ansiedade ($p = 0.001$), depressão ($p = 0.005$) e estresse ($p = 0.026$). Não foi observado associação com fluxo salivar ($p = 0.29$), ou com níveis de cortisol (ao acordar: $p = 0.98$; 30 min após acordar: $p = 0.95$; e ao dormir: $p = 0.97$).	<u>LPO grupo</u> (cortisol) CAR: 0.70 ± 2.2 ng/ml Declínio diurno: 3.0 ± 2.3 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol) CAR: 0.3 ± 1.7 ng/ml Declínio diurno: 2.4 ± 2.1 ng/ml	Uma associação entre LPO e ansiedade, depressão e estresse, mas não em relação ao fluxo salivar e níveis de cortisol.
Vassandacoumara; Daniel (2017) <i>Índia</i>	20 LPO 20 controles	Corte-transversal	Estimar os níveis de cortisol em pacientes com LPO e RAS e correlacionar com seu perfil psicológico.	Cortisol entre 8:00 e 9:00 am	Saliva não estimulada (<i>Método de cuspir</i>)	CLIA (ADVIA® Centaur System)	Ansiedade Depressão	HADS	Não houve associação estatisticamente significativa na média de cortisol ($p = 0.178$).	<u>LPO grupo</u> (cortisol) 8.27 ± 4.02 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol) 6.44 ± 3.27 ng/ml	Ansiedade e depressão apresentam um papel importante na patogênese do LPO. O curso do cortisol salivar como um biomarcador de estresse deve ser melhor investigado.
Karthikeyan; Aswath (2016) <i>Índia</i>	30 LPO 30 controles	Caso-controle	O papel do estresse para ocorrência do RAS e LPO, assim como analisar os níveis de cortisol salivar, urinário e sanguíneo, como um marcador de	Cortisol (saliva, sangue e urina) antes 10 a.m	Saliva não estimulada (<i>Método de cuspir</i>)	ECLIA	Estresse	NA	Aumento na média dos níveis de cortisol salivar ($p = 0.000$), sanguíneo ($p = 0.000$) e urinário ($p = 0.000$) nos indivíduos com LPO.	<u>LPO grupo</u> (cortisol) 5.25 ± 1.83 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol) 2.01 ± 1.07 ng/ml	Apesar dos níveis de cortisol urinário ter sido o melhor indicador do estresse, a saliva também pode ser usado

			estresse.								como um marcador confiável.
<u>Lopez-Jornet et al.</u> (2016) <i>Espanha</i>	33 LPO 32 controles	Corte-transversal	Avaliar o perfil psicológico, desordem do sono, e biomarcadores salivares em pacientes com LPO.	Cortisol, IgA e Adiponectina entre 10:00 e 12:00 a.m.	Saliva não estimulada (<i>Método de drenagem</i>)	<u>Cortisol:</u> CLIA (Immulate; Siemens, Erlangen, Germany) <u>IgA e Adiponectina:</u> ELISA (Bethyl, Montgomery, TX, USA)	Ansiedade Depressão Desordem de sono	HADS PSQI ESS	Indivíduos com LPO tiveram maiores escores HADA (p=0.001) e PSQI (p=0.001), assim como IgA (p= 0.005) e cortisol (p=0.010)	<u>LPO grupo</u> (cortisol) 5 ±3 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol) 4 ± 2 ng/ml <u>LPO grupo</u> (IgA) 80300 ± 5130 ng/ml <u>Controle grupo</u> (IgA) 4890 ± 3.280 ng/ml <u>LPO grupo</u> (Adiponectin) 38.2 ± 63.5 mg/ml <u>Controle grupo</u> (Adiponectin) 20.1 ± 24.9 mg/l	Indivíduos com LPO apresentaram um pior perfil psicológico e dsordens do sono, assim como maiores valores de IgA, cortisol e de proteínas totais.
Miricescu et al., (2015) <i>Romênia</i>	20 LPO 20 controles	Caso-controle	Investigar os níveis de cortisol salivar em indivíduos com doença periodontal e LPO.	Cortisol entre 9:00 and 10:00 a.m.	Saliva não estimulada	ELISA	NA	NA	Um aumento significativo nos níveis de cortisol salivar (p <0.0001) em indivíduos com LPO foi observado.	<u>LPO grupo</u> (cortisol) 10,13 ± 1,056 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol): 3,83 ± 0,87 ng/ml	Estresse psicológico é considerado um fator de risco para doença periodontal e progressão do LPO.
Kaur et al. (2015) <i>Índia</i>	25 LPO 25 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Avaliar fatores psicológicos e níveis de cortisol salivar em indivíduos com LPO.	Cortisol entre 9:00 e 10:00 a.m.	Saliva estimulada (<i>Draining method</i>)	ELISA	Depressão Ansiedade Estresse	DASS VAS	O grupo caso teve um aumento de valores em relação ansiedade, depressão e estresse. Valores significativamente maiores foi observado nos níveis de cortisol em indivíduos com LPO.	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 10.29 ± 1.25 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol): 4.58 ± 1.30 ng/ml	Estimar os níveis de cortisol salivar parece ser um parâmetro promissor para investigação do LPO.
Nadendla et al. (2014) <i>Índia</i>	20 LPO 20 controles	Caso-controle pareado (sexo, idade e	Determinar a associação entre níveis de cortisol e	Cortisol entre 9:00 e 9:15 a. m.	Saliva não estimulada (<i>Método de</i>	ELISA (Diametra kit, Korea)	Ansiedade	HAM-A	A média do cortisol salivar em indivíduos do	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 17.0 ± 3.82	Ansiedade desempenha um papel vital na

		condição socio-econômica)	ansiedade em indivíduos com LPO.		<i>cuspir</i>)				grupo de LPO mostrou diferença estatisticamente significativa ($p < 0.001$) em comparação aos controles e em relação aos escores de ansiedade ($p < 0.001$).	ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol): 5.34 ± 1.33 ng/ml	patogênese do LPO.
Pippi et al. (2014) <i>Itália</i>	20 LPO 14 controles	Caso-controle	Avaliar se o perfil psicológico dos indivíduos com LPO foi associado a mudanças na flutuação circadiana do cortisol salivar e/ou em sua secreção diurna geral.	Cortisol e Alfa-amilase até 60 min depois de acordar, antes do almoço e antes do jantar.	Saliva não estimulada (<i>Salivettes</i>)	<u>Cortisol</u> ELISA (Diametra, Italy) <u>Alfa-amilase</u> Colorimetric assay (Diametra, Italy)	Ansiedade Depressão Capacidade de enfrentamento dos participantes Estresse Solidão	STAI- T BDI COPE PSS UCLA	O grupo LPO teve pontuações significativamente altas no estresse ($p = 0,031$) e solidão ($p = 0,037$). Não houve variação diurna na alfa-amilase ($p = 0,334$), mas sim nos níveis de cortisol ($p = 0,049$)	<u>LPO grupo</u> (cortisol): Manhã: 4.1 ± 0.3 ng/ml Tarde: 2,9 ± 0.3 ng/ml Noite: 2.0 ± 0.1 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol): Manhã: 6.0 ± 0.5 ng/ml Tarde: 3.3 ± 0.2 ng/ml Noite: 1,6 ± 0.1 ng/ml <u>LPO grupo</u> (Alfa-amilase): 426 ± 37 U/ml/h <u>Controle grupo</u> (Alfa-amilase): 483 ± 47 U/ml/h	Os indivíduos com LPO tiveram uma redução na capacidade de lidar com eventos de estresse e apresentaram desregulação da atividade do eixo HPA com hipocortisolismo detectado nas primeiras horas da manhã.
Zenouz et al. (2014) <i>Irã</i>	30 LPO 30 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Investigar o nível de cortisol salivar e a intensidade do estresse em uma amostra de indivíduos iranianos com LPO.	Cortisol entre 09:00 e 10:00 a.m.	Saliva não estimulada	ELISA (DRG) Salivary Cortisol – HS ELISA SLV 4635 DRG Instruments, GmbH, Germany) using hyperion (USA).	Estresse	Escala de Holms and Rahe	Níveis médios de cortisol ($p = 0,003$), assim como os de estresse ($p = 0,038$) foi estatisticamente significativo em indivíduos com LPO.	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 14.05 ng/mL (variação 0.05–23.13) <u>Controle grupo</u> (cortisol): 5.8 ng/mL (variação 0.58–25.5)	O aumento no nível de cortisol salivar foi acentuado em pacientes com LPO, o que pode indicar uma relação entre intensidade de estresse e LPO.

Nosratzahi et al. (2014) <i>Iran</i>	20 LPO 20 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Determinar os fatores psicológicos e níveis de cortisol salivar e de IgA em indivíduos com LPO>	Cortisol e IgA entre 09:00 e 10:00 a.m.	Saliva não estimulada (<i>Método de cuspir</i>)	ELISA	Depressão Ansiedade Estresse	SCL-90	Foi observada diferença significativa nos níveis de cortisol entre os grupos ($p = 0,04$), mas nenhuma diferença foi observada na IgA salivar ($p = 0,08$)	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 3.2 ± 1.9 ng/mL <u>Controle grupo</u> (cortisol): 3.5 ± 1.9 ng/mL <u>LPO grupo</u> (IgA): 0.90 ± 0.43 ng/mL <u>Controle grupo</u> (IgA): 0.69 ± 0.29 ng/mL.	Diferença significativa foi observada nos níveis de cortisol, mas não em relação ao IgA.
Girardi et al. (2011) <i>Brazil</i>	31 LPO 31 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Determinar os níveis salivares de DHEA e cortisol e os escores de depressão, ansiedade e estresse em indivíduos com LPO.	Cortisol, DHEA antes do café do café e do jantar.	Saliva não estimulada (<i>Método de drenagem</i>)	RIA	Depressão Ansiedade Estresse	BDI BAI LISS	Nenhuma diferença significativa entre os grupos relacionados à depressão ($p = 0,832$), ansiedade ($p = 0,061$) ou estresse ($p = 0,611$), ou em relação aos níveis matinais e noturnos de DHEA ($p = 0,888$, $p = 0,297$) e cortisol ($p = 0,443$, $p = 0,983$) .	<u>LPO grupo</u> (cortisol): Manhã: 13.50 (10.50–21–30) nmol/L Noite: 3.80 (2.80–5.10) nmol/L <u>Controle grupo</u> (cortisol): Manhã: 14.10 (8.60–18– 30) nmol/L Noite: 3.90 (3.00–4.40) nmol/L <u>LPO grupo</u> (DHEA): Manhã: 0.75 (0.46–0.99) nmol/L Noite: 0.41 (0.32–0.65) nmol/L <u>Controle grupo</u> (DHEA): Manhã: 0.66 (0.51–1.22) nmol/L Noite: 0.50 (0.34–0.76) nmol/L	Os resultados sugerem uma associação de LPO com ansiedade. No entanto, DHEA e cortisol não diferiu entre os grupos.

Shah; Ashok; Sujatha (2009) <i>Índia</i>	30 LPO 30 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Avaliação dos níveis de cortisol salivar e fatores psicológicos em indivíduos com LPO.	Cortisol entre 9:00 e 10:00 a.m.	Saliva não estimulada (<i>Método de drenagem</i>)	ELISA	Depressão Ansiedade Estresse	DASS	Maiores níveis de depressão, ansiedade e estresse foram observados em indivíduos do grupo de LPO, assim como aumento nos níveis de cortisol.	<u>LPO erosivo</u> (cortisol): 10.2 ± 0.9 ng/mL <u>LPO não erosivo</u> (cortisol): 10.0 ± 1.2 ng/mL	Necessita-se de estudos mais amplos e longitudinais com um protocolo melhorado para provar que o estado psicológico dos pacientes com LPO pode influenciar a adesão ao tratamento.
Koray et al. (2003) <i>Turquia</i>	40 LPO 40 controles	Caso-controle	Determinar uma associação entre ansiedade e níveis de cortisol salivar em indivíduos com LPO.	Cortisol entre 9:00 e 9:15 a.m	Saliva estimulada (<i>Goma de mascar sem açúcar</i>)	ELISA (Diagnostic System Laboratories, Inc, Webster, TX, USA)	Ansiedade	STAI-T STAI-S	Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias do cortisol ($p = 0,01$) e do STAI-T ($p = 0,01$), escores do STAI-S ($p = 0,01$).	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 1.46 ± 5.9 ng/ml <u>Controle grupo</u> (cortisol): 9.3 ± 5.71 ng/ml	Cortisol salivar, estado de ansiedade e traço de ansiedade no grupo LPO foram significativamente maiores do que no grupo de controle.
Rodstrom et al. (2001) <i>Suécia</i>	10 LPO (erosivo) 10 controles	Caso-controle pareado (sexo e idade)	Avaliar se indivíduos com LPO têm uma capacidade prejudicada de aumentar sua concentrações de cortisol como uma resposta ao estresse.	Cortisol (saliva, sangue, and urina). Coleta de saliva foi realizada uma vez a cada 15 min durante 9:00- 11:00 a.m	Saliva estimulada (<i>Commercially available lozenge</i> - SST, Salix Pharma AB, Stockholm, Sweden- e a saliva da parotid foi obtida bilateralmente usando material metálico).	RIA (Orion Diagnostica, Espoo, Finland).	Estresse	VAS MACL	Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	<u>LPO grupo</u> (cortisol): 5.8 nmol/l <u>Controle grupo</u> (cortisol): 5.5 nmol/l	Os pacientes com LPO não apresentaram diferentes pontuação de estresse. Não houve associação estatisticamente significativa entre cortisol e o nível de estresse.

Abreviações: IgA, imunoglobulina A; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; ECLIA; electro chemiluminescence immunoassay; CAR, resposta do cortisol ao acordar; LPO, líquen plano oral; RAS, estomatite aftosa recorrente; NA, não avaliado; BAI, inventário de ansiedade de Beck; BDI, inventário de depressão de Beck; PSS, escala de estresse percebido; HADS, escala hospitalar de ansiedade e depressão; PSQI, escala de qualidade de sono de pittsburgh; ESS, escala de sonolência de epworth; DASS, escala de depressão, ansiedade e estresse; VAS, escala visual analógica; HAM-A, escala de ansiedade de Hamilton; STAI- T, inventário de traço do estado de ansiedade; STAI-S, inventário de estado de ansiedade; COPE, orientação para lidar com problemas vivenciados; UCLA, escala de solidão da Universidade da Califórnia em Los Angeles; SLC-90, lista de verificação sintomas-90; MACL, lista de verificação de adjetivo de humor.

Figura 2. Gráfico de floresta da metanálise e intervalo de confiança 95% de todos os estudos avaliados.

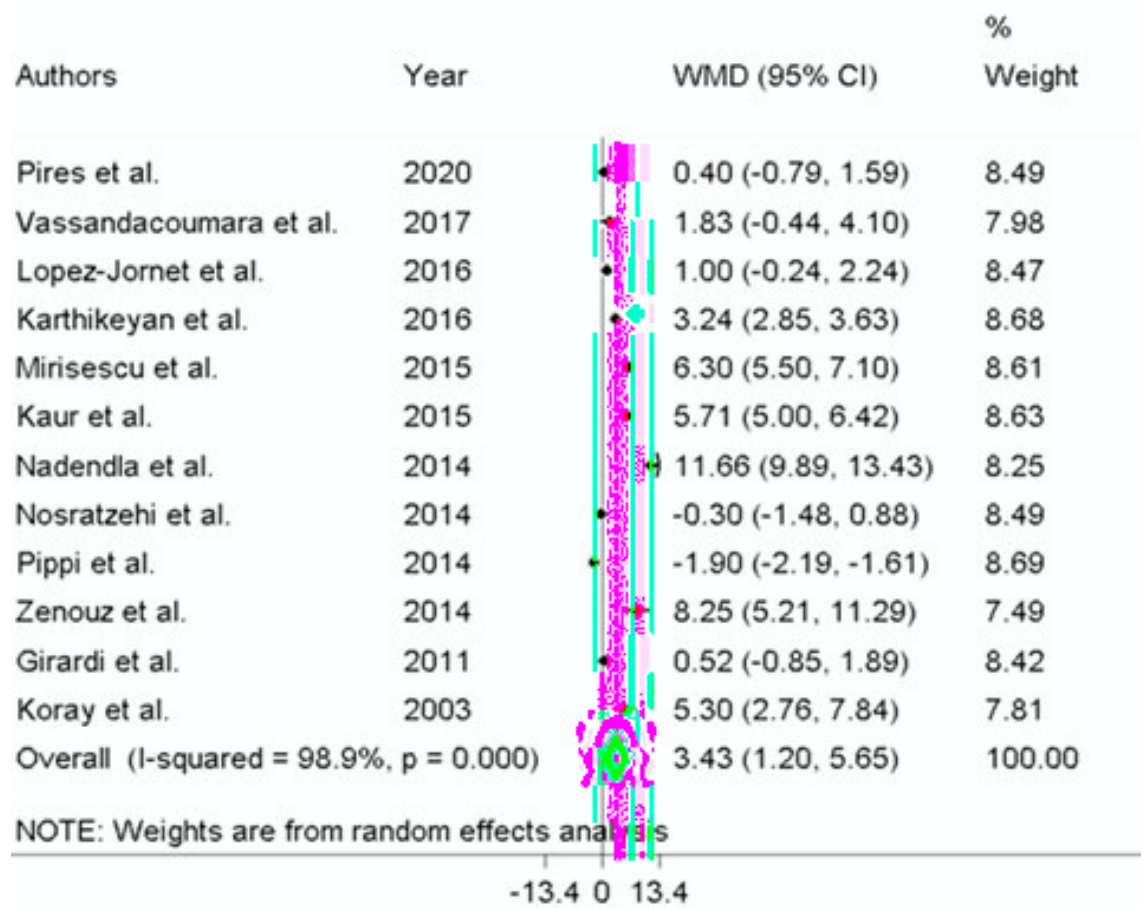
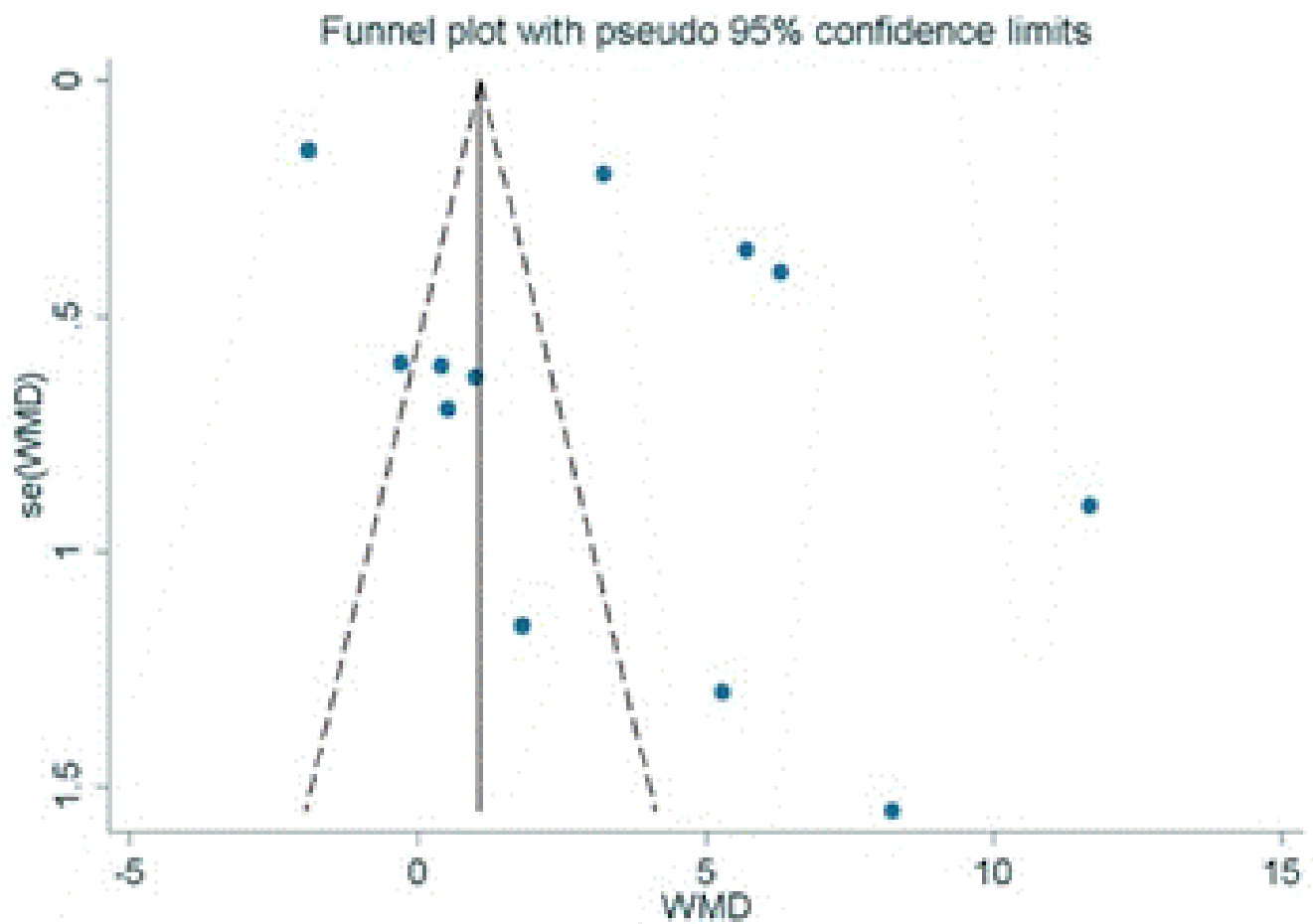


Tabela 2. Análise de efeitos aleatórios dos níveis de cortisol salivar em indivíduos com líquen plano oral versus controles com base no desenho do estudo, área de estudo e parâmetro analisado para medir o cortisol salivar.

	Nº de estudos	MD (95% CI)	p-value	I ²	P _h
Desenho de estudo					
Caso-controle	10	3.83 (1.32 - 6.34)	0.003	99.1%	0.000
Corte-transversal	02	1.19 (0.10 - 2.27)	0.032	98.9%	0.529
Área geográfica do estudo					
Índia	04	5.60 (2.85 - 8.35)	0.000	97.3%	0.000
Europa	03	1.79 (-3.81 - 7.40)	0.531	99.5%	0.000
Oriente Médio	03	4.28 (-1.12 - 9.69)	0.121	94.5%	0.000
Brasil	02	0.45 (-0.44 - 1.34)	0.324	0.0%	0.897
Método do cortisol					
ELISA	08	4.36 (0.85 - 7.86)	0.015	99.2%	0.000
Outros	04	1.70 (0.07 - 3.34)	0.041	87.7%	0.000

Abreviações: MD, Diferença média; CI, Intervalo de confiança; P_h, P_{heterogeneity}; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Figura 3. Gráfico de funil de análise de efeito aleatório: níveis de cortisol salivar nos indivíduos com líquen plano oral vs. controles.



(Marker, Surrogate[Title/Abstract])) OR (Surrogate Marker[Title/Abstract])) OR (Hydrocortisone[MeSH Terms])) OR (Cortisol[Title/Abstract])) OR (Hydrocortisone, (9 beta,10 alpha,11 alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (Hydrocortisone, (11 alpha)-Isomer[Title/Abstract])) OR (11-Epicortisol[Title/Abstract])) OR (11 Epicortisol[Title/Abstract])) OR (Epicortisol[Title/Abstract])) OR (Cortril[Title/Abstract])) OR (alpha-Amylases[MeSH Terms])) OR (alpha Amylases[Title/Abstract])) OR (alpha-Amylase[Title/Abstract])) OR (alpha Amylase[Title/Abstract])) OR (Taka-Amylase A[Title/Abstract])) OR (Taka Amylase A[Title/Abstract])) OR (TakaAmylase A[Title/Abstract])) OR (Alpha-Amylase Bayer[Title/Abstract])) OR (Alpha Amylase Bayer[Title/Abstract])) OR (AlphaAmylase Bayer[Title/Abstract])) OR (Maxilase[Title/Abstract])) OR (Salivary alpha-Amylases[MeSH Terms])) OR (Salivary alpha Amylases[Title/Abstract])) OR (alpha-Amylases, Salivary[Title/Abstract])) OR (Salivary alpha-Amylase[Title/Abstract])) OR (Salivary alpha Amylase[Title/Abstract])) OR (alpha-Amylase, Salivary[Title/Abstract])) OR (Immunoglobulin A[MeSH Terms])) OR (IgA[Title/Abstract])) OR (IgA Antibody[Title/Abstract])) OR (Antibody, IgA[Title/Abstract])) OR (IgA1[Title/Abstract])) OR (IgA2[Title/Abstract])) AND (((Anxiety[MeSH Terms]) OR (Angst[Title/Abstract])) OR (Nervousness[Title/Abstract])) OR (Hypervigilance[Title/Abstract])) OR (Anxiousness[Title/Abstract])) OR (Social Anxiety[Title/Abstract])) OR (Anxieties, Social[Title/Abstract])) OR (Anxiety, Social[Title/Abstract])) OR (Social Anxieties[Title/Abstract])) OR (Anxiety Disorders[MeSH Terms])) OR (Anxiety Disorder[Title/Abstract])) OR (Disorder, Anxiety[Title/Abstract])) OR (Disorders, Anxiety[Title/Abstract])) OR (Neuroses, Anxiety[Title/Abstract])) OR (Anxiety Neuroses[Title/Abstract])) OR (Anxiety States, Neurotic[Title/Abstract])) OR (Anxiety State, Neurotic[Title/Abstract])) OR (Neurotic Anxiety State[Title/Abstract])) OR (Neurotic Anxiety States[Title/Abstract])) OR (State, Neurotic Anxiety[Title/Abstract])) OR (States, Neurotic Anxiety[Title/Abstract])) OR (Depression[MeSH Terms])) OR (Depressions[Title/Abstract])) OR (Depressive Symptoms[Title/Abstract])) OR (Depressive Symptom[Title/Abstract])) OR (Symptom, Depressive[Title/Abstract])) OR (Symptoms, Depressive[Title/Abstract])) OR (Emotional Depression[Title/Abstract])) OR (Depression, Emotional[Title/Abstract])) OR

(Depressions, Emotional[Title/Abstract])) OR (Emotional Depressions[Title/Abstract])) OR (Depressive Disorder[MeSH Terms])) OR (Depressive Disorders[Title/Abstract])) OR (Disorder, Depressive[Title/Abstract])) OR (Disorders, Depressive[Title/Abstract])) OR (Neurosis, Depressive[Title/Abstract])) OR (Depressive Neuroses[Title/Abstract])) OR (Depressive Neurosis[Title/Abstract])) OR (Neuroses, Depressive[Title/Abstract])) OR (Depression, Endogenous[Title/Abstract])) OR (Depressions, Endogenous[Title/Abstract])) OR (Endogenous Depression[Title/Abstract])) OR (Endogenous Depressions[Title/Abstract])) OR (Depressive Syndrome[Title/Abstract])) OR (Depressive Syndromes[Title/Abstract])) OR (Syndrome, Depressive[Title/Abstract])) OR (Syndromes, Depressive[Title/Abstract])) OR (Depression, Neurotic[Title/Abstract])) OR (Depressions, Neurotic[Title/Abstract])) OR (Neurotic Depression[Title/Abstract])) OR (Neurotic Depressions[Title/Abstract])) OR (Melancholia[Title/Abstract])) OR (Melancholias[Title/Abstract])) OR (Unipolar Depression[Title/Abstract])) OR (Depression, Unipolar[Title/Abstract])) OR (Depressions, Unipolar[Title/Abstract])) OR (Unipolar Depressions[Title/Abstract])) OR (Stress, Psychological[MeSH Terms])) OR (Psychological Stresses[Title/Abstract])) OR (Stresses, Psychological[Title/Abstract])) OR (Life Stress[Title/Abstract])) OR (Life Stresses[Title/Abstract])) OR (Stress, Life[Title/Abstract])) OR (Stresses, Life[Title/Abstract])) OR (Stress, Psychologic[Title/Abstract])) OR (Psychologic Stress[Title/Abstract])) OR (Stressor, Psychological[Title/Abstract])) OR (Psychological Stressor[Title/Abstract])) OR (Psychological Stressors[Title/Abstract])) OR (Stressors, Psychological[Title/Abstract])) OR (Psychological Stress[Title/Abstract])) AND ((Lichen Planus, Oral[MeSH Terms]) OR (Oral Lichen Planus[Title/Abstract]))
Web of Science (n = 20)
TS=(adult OR Adults OR Young Adult OR Adult, Young OR Adults, Young OR Young Adults OR Aged OR Elderly OR Middle Aged OR Middle Age) AND TS=(Biomarkers OR Marker, Biological OR Biological Marker OR Biologic Marker OR Marker, Biologic OR Biological Markers OR Biologic Markers OR Markers, Biologic OR Biomarker OR Markers, Biological OR Markers, Immunologic OR Immune Markers OR Markers, Immune OR Marker, Immunologic OR Immunologic Markers OR Immune Marker OR Marker, Immune OR Immunologic Marker OR

Serum Markers OR Markers, Serum OR Marker, Serum OR Serum Marker OR
 Surrogate Endpoints OR Endpoints, Surrogate OR Surrogate End Point OR End Point,
 Surrogate OR Surrogate End Points OR End Points, Surrogate OR Surrogate Endpoint
 OR Endpoint, Surrogate OR Markers, Clinical OR Clinical Markers OR Clinical
 Marker OR Marker, Clinical OR Viral Markers OR Markers, Viral OR Viral Marker
 OR Marker, Viral OR Biochemical Marker OR Markers, Biochemical OR Marker,
 Biochemical OR Biochemical Markers OR Markers, Laboratory OR Laboratory
 Markers OR Laboratory Marker OR Marker, Laboratory OR Surrogate Markers OR
 Markers, Surrogate OR Marker, Surrogate OR Surrogate Marker OR Hydrocortisone
 OR Cortisol OR Hydrocortisone, 9 beta,10 alpha,11 alpha-Isomer OR Hydrocortisone,
 11 alpha-Isomer OR 11-Epicortisol OR 11 Epicortisol OR Epicortisol OR Cortril OR
 alpha-Amylases OR alpha Amylases OR alpha-Amylase OR alpha Amylase OR Taka-
 Amylase A OR Taka Amylase A OR TakaAmylase A OR Alpha-Amylase Bayer OR
 Alpha Amylase Bayer OR AlphaAmylase Bayer OR Maxilase OR Salivary alpha-
 Amylases OR Salivary alpha Amylases OR alpha-Amylases, Salivary OR Salivary
 alpha-Amylase OR Salivary alpha Amylase OR alpha-Amylase, Salivary OR
 Immunoglobulin A OR IgA OR IgA Antibody OR Antibody, IgA OR IgA1 OR IgA2)
 AND TS=(Anxiety OR Angst OR Nervousness OR Hypervigilance OR Anxiousness
 OR Social Anxiety OR Anxieties, Social OR Anxiety, Social OR Social Anxieties OR
 Anxiety Disorders OR Anxiety Disorder OR Disorder, AnxietyOR Disorders, Anxiety
 OR Neuroses, Anxiety OR Anxiety Neuroses OR Anxiety States, Neurotic OR Anxiety
 State, Neurotic OR Neurotic Anxiety State OR Neurotic Anxiety States OR State,
 Neurotic Anxiety OR States, Neurotic Anxiety OR Depression OR Depressions OR
 Depressive Symptoms OR Depressive Symptom OR Symptom, Depressive OR
 Symptoms, Depressive OR Emotional Depression OR Depression, Emotional OR
 Depressions, Emotional OR Emotional Depressions OR Depressive Disorder OR
 Depressive Disorders OR Disorder, Depressive OR Disorders, Depressive OR
 Neurosis, Depressive OR Depressive Neuroses OR Depressive Neurosis OR Neuroses,
 Depressive OR Depression, Endogenous OR Depressions, Endogenous OR
 Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR
 Depressive Syndromes OR Syndrome, Depressive OR Syndromes, Depressive OR
 Depression, Neurotic OR Depressions, Neurotic OR Neurotic Depression OR Neurotic
 Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR

Depression, Unipolar OR Depressions, Unipolar OR Unipolar Depressions OR Stress, Psychological OR Psychological Stresses OR Stresses, Psychological OR Life Stress OR Life Stresses OR Stress, Life OR Stresses, Life OR Stress, Psychologic OR Psychologic Stress OR Stressor, Psychological OR Psychological Stressor OR Psychological Stressors OR Stressors, Psychological OR Psychological Stress) AND TS=(Lichen Planus, Oral OR Oral Lichen Planus)

Scopus (n=17)

((TITLE-ABS-KEY (adult) OR TITLE-ABS-KEY (adults) OR TITLE-ABS-KEY (young AND adult) OR TITLE-ABS-KEY (adult, AND young) OR TITLE-ABS-KEY (adults, AND young) OR TITLE-ABS-KEY (young AND adults) OR TITLE-ABS-KEY (aged) OR TITLE-ABS-KEY (elderly) OR TITLE-ABS-KEY (middle AND aged) OR TITLE-ABS-KEY (middle AND age)) AND ((TITLE-ABS-KEY (biomarkers) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND biological) OR TITLE-ABS-KEY (biological AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (biologic AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND biologic) OR TITLE-ABS-KEY (biological AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (biologic AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND biologic) OR TITLE-ABS-KEY (biomarker) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND biological) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND immunologic) OR TITLE-ABS-KEY (immune AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND immune) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND immunologic) OR TITLE-ABS-KEY (immunologic AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (immune AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND immune) OR TITLE-ABS-KEY (immunologic AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (serum AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND serum) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND serum) OR TITLE-ABS-KEY (serum AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND endpoints) OR TITLE-ABS-KEY (endpoints, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND end AND point) OR TITLE-ABS-KEY (end AND point, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND end AND points) OR TITLE-ABS-KEY (end AND points, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND endpoint) OR TITLE-ABS-KEY (endpoint, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND clinical) OR TITLE-ABS-KEY (clinical AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (clinical AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (

marker, AND clinical) OR TITLE-ABS-KEY (viral AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND viral) OR TITLE-ABS-KEY (viral AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND viral) OR TITLE-ABS-KEY (biochemical AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND biochemical) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND biochemical) OR TITLE-ABS-KEY (biochemical AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND laboratory) OR TITLE-ABS-KEY (laboratory AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (laboratory AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND laboratory) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND markers) OR TITLE-ABS-KEY (markers, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (marker, AND surrogate) OR TITLE-ABS-KEY (surrogate AND marker) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocortisone) OR TITLE-ABS-KEY (cortisol) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocortisone, 9 beta,10 AND alpha,11 AND alpha-isomer) OR TITLE-ABS-KEY (hydrocortisone, 11 alpha-isomer OR 11-epicortisol) OR TITLE-ABS-KEY (11 epicortisol) OR TITLE-ABS-KEY (epicortisol) OR TITLE-ABS-KEY (cortril) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-amylases) OR TITLE-ABS-KEY (alpha AND amylases) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-amylase) OR TITLE-ABS-KEY (alpha AND amylase) OR TITLE-ABS-KEY (taka-amylase AND a) OR TITLE-ABS-KEY (taka AND amylase AND a) OR TITLE-ABS-KEY (takaamylase) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-amylase AND bayer) OR TITLE-ABS-KEY (alpha AND amylase AND bayer) OR TITLE-ABS-KEY (alphaamylase AND bayer) OR TITLE-ABS-KEY (maxilase) OR TITLE-ABS-KEY (salivary AND alpha-amylases) OR TITLE-ABS-KEY (salivary AND alpha AND amylases) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-amylases, AND salivary) OR TITLE-ABS-KEY (salivary AND alpha-amylase) OR TITLE-ABS-KEY (salivary AND alpha AND amylase) OR TITLE-ABS-KEY (alpha-amylase, AND salivary) OR TITLE-ABS-KEY (immunoglobulin AND a) OR TITLE-ABS-KEY (iga) OR TITLE-ABS-KEY (iga AND antibody) OR TITLE-ABS-KEY (antibody, AND iga) OR TITLE-ABS-KEY (iga1) OR TITLE-ABS-KEY (iga2))) AND ((TITLE-ABS-KEY (anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (angst) OR TITLE-ABS-KEY (nervousness) OR TITLE-ABS-KEY (hypervigilance) OR TITLE-ABS-KEY (anxiousness) OR TITLE-ABS-KEY (social AND anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (anxieties, AND social) OR TITLE-ABS-KEY (anxiety, AND social) OR TITLE-ABS-KEY (social AND anxieties)

OR TITLE-ABS-KEY (anxiety AND disorders) OR TITLE-ABS-KEY (anxiety
 AND disorder) OR TITLE-ABS-KEY (disorder, AND anxiety) OR TITLE-
 ABS-KEY (disorders, AND anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (neuroses, AND
 anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (anxiety AND neuroses) OR TITLE-ABS-KEY (
 anxiety AND states, AND neurotic) OR TITLE-ABS-KEY (anxiety AND state,
 AND neurotic) OR TITLE-ABS-KEY (neurotic AND anxiety AND state) OR
 TITLE-ABS-KEY (neurotic AND anxiety AND states) OR TITLE-ABS-KEY (
 state, AND neurotic AND anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (states, AND neurotic
 AND anxiety) OR TITLE-ABS-KEY (depression) OR TITLE-ABS-KEY (
 depressions) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND symptoms) OR TITLE-
 ABS-KEY (depressive AND symptom) OR TITLE-ABS-KEY (symptom, AND
 depressive) OR TITLE-ABS-KEY (symptoms, AND depressive) OR TITLE-
 ABS-KEY (emotional AND depression) OR TITLE-ABS-KEY (depression, AND
 emotional) OR TITLE-ABS-KEY (depressions, AND emotional) OR TITLE-
 ABS-KEY (emotional AND depressions) OR TITLE-ABS-KEY (depressive
 AND disorder) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND disorders) OR TITLE-
 ABS-KEY (disorder, AND depressive) OR TITLE-ABS-KEY (disorders, AND
 depressive) OR TITLE-ABS-KEY (neurosis, AND depressive) OR TITLE-ABS-
 KEY (depressive AND neuroses) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND
 neurosis) OR TITLE-ABS-KEY (neuroses, AND depressive) OR TITLE-ABS-
 KEY (depression, AND endogenous) OR TITLE-ABS-KEY (depressions, AND
 endogenous) OR TITLE-ABS-KEY (endogenous AND depression) OR TITLE-
 ABS-KEY (endogenous AND depressions) OR TITLE-ABS-KEY (depressive
 AND syndrome) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND syndromes) OR
 TITLE-ABS-KEY (syndrome, AND depressive) OR TITLE-ABS-KEY (
 syndromes, AND depressive) OR TITLE-ABS-KEY (depression, AND neurotic)
 OR TITLE-ABS-KEY (depressions, AND neurotic) OR TITLE-ABS-KEY (
 neurotic AND depression) OR TITLE-ABS-KEY (neurotic AND depressions)
 OR TITLE-ABS-KEY (melancholia) OR TITLE-ABS-KEY (melancholias) OR
 TITLE-ABS-KEY (unipolar AND depression) OR TITLE-ABS-KEY (depression,
 AND unipolar) OR TITLE-ABS-KEY (depressions, AND unipolar) OR TITLE-
 ABS-KEY (unipolar AND depressions) OR TITLE-ABS-KEY (stress, AND
 psychological) OR TITLE-ABS-KEY (psychological AND stresses) OR TITLE-

ABS-KEY (stresses, AND psychological) OR TITLE-ABS-KEY (life AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (life AND stresses) OR TITLE-ABS-KEY (stress, AND life) OR TITLE-ABS-KEY (stresses, AND life) OR TITLE-ABS-KEY (stress, AND psychologic) OR TITLE-ABS-KEY (psychologic AND stress) OR TITLE-ABS-KEY (stressor, AND psychological) OR TITLE-ABS-KEY (psychological AND stressor) OR TITLE-ABS-KEY (psychological AND stressors) OR TITLE-ABS-KEY (stressors, AND psychological) OR TITLE-ABS-KEY (psychological AND stress)) AND ((TITLE-ABS-KEY (lichen AND planus, AND oral) OR TITLE-ABS-KEY (oral AND lichen AND planus)))

BVS (n =16)

((adult) OR (Adults) OR (Young) OR (Adult) OR (Adult, Young) OR (Adults, Young) OR (Young Adults) OR (Aged) OR (Elderly) OR (Middle Aged) OR (Middle Age))) AND (((Biomarkers) OR (Marker, Biological) OR (Biological Marker) OR (Biologic Marker) OR (Marker, Biologic) OR (Biological Markers) OR (Biologic Markers) OR (Markers, Biologic) OR (Biomarker) OR (Markers, Biological) OR (Markers, Immunologic) OR (Immune Markers) OR (Markers, Immune) OR (Marker, Immunologic) OR (Immunologic Markers) OR (Immune Marker) OR (Marker, Immune) OR (Immunologic Marker) OR (Serum Markers) OR (Markers, Serum) OR (Marker, Serum) OR (Serum Marker) OR (Surrogate Endpoints) OR (Endpoints, Surrogate) OR (Surrogate End Point) OR (End Point, Surrogate) OR (Surrogate End Points) OR (End Points, Surrogate) OR (Surrogate Endpoint) OR (Endpoint, Surrogate) OR (Markers, Clinical) OR (Clinical Markers) OR (Clinical Marker) OR (Marker, Clinical) OR (Viral Markers) OR (Markers, Viral) OR (Viral Marker) OR (Marker, Viral) OR (Biochemical Marker) OR (Markers, Biochemical) OR (Marker, Biochemical) OR (Biochemical Markers) OR (Markers, Laboratory) OR (Laboratory Markers) OR (Laboratory Marker) OR (Marker, Laboratory) OR (Surrogate Markers) OR (Markers, Surrogate) OR (Marker, Surrogate) OR (Surrogate Marker) OR (Hydrocortisone) OR (Cortisol) OR (Hydrocortisone, 9 beta,10 alpha,11 alpha-Isomer) OR (Hydrocortisone, 11 alpha-Isomer) OR (11-Epicortisol) OR (11 Epicortisol) OR (Epicortisol) OR (Cortril) OR (alpha-Amylases) OR (alpha Amylases) OR (alpha-Amylase) OR (alpha Amylase) OR (Taka-Amylase A) OR (Taka Amylase A) OR (TakaAmylase A) OR (Alpha-Amylase Bayer) OR (Alpha Amylase Bayer) OR (AlphaAmylase Bayer) OR (Maxilase) OR (Salivary

alpha-Amylases) OR (Salivary alpha Amylases) OR (alpha-Amylases, Salivary) OR
 (Salivary alpha-Amylase) OR (Salivary alpha Amylase) OR (alpha-Amylase, Salivary
) OR (Immunoglobulin A) OR (IgA) OR (IgA Antibody) OR (Antibody, IgA) OR
 (IgA1) OR (IgA2))) AND (((Anxiety) OR (Angst) OR (Nervousness) OR
 (Hypervigilance) OR (Anxiousness) OR (Social Anxiety) OR (Anxieties, Social) OR
 (Anxiety, Social) OR (Social Anxieties) OR (Anxiety Disorders) OR (Anxiety
 Disorder) OR (Disorder, Anxiety) OR (Disorders, Anxiety) OR (Neuroses, Anxiety)
 OR (Anxiety Neuroses) OR (Anxiety States, Neurotic) OR (Anxiety State, Neurotic)
 OR (Neurotic Anxiety State) OR (Neurotic Anxiety States) OR (State, Neurotic
 Anxiety) OR (States, Neurotic Anxiety) OR (Depression) OR (Depressions) OR
 (Depressive Symptoms) OR (Depressive Symptom) OR (Symptom, Depressive) OR
 (Symptoms, Depressive) OR (Emotional Depression) OR (Depression, Emotional)
 OR (Depressions, Emotional) OR (Emotional Depressions) OR (Depressive Disorder
) OR (Depressive Disorders) OR (Disorder, Depressive) OR (Disorders, Depressive)
 OR (Neurosis, Depressive) OR (Depressive Neuroses) OR (Depressive Neurosis) OR
 (Neuroses, Depressive) OR (Depression, Endogenous) OR (Depressions, Endogenous
) OR (Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Depressive
 Syndrome) OR (Depressive Syndromes) OR (Syndrome, Depressive) OR
 (Syndromes, Depressive) OR (Depression, Neurotic) OR (Depressions, Neurotic) OR
 (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR (Melancholia) OR
 (Melancholias) OR (Unipolar Depression) OR (Depression, Unipolar) OR
 (Depressions, Unipolar) OR (Unipolar Depressions) OR (Stress, Psychological) OR
 (Psychological Stresses) OR (Stresses, Psychological) OR (Life Stress) OR (Life
 Stresses) OR (Stress, Life) OR (Stresses, Life) OR (Stress, Psychologic) OR
 (Psychologic Stress) OR (Stressor, Psychological) OR (Psychological Stressor) OR
 (Psychological Stressors) OR (Stressors, Psychological) OR (Psychological Stress)))
 AND (((lichen planus, oral) OR (oral lichen planus)))

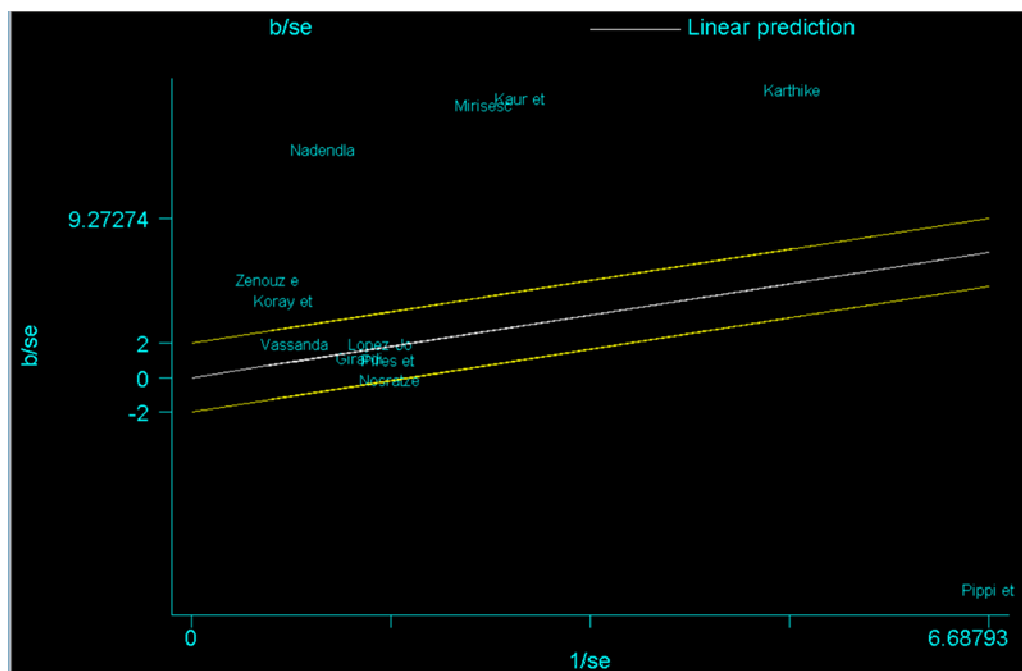
Suplementar, Quadro 2. Avaliação da qualidade de estudos de caso-controle de acordo com NEWCASTLE - OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade para estudo de caso-controle.

Autor, Ano	Seleção				Comparabilidade	Resultados			Total
	A definição do caso está adequada?	Representatividade dos casos	Seleção dos controles	Definição dos controles	Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.	Determinação da exposição	Mesmo método de determinação para casos e controles	Taxa de não resposta	
Pires et al. (2020)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Karthikeyan; Aswath (2016)	*			*		*	*	*	5/9
Kaur et al. (2015)	*		*	*		*	*	*	6/9
Mirisceu et al. (2015)				*		*	*	*	4/9
Nadendla et al. (2014)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Nosratzahi et al. (2014)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Pippi et al. (2014)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Zenouz et al. (2014)	*		*	*		*	*	*	7/9
Girardi et al. (2011)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Shah et al. (2009)	*			*	*	*	*	*	6/9
Koray et al. (2003)	*		*	*	*	*	*	*	7/9
Rodstrom et al. (2001)	*		*	*	*	*	*	*	7/9

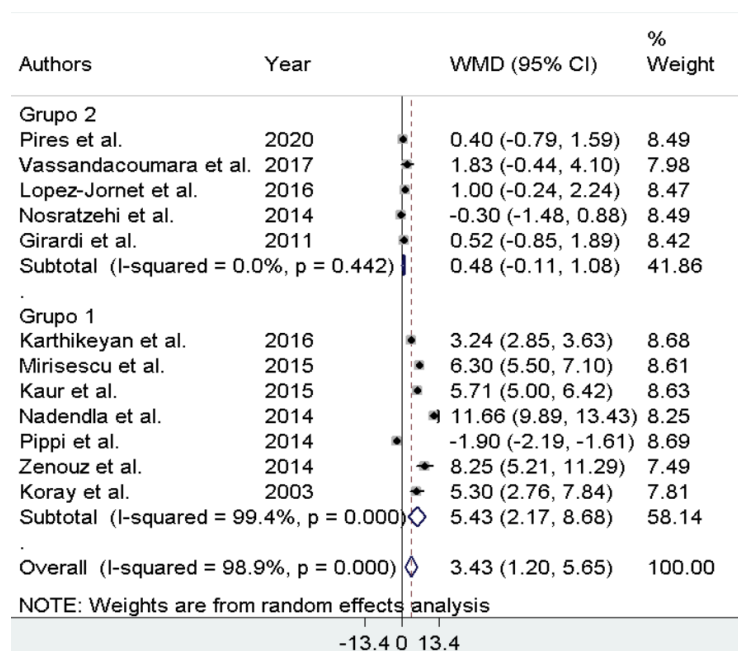
Suplementar, Quadro 3. Avaliação da qualidade de estudos transversais de acordo com NEWCASTLE - OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade para estudo transversal.

Autor, Ano	Seleção				Comparabilidade	Resultado		Total
	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Não respondentes	Definição da exposição (fator de risco)	Os participantes em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no desenho ou análise do estudo. Fatores de confusão são controlados.	Avaliação do desfecho	Teste estatístico	
Vassandacoumara et al. (2017)	*		*	* *		* *	*	7/8
<u>Lopez-Jornet</u> et al. (2016)	*		*	* *	*		*	6/8

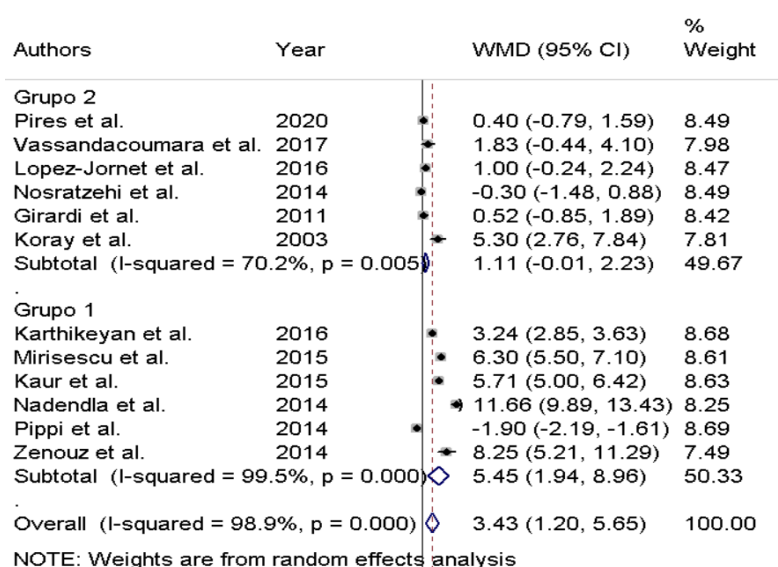
Suplementar, Figura 1. Heterogeneidade entre os estudos de acordo com o gráfico de Galbriht.



Suplementar, Figura 2. Análise de sensibilidade entre Grupo 1 (estudos considerados outliers) e Grupo 2 (estudos homogêneos).



Suplementar, Figura 3. Análise de sensibilidade adicionando o estudo de **KORAY et al., 2003** no Grupo 2 (estudos homogêneos).



Suplementar, Figura 4. Análise de sensibilidade adicionando estudo de ZENOUIZ et al., 2014 no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 82.1%, p = 0.000)		1.48 (0.02, 2.94)	49.34
Grupo 1			
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 99.5%, p = 0.000)		5.00 (1.53, 8.47)	50.66
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Figura 5. Análise de sensibilidade adicionando estudo de PIPPI et al., 2014 no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 90.6%, p = 0.000)		0.14 (-1.24, 1.52)	50.55
Grupo 1			
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 96.4%, p = 0.000)		6.62 (4.57, 8.66)	49.45
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Figura 6. Análise de sensibilidade adicionando estudo de NADENDLA et al., 2014 no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 96.5%, p = 0.000)		2.48 (-0.58, 5.54)	50.11
Grupo 1			
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 99.4%, p = 0.000)		4.38 (1.06, 7.71)	49.89
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Figura 7. Análise de sensibilidade adicionando estudo de **KAUR et al., 2015** no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 96.0%, p = 0.000)		1.54 (-0.89, 3.98)	50.49
Grupo 1			
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 99.4%, p = 0.000)		5.38 (1.83, 8.93)	49.51
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Figura 8. Análise de sensibilidade adicionando estudo de **MIRISESCU et al., 2015** no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 96.3%, p = 0.000)		1.64 (-0.94, 4.22)	50.46
Grupo 1			
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 99.4%, p = 0.000)		5.27 (1.80, 8.75)	49.54
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Figura 9. Análise de sensibilidade adicionando estudo de **KARTHIKEYAN et al., 2016** no Grupo 2 (estudos homogêneos).

Authors	Year	WMD (95% CI)	% Weight
Grupo 2			
Pires et al.	2020	0.40 (-0.79, 1.59)	8.49
Vassandacoumara et al.	2017	1.83 (-0.44, 4.10)	7.98
Lopez-Jornet et al.	2016	1.00 (-0.24, 2.24)	8.47
Karthikeyan et al.	2016	3.24 (2.85, 3.63)	8.68
Nosratzahi et al.	2014	-0.30 (-1.48, 0.88)	8.49
Girardi et al.	2011	0.52 (-0.85, 1.89)	8.42
Subtotal (I-squared = 91.9%, p = 0.000)		1.13 (-0.40, 2.66)	50.54
Grupo 1			
Miriscu et al.	2015	6.30 (5.50, 7.10)	8.61
Kaur et al.	2015	5.71 (5.00, 6.42)	8.63
Nadendla et al.	2014	11.66 (9.89, 13.43)	8.25
Pippi et al.	2014	-1.90 (-2.19, -1.61)	8.69
Zenouz et al.	2014	8.25 (5.21, 11.29)	7.49
Koray et al.	2003	5.30 (2.76, 7.84)	7.81
Subtotal (I-squared = 99.4%, p = 0.000)		5.84 (1.21, 10.47)	49.46
Overall (I-squared = 98.9%, p = 0.000)		3.43 (1.20, 5.65)	100.00

NOTE: Weights are from random effects analysis

Suplementar, Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência usando sistema GRADE.

Certainty assessment						
Nº de participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Nível da evidência
12	Não é sério	Não é sério	Sério	Não é sério	Altamente sério	⊕○○○ Muito baixa

SUBPROJETO 02

ARTIGO: Perfil clinico-epidemiológico do líquen plano oral em uma população do Nordeste do Brasil.

Artigo publicado no periódico *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*

Investigação Original

Perfil clínico-epidemiológico do Líquen Plano Oral em uma população do Nordeste do Brasil



Alessandra Laís Pinho Valente Pires*, Juliana Araújo da Silva Simoura, Adriana Santos Sena, Lísia Daltro Borges Alves, Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati, Valéria Souza Freitas

Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 16 de abril de 2020
Aceite a 8 de novembro de 2020
On-line a 3 de dezembro de 2020

Palavras-chave:

Doenças da boca
Epidemiologia
Líquen plano oral

R E S U M O

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos com líquen plano bucal, atendidos em um Centro de Referência de Lesões Bucais do Nordeste de Brasil, no período de 2005 a 2020.

Métodos: Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo de série de casos, realizado com dados secundários dos indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano bucal. As informações sobre as variáveis sociodemográficas, condições sistêmicas e de saúde, estilo de vida e dados clínicos referentes à lesão foram coletadas dos prontuários. Os dados foram analisados de forma descritiva e foi realizado o Teste Exato de Fisher.

Resultados: Foram diagnosticados 47 indivíduos com líquen plano bucal. A média de idade foi de 49,51(±14,61) anos; 70,20% eram mulheres; 76,60% eram negros/pardos e 38,30% apresentavam escolaridade até o ensino fundamental; 51,10% apresentavam companheiro(a) e 59,60% não apresentaram doença sistêmica. Com relação ao estilo de vida, 44,70% eram alcoólicos e 27,70% fumadores. Os aspetos clínicos da lesão demonstram que a forma reticular acometeu 80,90% dos casos e a mucosa jugal foi o sítio de maior envolvimento (66,00%). Não houve associação estatisticamente significativa entre apresentação clínica e género ($p=0,34$), além da localização anatômica ($p=1,0$).

Conclusões: O perfil epidemiológico dos indivíduos diagnosticados com líquen plano bucal no referido centro consistiu em sua maioria de mulheres, com idade superior a 40 anos, de cor preta ou parda, escolaridade no ensino fundamental, não sendo fumadores nem consumindo bebidas alcoólicas. Clinicamente, a forma reticular foi a predominante e com localização em mucosa jugal. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(4):xxx-xxx)

© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Publicado por SPEDMD. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor correspondente.

Correio eletrónico: lecavalent@hotmail.com (Alessandra Laís Pinho Valente Pires).

<http://doi.org/10.24873/j.rpemd.2020.11.720>

1646-2890/© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária. Published by SPEDMD.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Clinical and epidemiological profile of oral lichen planus in a Northeastern population of Brazil

A B S T R A C T

Keywords:

Mouth diseases
Epidemiology
Oral lichen planus

Objective: To describe the clinical-epidemiological profile of individuals with oral lichen planus diagnosed at a Reference Center for Oral Injuries in Northeastern Brazil from 2005 to 2020.

Methods: This descriptive, retrospective case series study was conducted with secondary data from individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus. Information about the patients' socio-demographic profile, systemic and health conditions, lifestyle, and clinical data regarding the injury was collected from medical records. The data were analyzed descriptively, and the Fisher's exact test was performed.

Results: Oral lichen planus had been diagnosed in 47 individuals. Their socio-demographic characteristics were as follows: mean age of 49.51 years (± 14.61), 70.20% were women, 76.60% were of black ethnicity, 38.30% had an elementary school level, 51.10% had a partner, and 59.60% did not have a systemic disease. Regarding lifestyle, 44.70% were alcohol-addicted and 27.70% smokers. The lesions' clinical aspects demonstrated that the reticular form affected 80.90% of the cases and the buccal mucosa was the most involved site (66.00%). There was no statistically significant association between clinical aspects and gender ($p=0.34$), other than the anatomical location ($p=1.0$).

Conclusions: The epidemiological profile of individuals diagnosed with oral lichen planus in the mentioned center consisted mostly of women older than 40 years of black ethnicity, with an elementary school level, who were not smokers or alcohol-addicted. Clinically, the reticular form and the buccal mucosa location were predominant. (Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac. 2020;61(4):xxx-xxx)

© 2020 Sociedade Portuguesa de Estomatologia e Medicina Dentária.

Published by SPEMD. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

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

A etiologia do LPB ainda permanece controversa, embora o seu mecanismo de patogênese possa ser explicado pela interação entre linfócitos T citotóxicos e queratinócitos basais. Os linfócitos T CD8+ induzem a apoptose dos queratinócitos da camada basal através da liberação de citocinas, levando à destruição da membrana basal.^{2,6-9} Fatores ambientais, emocionais, genéticos ou sistêmicos têm sido investigados para o esclarecimento da etiologia desta lesão.^{7,10-13}

O LPB é classificado clinicamente nas formas reticular, erosiva, bolhosa, atrófica, papular e placa, com seu aspecto clínico geralmente polimórfico. Os dois tipos mais prevalentes são o reticular e o erosivo. Apesar do primeiro ser a forma clínica mais comum, acometendo, sobretudo, a mucosa jugal posterior, o tipo erosivo é mais significativo por as lesões estarem geralmente acompanhadas de sintomas que variam de desconforto leve à grave, podendo afetar a qualidade de vida dos indivíduos com a doença.¹² Normalmente, as lesões de LPB

estão localizadas bilateralmente em mucosa jugal posterior, entretanto, outros sítios podem ser afetados como a região de dorso de língua, mucosa labial ou gengiva.^{12,14}

O diagnóstico histopatológico do LPB deve incluir a presença de uma zona bem definida, tipo banda, de um infiltrado de células, especialmente de linfócitos, confinadas na parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de degeneração ou liquefação da camada basal e ausência de displasia epitelial.^{6,12,15}

A Organização Mundial de Saúde classifica o LPB como uma desordem potencialmente maligna que pode evoluir para o câncer oral,^{8,15} sendo, importante o acompanhamento dos indivíduos diagnosticados com esta lesão a longo prazo, mantendo-os sob estreita vigilância.

O conhecimento do perfil clínico e epidemiológico do LPB facilita o entendimento da distribuição da doença, conforme as características próprias do ambiente onde está sendo analisada.¹⁶ Deste modo, objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico dos casos de LPB do município de Feira de Santana e da microrregião que foram diagnosticados no Centro de Referência de Lesões Bucais (CRLB) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), no período de 2005 a 2020.

Material e métodos

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo de série de casos, baseado em dados secundários dos registros de prontuário.

rios dos indivíduos atendidos do CRLB-UEFS, Brasil, entre os anos 2005 e 2020. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana.

Os registros do laboratório de Histopatologia da instituição foram revisados, a partir dos quais foram identificados os casos com diagnóstico histopatológico de LPB. A partir de então, foi realizada a coleta dos dados contidos nos prontuários, com auxílio de uma ficha específica padronizada. Foram coletadas informações sobre as variáveis sociodemográficas (idade, gênero, raça/cor, escolaridade, renda, situação de trabalho e situação conjugal); condições sistêmicas; estilo de vida (hábito tabágico e alcoólico) e dados clínicos referentes à lesão (apresentação clínica e localização anatômica).

A variável raça/cor da pele (branca, preta, amarela, parda, indígena ou sem declaração) foi descrita de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).¹⁷ Quanto à escolaridade, os indivíduos foram classificados: analfabetos; com ensino fundamental incompleto/completo; ensino médio incompleto/completo ou ensino superior incompleto/completo. A variável situação conjugal foi categorizada em: indivíduos com companheiro(a) (casados/união estável) e sem companheiro(a) (solteiros/divorciados/viúvos). As formas clínicas do LPB (reticular e em placa) foram categorizadas em lesões brancas e as formas (atróficas e erosivas), em lesões vermelhas.

Os dados obtidos inicialmente foram analisados de forma descritiva. Em seguida, foi realizado o Teste Exato de Fisher para avaliar a associação entre a variável forma clínica com as variáveis gênero e localização anatômica. O nível de significância utilizado foi de 5%, em que $p \leq 0,05$ é considerado significativo. A análise foi realizada com o auxílio do programa estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Foram diagnosticados 47 casos de LPB através do exame clínico-histopatológico. A média de idade foi de 49,51($\pm 14,61$) anos, com maior número de casos na faixa etária de 40-60 anos (44,20%).

A maioria dos indivíduos era do gênero feminino (70,20%), da raça/cor parda e preta (76,6%), apresentava companheiro(a) (51,10%) e escolaridade no ensino fundamental (38,30%). A análise da situação de trabalho demonstrou que 87,20% dos investigados eram ocupacionalmente ativos e apresentavam renda familiar entre um e três salários mínimos (72,30%). Cerca de 40% apresentavam doença sistêmica, 27,70% eram fumadores e 44,70%, alcoólicos (Tabela 1).

As formas clínicas mais frequentes foram a reticular e a erosiva, representando, respectivamente, 80,90% e 10,60% dos casos (Tabela 2). As lesões brancas acometeram a mucosa jugal com maior frequência (57,40%) e, alguns indivíduos (14,90%) apresentaram lesões em mais de um sítio anatômico (Figura 1).

Não houve associação estatisticamente significativa entre apresentação clínica e gênero ($p=0,34$), além da localização anatômica ($p=1,0$) (Tabela 3).

Tabela 1. Características sociodemográficas, condições sistêmicas e estilo de vida dos indivíduos com LPB diagnosticados no CRLB-UEFS, 2005-2020 (n=47).

Variáveis	n	%
Idade		
20-40 anos	14	28,80
40-60 anos	21	44,70
60-80 anos	12	25,50
Gênero		
Feminino	33	70,20
Masculino	14	29,80
Raça/cor		
Parda	18	38,30
Preta	18	38,30
Branca	10	21,30
Amarelo	01	2,10
Situação conjugal		
Com companheiro	24	51,10
Sem companheiro	23	48,90
Nível de escolaridade		
Analfabeto	07	14,90
Ensino fundamental	18	38,30
Ensino médio	19	40,40
Ensino superior	03	6,04
Situação de trabalho		
Não	06	12,80
Sim	41	87,20
Renda		
≤ de 1 salário	10	21,30
Entre 1 e 3 salários	34	72,30
≥ 3 salários	03	6,40
Doença Sistêmica		
Não	28	59,60
Sim	19	40,40
Hipertensão arterial	10	52,63
Diabetes	04	21,05
Hipertensão e diabetes	04	21,05
Outros	01	5,27
Hábito tabágico		
Não	13	27,70
Sim		
Hábito alcoólico^a		
Não	25	53,20
Sim	21	44,70

^a 1 caso sem informação.

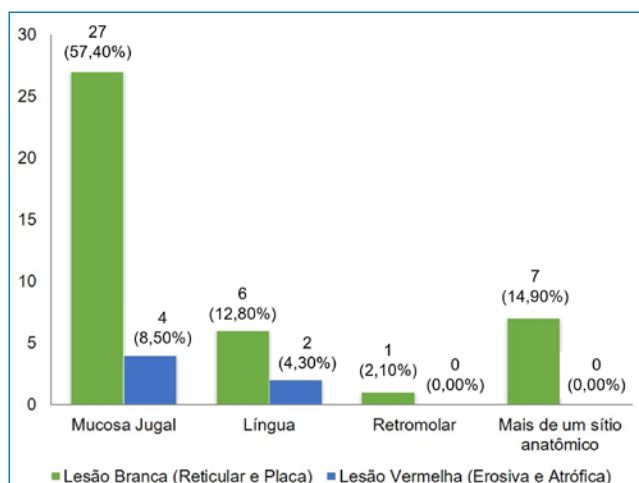
Tabela 2. Apresentação clínica e localização anatômica das lesões de LPB diagnosticadas no CRLB-UEFS, 2005-2020 (n= 47).

Variáveis	n	%
Apresentação clínica		
Reticular	38	80,90
Erosivo	05	10,60
Placa	03	6,40
Atrófico	01	2,10
Localização anatômica		
Mucosa jugal	31	66,60
Língua	08	17,00
Região retromolar	01	2,10
Mais de um sítio	07	17,90

Tabela 3. Distribuição das variáveis referentes à associação entre a apresentação clínica, gênero e localização anatômica das lesões de LPB diagnosticadas no CRLB-UEFS, 2005-2020 (n= 47).

Apresentação clínica	Gênero*				Localização**			
	Feminino		Masculino		Mucosa Jugal		Outros	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Lesão Branca	30	63,80	11	23,40	27	57,40	14	29,80
Lesão Vermelha	03	6,40	03	6,40	04	8,50	02	4,30

* Teste Exato de Fisher (p=0,34); ** Teste Exato de Fisher (p=1,0).

**Figura 1. Apresentação clínica e localização anatômica das lesões de LPB diagnosticadas no CRLB-UEFS, 2005-2020 (n= 47).**

Discussão

O LPB acomete com mais frequência indivíduos do gênero feminino^{14,18-20} entre a quarta e a sexta décadas de vida,^(7,19,20) estando os nossos achados de acordo com a literatura. Com relação à variável raça/cor, a maioria (78,90%) dos indivíduos com LPB referenciou ser pretos ou pardos, o que contrapõe os resultados de alguns autores que observaram uma maior predominância da doença em brancos.^{7,14} Esta discordância pode ser justificada pela miscigenação da população da região da Bahia, com maior presença de indivíduos pardos e pretos.

Neste estudo, o maior percentual de indivíduos acometidos apresentava escolaridade no nível fundamental e eram ocupacionalmente ativos, com uma renda familiar entre 1 e 3 salários mínimo. Escolaridade e situação ocupacional não têm sido reportadas como fatores que compõem a possível rede de causalidade do LPB. Entretanto, tais variáveis têm sido apontadas como contribuintes importantes para a exacerbação da ansiedade, depressão e estresse, como reportado por alguns autores.^{21,22} fatores estes relacionados ao LPB em alguns estudos.^{1,23}

Com relação ao estilo de vida, a maioria dos pacientes deste estudo não possuíam hábitos tabágicos (72,3%) e alcoólicos (55,3%), resultados semelhantes aos encontrados por outros autores.²⁴ Os resultados do estudo retrospectivo realizado por

Fang et al.,²⁵ envolvendo uma série histórica de 55 anos, indicaram um baixo risco de transformação maligna do LPB. Entretanto, indivíduos idosos, com a forma erosiva da doença e hábitos tabágicos e alcoólicos, eram os mais vulneráveis a esta transformação.

No presente estudo, 40,40% dos indivíduos relataram ter alguma doença sistêmica, tais como hipertensão arterial e diabetes mellitus. De acordo com os resultados encontrados por Vilanova et al.⁷ em um estudo envolvendo 52 casos de LPB, a gastrite foi a doença mais frequente na amostra estudada, correspondendo a 17,30% dos casos investigados, seguida da hipertensão (15,38%) e diabetes mellitus (3,84%). A prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em indivíduos com LPB têm sido observada em alguns estudos, porém a influência que estas alterações sistêmicas exercem na etiologia e no curso clínico da doença ainda não foi esclarecida.²⁵

Alguns indivíduos podem experimentar reações ou lesões liquenóides orais (LLO) que são, clínica e/ou microscopicamente, semelhantes ao LPB. Estas são assim chamadas pois as causas mais comuns destas reações são drogas e contato com materiais restauradores.²⁶ Os medicamentos mais comumente associados a esse tipo de lesão são os anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais, anti-inflamatórios não-esteróides, antiartríticos, drogas psicoativas, antiparasitários e antimicrobianos.^{23,27} O material dentário mais frequentemente envolvido com as LLO é o amálgama, devido ao alto teor de mercúrio presente em sua composição.^{28,29} Clinicamente, diferem do LPB por serem geralmente unilaterais,²⁷ aparecerem em sítios considerados infrequentes para o LPB, como o palato, e pelo fato de estarem localizadas próximas ao agente causal, quando se tratar de reação alérgica por contato.^{1,29}

Portanto, o diagnóstico do LPB deve ser estabelecido com base na história da doença, nas características clínicas e no exame histopatológico, podendo ser realizada imunofluorescência para os casos não conclusivos. A presença de lesões orais típicas e de lesões de pele, muitas vezes, pode ser suficiente para determinar o diagnóstico clínico de LPB.¹ No entanto, a realização de biópsia é necessária para diferenciar os casos da doença de outras lesões orais brancas ou ulcerativas crônicas, incluindo queratoses reativas, candidose crônica hiperplásica, displasia epitelial e lúpus eritematoso discóide, além de excluir a presença de displasias ou indícios de malignidade.^{2,11}

A forma clínica da doença mais observada foi a reticular, por vezes envolvendo mais de um sítio anatômico, estando este achado de acordo com outros estudos.^{3,12-14,18} Na maioria dos casos esta forma clínica não provoca sintomas e se apresenta

geralmente de forma bilateral em região posterior de mucosa jugal sob a forma de um rendilhado de estrias brancas que se entrecruzam, conhecidas como estrias de Wickham. No entanto, esses achados contrapõem os de Bermejo-Fenoll et al.³⁰ e Gümrü,²⁴ que encontraram uma predominância da forma erosiva, a segunda mais frequente do nosso estudo. Barbosa et al.²³ acreditam que devido as lesões erosivas serem sintomáticas, há uma maior procura dos indivíduos com esta forma clínica aos serviços de saúde para o controle dos sintomas.

Com relação à localização da lesão, a mucosa jugal foi a mais acometida (66,60%) corroborando com os dados da literatura.^{7,14,18-20,26} De acordo com alguns autores, esta localização anatômica é a de maior frequência para o LPB reticular.^{7,18} Para Souza & Rosa¹⁹ a predileção por essa região é devido a influência do grau de ceratinização e espessura epitelial tornando a lesão mais visível clinicamente em comparação a outras regiões da mucosa oral.

No presente estudo, não houve diferença entre a apresentação clínica e a variável gênero e, tampouco com a localização anatômica. De maneira similar, Budimir et al.¹⁸ analisaram retrospectivamente 563 pacientes, sendo estes, maioritariamente mulheres (73,50%), acometidas principalmente pelo LPB reticular (64,80%) em mucosa jugal (82,40%), entretanto, não encontrou diferença estatística significativa ao comparar o gênero com essas duas variáveis.

Apesar dos diversos estudos a respeito do LPB, sua etiologia segue desconhecida e patogênese incerta.^{9,31} Desta forma, o manejo do LPB é considerado um desafio,⁹ e objetiva, sobretudo, a redução da inflamação e consequente alívio dos sintomas.³² Dentre as terapias tópicas já propostas estão os corticosteróides, inibidores da calcineurina, ciclosporina, retinóides e rapamicina; e as sistêmicas envolvem o uso de corticosteróides, imunomoduladores, antimicrobianos, retinóides, mesalamina, curcuminóides e agentes biológicos.^{33,34} Nesse contexto, com os avanços na biologia molecular, o uso de agentes biológicos vem crescendo e com resultados promissores, entretanto, estudos mais robustos são necessários.³³

Por se tratar de um estudo descritivo, as variáveis analisadas não permitem inferir causalidade. Entretanto, os resultados do presente estudo reiteram a importância de analisar a história da doença, suas características clínicas e histopatológicas para o diagnóstico conclusivo do LPB. Ademais, contribuem para um melhor entendimento do perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos, auxiliando os profissionais do CRLB-UEFS e de outros Serviços no desenvolvimento de estratégias e ações destinadas ao diagnóstico e tratamento desta lesão. Entretanto, para um melhor esclarecimento dos fatores etiológicos relacionados ao LPB novos estudos longitudinais devem ser realizados.

Conclusões

A maioria dos indivíduos com LPB diagnosticados no CRLB era mulher, com idade superior a 40 anos, de cor preta ou pará, escolaridade no ensino fundamental e ocupacionalmente ativos, não sendo fumadores nem consumindo bebidas alcoólicas. Clinicamente, a forma reticular foi a predominante e com localização em mucosa jugal.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos da comissão de investigação clínica e ética relevante e de acordo com os do Código de Ética da Associação Médica Mundial (Declaração de Helsínquia).

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca do acesso aos dados de pacientes e sua publicação.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência está na posse deste documento.

Fontes de financiamento

Projeto financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo n.º 459672/2014-2.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. De Sousa FACG, Paradella TC, Brandão AAH, Rosa LEB. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: Dificuldades diagnósticas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75:716-20.
2. Nico MMS, Fernandes JD, Lourenço SV. Oral lichen planus. *An Bras Dermatol.* 2011;86:633-43.
3. Dorta RG, de Souza JB, Oliveira DT. Gingival erosive lichen planus: case report. *Braz Dent J.* 2001;12:63-6.
4. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:100-8.
5. Fraga HF, Cerqueira N de S, Ribeiro LSF, Souza SE, Paraguassú GM, Pinto Filho JM, et al. The importance of diagnostic of oral lichen planus. *J Heal Sci Inst.* 2011;29:27-30.
6. 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.
7. Vilanova LSR, Danielli J, Pedroso L, Silva MAGS. Perfil Epidemiológico de Portadores de Líquen Plano Oral Atendidos no Centro Goiano de Doenças da Boca (CGDB)- 12 Anos de Experiência. *Rev Odontológica Bras Cent.* 2012;21:526-9.
8. Colônia A, Vélez LF. Líquen Plano Oral. *RevCES Odont.* 2011;24:71-8.
9. Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. *Oral Dis.* 2018;24:172-3.
10. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and mucosal lichen planus: a comprehensive review of clinical subtypes, risk factors, diagnosis, and prognosis. *Sci World J.* 2014;2014:1-22.
11. Eisen D, Carrozzo M, Sebastian J-VB, Thongprasom K. Number V. Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis.* 2005;11:338-49.
12. Canto AM do, Muller H, Freitas RR de, Santos PS da S. Líquen plano oral (LPO): Diagnóstico clínico e complementar. *An Bras Dermatol.* 2010;85:669-75.

13. Gheorghe C, Mihai L, Parlatescu I, Tovar S. Association of oral lichen planus with chronic C hepatitis. Review of the data in literature. *Maedica (Buchar)*. 2014;9:98-103.
14. Filiu MM, Pereira GAE, Heredia EG, Montoya LTM, Portuondo ALJ. Manifestaciones bucales del liquen plano. *MEDISAN*. 2013;17:8023-30.
15. Villa A, Gohel A. Oral potentially malignant disorders in a large dental population. *J Appl Oral Sci*. 2014;22:473-6.
16. Knies G, Stramandinoli RT, Ávila LF de C, Izidoro ACA dos S. Frequência das lesões bucais diagnosticadas no Centro de Especialidades Odontológicas de Tubarão (SC). *RSBO*. 2011;8:13-8.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Características Étnico-raciais da População um estudo das categorias de classificação de cor ou raça. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE; 2011.
18. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučičević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus – retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19:e255-60.
19. Souza FAGG de, Rosa LEB. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP. *Cienc Odontol Bras*. 2005;8:96-100.
20. Mostafa B, Ahmed E. Prevalence of oral lichen planus among a sample of the Egyptian population. *J Clin Exp Dent*. 2015;7:e7-12.
21. Pokupec JSG, Gruden V, Gruden Jr. V. Lichen ruber planus as a psychiatric problem. *Psychiatr Danub*. 2009;21:514-6.
22. Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56:864-8.
23. Barbosa NG, Silveira ÉJD, Lima EN de A, Oliveira PT, Soares MSM, de Medeiros AMC. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *Int J Dermatol*. 2015;54:e1-6.
24. Gumru B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2013;18:e427-32.
25. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int*. 2009;40:235-42.
26. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: Causes, diagnosis and management. *Aust Dent J*. 2002;47:290-7.
27. Rice PJ, Hamburger J. Oral Lichenoid Drug Eruptions: Their Recognition and Management. *Dent Updat*. 2002;29:442-7.
28. Bratel J, Hakeberg M, Jontell M. Effect of replacement of dental amalgam on oral lichenoid reactions. *J Dent*. 1996;24:41-5.
29. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:291-9.
30. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:491-6.
31. Mutafchieva MZ, Draganova-Filipova MN, Zagorchev PI, Tomov GT. Oral Lichen Planus – Known and Unknown: a Review. *Folia Med (Plovdiv)*. 2018;60:528-35.
32. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018;117:756-65.
33. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*. 2016;34:495-504.
34. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308:539-51.

SUBPROJETO 03

ARTIGO: Relationship of psychological salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case- control study.

Artigo publicado no periódico *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*

Relação entre fatores psicológicos com fluxo salivar e níveis de cortisol em indivíduos com líquen plano oral: Um estudo caso-controle

Alessandra Laís Pinho Valente Pires^{a*}, Juliana Araujo da Silva Simoura^a, Joana Dourado Martins Cerqueira^a, Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati^b, Franco Arsati^b, Jean Nunes dos Santos^c, Valéria Souza Freitas^a

^a Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^b Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^c Departamento de Propedêutica e Clínica Integrada, Universidade Federal da Bahia, Bahia, Brasil

Autor correspondente: Alessandra Laís Pinho Valente Pires. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s/n. Bairro Novo Horizonte, Feira de Santana, Bahia, Brazil. Zip Code: 44036-900. Tel.: (+55) 75 3161-8096. E-mail: lecavalent@hotmail.com

Agradecimento: Esse trabalho foi financiado pelo CNPq - National Council for Scientific and Technological Development [Número 459672/2014-2]; FAPESB - Bahia State Research Support Foundation [Número JCB0054/2016]; e CAPES - Coordination for Improvement of Higher Education Personnel [Código 001].

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre fatores psicológicos e taxa de fluxo salivar e níveis de cortisol em indivíduos com líquen plano oral.

Desenho do estudo: Um estudo caso-controle de 21 indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano oral e 21 indivíduos sem a doença (controles), pareados por sexo e idade. Os inventários de ansiedade e depressão de Beck e Escala de Estresse Percebido foram administrados, e a taxa de fluxo salivar e o padrão de secreção de cortisol salivar foram determinados. Os dados foram analisados estatisticamente usando Mann-Whitney U, McNemar's χ^2 e testes t de Student e o coeficiente de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados: Indivíduos com líquen plano oral apresentaram maiores escores de ansiedade ($P = 0,001$), depressão ($P = 0,005$) e estresse percebido ($P = 0,026$), mas nenhuma associação foi encontrada entre a doença e taxa de fluxo salivar ($P = 0,29$) ou com o padrão de secreção do cortisol salivar (ao acordar: $P = 0,98$; 30 min pós-despertar: $P = 0,95$; ao deitar: $P = 0,97$).

Conclusão: Foi observada uma associação entre o líquen plano oral e os escores de ansiedade, depressão e estresse por meio de testes, mas não em relação à taxa de fluxo salivar e o padrão de secreção de cortisol salivar.

Palavras-chaves: Líquen Plano Oral; Ansiedade; Depressão; Estresse psicológico.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to analyze the relationship between psychological factors and salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus.

Study Design: A case-control study of 21 individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus and 21 individuals without the disease (controls), matched by sex and age, was performed. The Beck Anxiety and Depression Inventories and Perceived Stress Scale were administered, and the salivary flow rate and salivary cortisol secretion pattern were determined. Data were statistically analyzed using Mann-Whitney U, McNemar's χ^2 , and Student's t tests and the Spearman correlation coefficient. The significance level adopted was 5%.

Results: Individuals with oral lichen planus had higher anxiety ($P = .001$), depression ($P = .005$), and perceived stress ($P = .026$) scores, but no association was found between the disease and salivary flow rate ($P = .29$) or with the pattern of salivary cortisol secretion (at awakening: $P = .98$; 30 min post-awakening: $P = .95$; at bedtime: $P = .97$).

Conclusion: An association was observed between oral lichen planus and anxiety, depression, and stress scores through psychological tests but not in relation to salivary flow rate and the pattern of salivary cortisol secretion.

Keywords: Oral lichen planus; Anxiety; Depression; Psychological Stress.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral pode refletir o estado de saúde geral do indivíduo uma vez que muitas doenças sistêmicas, de ordem física ou psicológica, podem manifestar-se na boca (Chi *et al.*, 2010). Estudos na área de psiconeuroimunologia apontam a relação entre estressores psicológicos e o aparecimento e progressão de doenças crônicas (Mohamadi *et al.*, 2013).

O Líquen Plano Oral (LPO) é considerado uma doença crônica, imunomediada, com manifestação na cavidade oral (Do Canto *et al.*, 2010), de etiologia pouco esclarecida, em que fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse, parecem desempenhar importante função para o desenvolvimento e/ou progressão desta condição (Tawil, Sediki, & Hassan, 2009; Stojanovich, 2010;).

Alguns autores sugerem que indivíduos com LPO apresentam um maior nível de ansiedade, depressão e estresse (Manolache, Seceleanu-Petrescu, & Benea, 2008; Sandhu *et al.*, 2014), além de reportarem mais frequentemente o desenvolvimento ou exacerbação das lesões durante período de tensão emocional (Soto Araya *et al.*, 2004; Gavic *et al.*, 2014; Sandhu *et al.*, 2014). Em contrapartida, outros estudos apontam controvérsias quanto à relação entre LPB e fatores psicológicos (McCartan, 1995; Rödström, Jontell, Hakeberg, Berggren, & Lindstedt, 2001; Kotecha *et al.*, 2012; Girardi *et al.*, 2011).

Na tentativa de elucidar o papel dos fatores psicológicos na etiopatogenia do LPB, alguns autores investigaram, por meio da quantificação do cortisol salivar, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em indivíduos com essa lesão. Entretanto, alguns resultados foram divergentes (Rödström *et al.*, 2001; Koray *et al.*, 2003; Girardi *et al.*, 2011; Nadendla, 2014; Shah, Ashok, & Sujatha, 2015).

O cortisol presente na saliva reflete a fração livre do cortisol plasmático, sendo sua coleta um método não-invasivo, rápido e que pode ser feita pelo próprio voluntário em domicílio, facilitando a avaliação de seus níveis em diferentes momentos ao longo do dia (Aardal & Holm, 1995; Castro & Moreira, 2003). A coleta de saliva também permite a quantificação do fluxo salivar, uma variável fisiológica que, teoricamente, estaria diminuída em situações de estresse em decorrência do aumento e diminuição, respectivamente, do tônus simpático e parassimpático sobre as glândulas salivares (Rohleder *et al.*, 2006).

Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse) e fluxo salivar e níveis de cortisol em indivíduos com LPO.

MATERIAIS E MÉTODOS

Seleção da amostra

O estudo foi conduzido no Centro de Referência em Lesões Bucais (CRLB) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), após aprovação do Comitê de Ética em Seres Humanos desta Instituição (CAAE: 05590612.7.0000.0053; parecer 114.132). Participaram da pesquisa todos os indivíduos diagnosticados com LPB cadastrados no CRLB e indivíduos sem a doença em atendimento nas Clínicas Integradas (CI) da UEFS.

A população do estudo correspondeu a 42 indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos, divididos em dois grupos. O grupo caso foi composto por 21 indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB de acordo com critérios previamente estabelecidos (Mollaoglu, 2000; Van der Meij et al., 2007). O grupo controle, proveniente da mesma população de origem dos casos, selecionados aleatoriamente nas clínicas da Universidade, foram recrutados após emparelhamento por sexo e idade. Foram excluídos da pesquisa: gestantes, mulheres sob terapia de reposição hormonal para menopausa, tabagistas, etilistas ou indivíduos em uso de antidepressivos, ansiolíticos, corticoesteróides, anabolizantes esteroidais, contraceptivos orais, drogas imunossupressoras, bem como aqueles portadores de doenças autoimunes, desordens potencialmente malignas ou lesões malignas na cavidade bucal e sob tratamento oncológico.

Avaliação dos fatores psicológicos

Para a mensuração dos níveis de ansiedade, depressão e estresse percebido foram aplicados, respectivamente, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988), Inventário de Depressão de Beck (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) e a *Perceived Stress Scale* (PSS 14) (Cohen, Kamarck & Mermelstein, 1983).

Os escores do BAI e BDI foram obtidos somando-se as avaliações dadas pelo voluntário a cada um dos 21 itens. Cada item compreendia um grupo de afirmações avaliadas de 0 a 3, sendo a pontuação total máxima igual a 63. De acordo com essa pontuação, ansiedade e depressão são classificadas em mínima (0 to 9), leve (10 a 16), moderada (17 a 29) ou grave (30 a 63). Já a PSS 14 possui 14 perguntas, variando as respostas numa escala de 0 a 4, e sendo sua pontuação total máxima igual a 56. Os escores mais altos indicavam níveis mais elevados de estresse., não havendo um ponto de corte.

Os escores de BAI e DAI foram dicotomizados em ausência (níveis mínimo e leve) ou presença (níveis moderado e grave) de ansiedade e depressão, constituindo a variável

denominada de componente ansioso-depressivo. Para PSS, foi calculada a média para cada grupo, sendo que os valores iguais ou acima da média significavam presença de estresse.

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

A coleta de saliva não estimulada para determinação do fluxo salivar foi realizada no período da manhã. Os voluntários enxaguaram a boca com 20 ml de água destilada e ficaram sentados em cadeiras comuns, com os cotovelos apoiados no joelho e a cabeça abaixada, sem realizar movimentos, deixando a saliva escorrer em recipiente plástico pré-pesado, por 15 minutos. Cada recipiente com a saliva foi pesado novamente e, descontando-se o peso do recipiente e dividindo-se pelo tempo de coleta, foi obtido o fluxo salivar (ml/min). Considerou-se a densidade da saliva = 1g/ ml e o fluxo normal para a saliva não-estimulada entre 0,25 a 0,35 ml/min (Bardow, Ten Cate, Nauntofte, & Nyvad, 2003.).

Para a dosagem do cortisol, os participantes realizaram três coletas diárias de saliva (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir, utilizando dispositivos apropriados para tal procedimento- Salivettes® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha), que basicamente consiste em um rolete de algodão em um recipiente plástico, devidamente identificados. Em cada um dos horários, o voluntário manteve o rolete de algodão abaixo da língua por três minutos, e então inseriu imediatamente o rolete no dispositivo plástico, que foi fechado e mantido sob refrigeração, no congelador, até a entrega do material ao pesquisador responsável. Os voluntários foram instruídos a não ingerir bebida alcoólica e cafeína por 12 horas antes da coleta, a não realizar uma refeição principal e nem escovar os dentes no período de 1h antes da coleta e não realizar atividade física extenuante antes da coleta. No laboratório, os dispositivos foram centrifugados (1000 x g, 4°C, 2 minutos) para que a saliva fosse removida do rolete de algodão, e então a saliva foi alíquotada em microtubos e congelada (-20°C) até o momento das análises.

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

Análise de dados

Os dados são apresentados como média e desvio padrão ou, se eles não satisfizessem a suposição de normalidade, como medianas e intervalos interquartílicos (percentis 25 e 75).

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

RESULTADOS

Caracterização da população do estudo

A idade média do grupo LPO foi 49,19 ($\pm 13,97$) anos e a idade média do grupo controle era 48,10 ($\pm 13,82$). Em ambos os grupos, 71,4% dos pacientes eram mulheres e 28,6% homens. Além disso, 85,7% dos casos mostraram uma combinação de reticular e placa formas da doença ($n = 18$), e 14,3% apresentaram com lesões atrófico-erosivas ($n = 3$). As lesões variaram em vários locais da cavidade oral, afetando as vias bucais mucosa na maioria dos casos (52,38%).

Sintomas de depressão, ansiedade e estresse

Foi observada diferença significativa entre os grupos quanto aos escores de depressão, ansiedade e estresse ($p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,026$ respectivamente) (Tabela 1). Uma associação estatisticamente significativa também foi observado para o componente ansiedade-depressão (McNemar's χ^2 , odds ratio [OR] = 5,84; 95% intervalo de confiança [CI], 1,06-32,08), bem como em relação ao estresse percebido (McNemar's χ^2 , OR = 4,0; 95% CI, 1,11-14,80; Tabela 2).

Tabela 1. Mediana (Intervalo Interquartil) dos escores de depressão, ansiedade e estresse dos indivíduos com LPO e controles.

Escores	Caso	Controle	p*
Depressão	12.0 (6-11)	3.0 (6-12)	0,005
Ansiedade	11.0 (1-3)	3.0 (1-3)	0,001
Estresse Percebido	26 (15-26)	17 (12-17)	0,026

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 2. Distribuição dos indivíduos dos indivíduos com LPB e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), quanto ao componente ansioso-depressivo e presença de estresse.

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

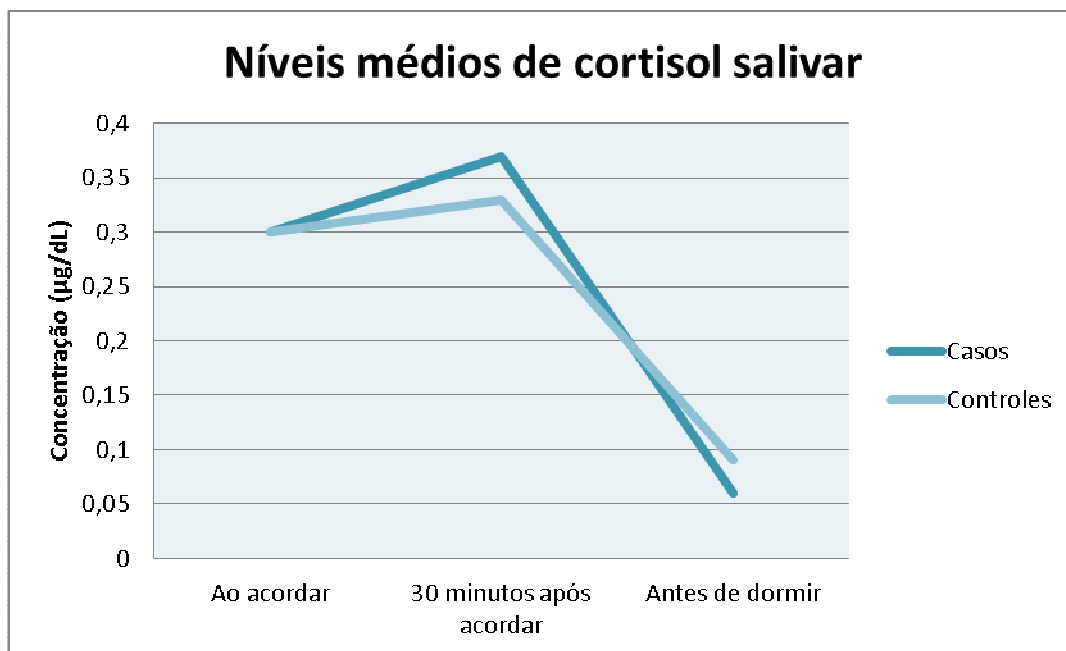
Teste χ^2 McNemar

Determinação do fluxo e secreção de cortisol salivar

Os indivíduos com LPO apresentaram uma média de fluxo salivar de 0,27($\pm$ 0,24) ml/min enquanto para o grupo controle foi de 0,21($\pm$ 0,14) ml/min ($p=0,29$, teste t de student).

Constatou-se diferença significativa na variação dos valores da concentração de cortisol ao longo do dia ($p=0,00$, Friedman). Na Figura 1, têm-se os níveis médios do cortisol salivar nos diferentes horários de coleta.

Figura 1. Concentração de cortisol ao acordar, trinta minutos depois de acordar e antes de dormir dos indivíduos atendidos nas clínicas de Odontologia.



Quanto às concentrações de cortisol salivar, em ambos os grupos houve uma variação ao longo do dia, entre as três coletas (A, B e C). Foram calculados também os valores de Awakening Response ($AR = B - A$) e Declínio diurno ($DD = B - C$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios da AR e DD ou ND (Tabela 3).

Tabela 3. Concentração do padrão de cortisol salivar ($\mu\text{g/dL}$) nos indivíduos com LPB e controles, Feira de Santana, 2014-2016.

Escores	Grupo caso Média ($\pm$ DP)	Grupo controle Média ($\pm$ DP)	p*
Ao acordar (A)	0,30 ($\pm$ 0,12)	0,30 ($\pm$ 0,15)	0,98
30 minutos após acordar (B)	0,37 ($\pm$ 0,21)	0,33 ($\pm$ 0,14)	0,95
Antes de dormir (C)	0,06 ($\pm$ 0,06)	0,09 ($\pm$ 0,09)	0,97
RCA (B-A)	0,08 ($\pm$ 0,25)	0,02 ($\pm$ 0,17)	0,37
Declínio diurno (B - C)	0,3 ($\pm$ 0,23)	0,24 ($\pm$ 0,21)	0,38

* Teste t student

O Coeficiente de Correlação de Spearman foi empregado para verificar a correlação entre as variáveis do estudo. Foram encontradas as seguintes correlações estatisticamente significativas ($p < 0,05$)

Tabela 4. Correlação entre as variáveis estudadas.

Turno da coleta	Depressão		Ansiedade		Estresse		Fluxo salivar
	ρ^{**}	p	ρ^{**}	p	ρ^{**}	p	ρ^{**}
Cortisol manhã*	0,12	0,47	0,16	0,31	0,32	0,04	0,24
Cortisol noite	-0,14	0,37	-0,12	0,42	-0,23	0,14	0,17

*Resposta do cortisol ao acordar;

** Coeficiente de correlação de Spearman

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que os indivíduos com LPB apresentam níveis de depressão, ansiedade e estresse significativamente maiores do que os controles. Entretanto, não houve diferença quanto aos parâmetros salivares.

Para avaliação dos fatores psicológicos, utilizou-se os inventários de Beck e a EPP, considerando a confiabilidade, consistência interna e validade de tais instrumentos, bem como por estes serem auto-avaliativos e de rápida aplicação (Gorenstein & Andrade, 1996; Reis, Hino, & Añez, 2010).

Nossos achados demonstram uma chance quase seis vezes maior (OR= 5,8) de os indivíduos com LPB serem ansiosos e depressivos, quando comparado ao grupo controle. Tais resultados corroboram com os estudos de Rojo-Moreno et al. (1998), Vallejo et al. (2001) e Chaudhary (2004). Em pesquisa recente realizada por Pippi e colaboradores (2016), a depressão foi altamente associada (OR = 4,78, $p < 0,0001$) ao LPB, especialmente nas formas clínicas reticular e papular. No entanto, outros autores, como Allen et al. (1986), e Girardi et al. (2011), divergem em seus resultados.

Em acréscimo, verificou-se no nosso estudo uma chance quatro vezes maior (OR=4,0) de os indivíduos com LPB estarem expostos ao estresse. Lundqvist et al. (2006) constatou, além da depressão e ansiedade, uma forte correlação entre LPB e estresse, por meio da EPP. No estudo de Čanković, Bokor-Bratić e Novović (2015), revelou-se que, a cada nova experiência estressante, aumenta-se em quase duas vezes a chance de desenvolver LPB (OR de 1,97; $p < 0,001$).

As controversas e a dificuldade no estabelecimento da causalidade entre o LPB e fatores psicológicos pode estar relacionada ao uso de diferentes instrumentos de mensuração, bem como a subjetividade, falta de um padrão metodológico e também devido ao baixo poder estatístico dos estudos, diante de um pequeno tamanho amostral (Girardi et al., 2011; Pippi et

al., 2016). Assim, alguns estudos utilizaram biomarcadores salivares buscando obter padrões mais objetivos de mensuração de fatores psicológicos (Rödström et al., 2001; Mutsuura et al., 2009; Girardi et al., 2011; Vrshek-Schallhorn et al., 2013; Shah et al., 2015).

O cortisol é produzido pelas glândulas adrenais e sua ação no organismo tem influências sobre o metabolismo, imunorregulação, pressão arterial, cognição, comportamento, além de apresentar impacto em algumas condições patológicas, incluindo doenças auto-imunes inflamatórias (Brown, 1970; Mutsuura et al., 2009; Shah et al., 2015).

A concentração de cortisol no momento de despertar é mais elevada e decresce ao longo do dia, atingindo concentrações menores antes de dormir (Hellhammer et al., 2009). Um ritmo de cortisol diurno normal é constituído por um aumento agudo durante trinta a quarenta minutos após o despertar referida como a resposta de cortisol ao acordar (RCA). Este pico é seguido pela diminuição gradual ao longo do dia, atingindo os níveis mais baixos antes de deitar (Federenko et al., 2004). É sugerido que a o RCA seja uma preparação importante do organismo para o enfrentamento das demandas do dia. Por exemplo, já foi demonstrado que a RCA é maior nos dias de trabalho em comparação aos de folga (Kunz-Ebrecht, Kirschbaum, Marmot, & Steptoe, 2004; Ulhøa et al., 2011), ou um turno da manhã em comparação com um final da jornada de trabalho (Williams, Magid, & Steptoe, 2005).

Em consonância com padrão de secreção do cortisol descrito previamente por alguns autores (Federenko et al., 2004; Hellhammer, Wüst, & Kudielka, 2009), evidenciou-se em nosso estudo um aumento de, em média de 23,3% nos casos e de 10% nos controles, entre os tempos ao acordar e 30 minutos após, seguido de declínio no período noturno.

Ao se comparar o padrão de secreção do cortisol salivar entre os tempos de coleta não se verificou diferença estatisticamente significativa da concentração deste hormônio, assim como evidenciado por Rodstrom *et al.*, (2001), Girard et al. (2011), Pippi et al. (2014). Contrapondo tais achados, Koray *et al.*, (2003) verificaram níveis de cortisol salivar significativamente superiores em indivíduos com LPB. Entretanto, nesse estudo foi realizada apenas uma coleta de saliva antes do procedimento de biópsia nos indivíduos avaliados, o que pode ter induzido o aumento do estresse e consequente elevação da secreção de cortisol (Koray et al., 2003). Shah, Ashok & Sujatha (2015) reportam maiores níveis de estresse, ansiedade, depressão e cortisol em pacientes com LPO. Nadendla *et al.*, (2014) também observaram níveis maiores de cortisol salivar em indivíduos com LPB e concluíram que a ansiedade desempenha num papel importante na patogênese da doença.

Em nosso estudo, é relevante destacar que os níveis de cortisol não diferiram entre indivíduos com LPB e controles, mesmo havendo diferença significativa nos níveis de estresse

percebido após a mensuração por teste psicológico. Uma possível explicação para esses achados é que, em algumas doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso e artrite reumatóide, níveis elevados de estresse aumentariam a ativação do sistema nervoso simpático e reduziriam a resposta do eixo HHA com diminuição, obviamente, de seu produto final, o cortisol (Harle *et al.*, 2006), o que, inclusive, poderia contribuir para a manutenção do processo inflamatório (Jung *et al.*, 2015). Isso explicaria, pelo menos em parte, por que, em nosso trabalho, pacientes estressados e com LPB, uma doença auto-imune, não apresentaram elevação dos níveis de cortisol em comparação ao grupo controle.

Em nosso estudo, é relevante destacar que os níveis de cortisol não diferiram entre indivíduos com LPB e controles, mesmo havendo diferença significativa nos níveis de estresse percebido após a mensuração por teste psicológico. Uma possível explicação para esses achados é que níveis elevados de estresse aumentaria a ativação do sistema nervoso simpático e reduziria a resposta do eixo HHA com diminuição, obviamente, de seu produto final, o cortisol, como já foi observado previamente em outras doenças auto-imunes, como lúpus eritematoso e artrite reumatóide (Harle *et al.*, 2006). Tal situação, poderia, inclusive, contribuir para a manutenção do processo inflamatório (Jung *et al.*, 2015).

Outra explicação para esses resultados seria a observação de que o estresse crônico pode resultar em hipocortisolismo (Heim *et al.*, 2000). Ou seja, inicialmente, os eventos estressores causariam o aumento da resposta do eixo HHA, mas, com o passar do tempo, a manutenção desses eventos resultaria em adaptação do eixo HHA e diminuição da secreção de cortisol. Como os indivíduos com LPB do presente estudo apresentavam a doença há mais de 6 meses, poderíamos sugerir, portanto, que os mesmos, no momento da coleta de saliva, já estavam em processo de adaptação do eixo HHA e, sendo assim, os níveis de cortisol não estariam mais elevados.

Adicionalmente, nossos resultados demonstraram que o fluxo salivar não-estimulado dos indivíduos com LPO ($0,27 \pm 0,24$) apresentam-se dentro da normalidade ($0,25$ a $0,35\text{ml/min}$; Bardow *et al.*, 2003), e um pouco abaixo do normal nos controles ($0,21 \pm 0,14$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Portanto, o aumento do estresse percebido não foi capaz de reduzir o fluxo salivar nos indivíduos com LPO. As glândulas salivares são inervadas pelo sistema nervoso autônomo (SNA), sendo que a estimulação simpática é responsável pela secreção de proteínas na saliva, enquanto que a estimulação parassimpática é responsável pelo aumento do fluxo salivar. Para alguns autores, as subdivisões do SNA apresentam ações antagônicas e mutualmente inibitórias sobre os órgãos-alvo. Sendo assim, o estresse resultaria em um maior tônus simpático sobre as

glândulas salivares e, conseqüentemente, inibição da estimulação parassimpática, resultando em diminuição do fluxo salivar (Rohleder et al., 2006). Entretanto, alguns estudos demonstram que o estresse pode diminuir (Queiroz et al., 2002; Nagy et al., 2015), não alterar (Takay et al., 2004) ou até mesmo aumentar o fluxo salivar (Rohleder et al., 2006).

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

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

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

REFERÊNCIAS

1. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010;82:1381-1388.
2. Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun*. 2007;21:1009-1018.
3. Tawil ELM, Sediki N, Hassan H. Psychobiological aspects of patients with lichen planus. *Curr Psychiatr*. 2009;16:370-380.
4. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:437-441.
5. Sandhu SV, Sandhu JS, Bansal H, Dua V. Oral lichen planus and stress: an appraisal. *Contemp Clin Dent*. 2014;5:352-356.
6. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56:864-868.

7. Koray M, D€ulger O, Ak G, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis.* 2003;9:298-301.
8. Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res.* 2015;20:288-292.
9. Castro M, Moreira AC. Critical analysis of salivary cortisol in the evaluation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47:358-367.
10. Rohleder N, Wolf JM, Maldonado EF, Kirschbaum C. The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology.* 2006;43:645-652.
11. Van der Meij EH, Van der Wall I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestion for modification. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:507-512.
12. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1998;56:893-897.
13. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571.
14. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24:385-396.
15. Bardow A, Hofer E, Nyvad B, Ten Cate JM, Moe D, Nauntofte B. Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries. *Caries Res.* 2005;39:71-77.
16. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazil J Med Biol Res.* 1996;29:453-457.
17. Reis RS, Hino AAF, A~nez CRR. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol.* 2010;15:107-114.
18. Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral Dis.* 2016;22:226-234.
19. Lundqvist E, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:661-666.
20. _Cankovi_c M, Bokor-Brati_c M, Novovi_c Z. Stressful life events and personality traits in patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2015;23:270-276.
21. Brown CC. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology. *Psychophysiology.* 1970;7:66-85.

22. Kahn JK, Rubinow DR, Davis CL, Kling M, Post RM. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biol Psychiatry*. 1988;23:335-349.
23. Laudat M, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaum B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:343-348.
24. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:163-171.
25. Ulhøa MA, Markeze EC, Kantermann T, Skene D, Moreno C. When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers. *Chronobiol Int*. 2011;28:810-818.
26. Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary-amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28:147-156.
27. Earle P, Straube RH, Wiest R, et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:51-56.
28. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus: a prospective case-control study. *Medicine*. 2015;94:e1184.
29. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25:1-35.
30. Nagy T, Lien RV, Willemsen G, et al. A fluid response: alpha-amylase reactions to acute laboratory stress are related to sample timing and saliva flow rate. *Biol Psychol*. 2015;109:111-119.
31. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol*. 2004;49:963-968.
32. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol*. 2004;49:149-154.



Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case-control study

Alessandra Laís Pinho Valente Pires, DDS, MSc,^a Juliana Araújo da Silva Simoura, DDS, MSc,^b Joana Dourado Martins Cerqueira, DDS, MSc,^b Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati, DDS, PhD,^c Franco Arsati, DDS, PhD,^c Jean Nunes dos Santos, DDS, PhD,^d and Valéria Souza Freitas, DDS, PhD^e

Objective. The objective of this study was to analyze the relationship between psychological factors and salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus.

Study Design. A case-control study of 21 individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus and 21 individuals without the disease (controls), matched by sex and age, was performed. The Beck Anxiety and Depression Inventories and Perceived Stress Scale were administered, and the salivary flow rate and salivary cortisol secretion pattern were determined. Data were statistically analyzed using Mann-Whitney *U*, McNemar's χ^2 , and Student's *t* tests and the Spearman correlation coefficient. The significance level adopted was 5%.

Results. Individuals with oral lichen planus had higher anxiety ($P = .001$), depression ($P = .005$), and perceived stress ($P = .026$) scores, but no association was found between the disease and salivary flow rate ($P = .29$) or with the pattern of salivary cortisol secretion (at awakening: $P = .98$; 30 min post-awakening: $P = .95$; at bedtime: $P = .97$).

Conclusion. An association was observed between oral lichen planus and anxiety, depression, and stress scores through psychological tests but not in relation to salivary flow rate and the pattern of salivary cortisol secretion. (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2020;130:675–680)

The oral cavity may reflect the general state of health of an individual because many systemic diseases, physical or psychological, manifest in the mouth.¹ Studies in the area of psychoneuroimmunology point to the effect of acute and chronic psychological stressors on the immune system and their role in the onset and progression of immune-mediated disorders.²

Oral lichen planus (OLP) is considered a chronic immune-mediated disease, with manifestation in the oral cavity. Its etiology is unclear and psychological factors, such as anxiety, depression, and stress, seem to play an important role in the development and/or progression of this condition.³

Some authors suggest that individuals with OLP present a higher level of anxiety, depression, and stress⁴ and more frequently report the development or exacerbation of the lesions during a period of emotional tension.⁵ In contrast, others point to controversies in the relationship between OLP and psychological factors.⁶

To elucidate the role of psychological factors in the etiopathogenesis of OLP, some authors have investigated the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis (HPA) in individuals with this lesion by quantifying salivary cortisol. However, results were divergent.^{6–8}

The cortisol present in saliva reflects the free fraction of plasma cortisol. Its collection is noninvasive and fast and can be done by volunteers at home, facilitating the evaluation of its levels at different times throughout the day.⁹ The collection of saliva also allows quantification of salivary flow, a physiologic variable that would theoretically be decreased in stress situations due to the increase and decrease, respectively, of sympathetic and parasympathetic tonus on the salivary glands.¹⁰

Thus, the objective of this study was to analyze the relationship between psychological factors (anxiety, depression, and stress) and salivary flow rate and cortisol levels in individuals with OLP.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This matched case-control study was reviewed and approved by the institutional review board of the State University of Feira de Santana (Protocol Number: 114.132). All participants read and signed an informed

Statement of Clinical Relevance

Oral lichen planus was associated with anxiety, depression, and stress but not with salivary flow rate and cortisol levels.

^aPhD student in Public Health, Department of Health, State University of Feira de Santana, Bahia, Brazil.

^bDepartment of Health, State University of Feira de Santana.

^cAssociate Professor, Department of Biological Sciences, State University of Feira de Santana.

^dFull Professor, Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

^eAssociate Professor, Department of Health, State University of Feira de Santana.

Received for publication Jun 16, 2020; returned for revision Sep 23, 2020; accepted for publication Oct 8, 2020.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

2212-4403/\$-see front matter

<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.10.004>

consent form, and the study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Efforts were made to minimize bias typical of case-control studies. Bias due to case patient selection was reduced using an acknowledged case definition and specific eligibility criteria. Bias due to selection of controls was reduced by accurate examination to exclude OLP. Cases were matched to controls based on age and sex to eliminate possible confounding due to age-related decline in immune function or any hormonal variation.

Participants

A total of 820 patients were referred to the Reference Center for Oral Lesions in the Department of Health Sciences, State University of Feira de Santana, by dentists who detected changes in their oral mucosa, and patients were examined between 2016 and 2017 by 3 examiners (J.C., J.S., V.F.). Of these, 23 patients had the clinical diagnosis of OLP.

All data were collected between 6 months and 1 year after the biopsy. On the days of collection, patients were free of pain. OLP diagnosis was established by a clinician and oral pathologist (V.S.) based on typical clinical features and histopathological examination, according to criteria established by Van der Meij and Van der Wall.¹¹ Histologic diagnosis was confirmed in 21 patients.

A convenience sample was formed including 42 patients who completed follow-up and were analyzed, divided as follows: (1) OLP group: 21 patients with histopathological confirmation and who had no painful symptoms; (2) control group: 21 patients recruited from the dentistry clinics at the State University of Feira de Santana with a similar socioeconomic level. Controls were matched with cases by age (with a variation of ± 5 years) and sex in a 1:1 proportion.

Exclusion criteria included (1) other oral mucosal disorders such as burning mouth syndrome; (2) any history of malignant neoplasm or autoimmune diseases, such as lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and Sjögren's syndrome, or other systemic disease, including diseases of the endocrine or metabolic systems, especially those related to cortisol production, Cushing's disease and Addison's disease; (3) taking any anabolic steroids, corticosteroids or immunosuppressants, antidepressants, anxiolytics, oral contraceptives, or xerogenic medications in the previous 30 days; (4) pregnancy or currently on hormone replacement therapy for menopause, and smoking and alcoholism.

Investigation of Psychological Factors

The presence and intensity of anxiety and depression were determined using the Beck Anxiety Inventory (BAI)¹² and Beck Depression Inventory (BDI).¹³ The Perceived Stress Scale (PSS 14)¹⁴ was used to evaluate the presence of stress.

The BAI and BDI scores were computed by adding the responses given by the participant for each of the 21 items. Each item consisted of a group of affirmations with response choices from 0 to 3, with the maximum total score of 63. According to this score, anxiety and depression were classified as minimal (0 to 9), mild (10 to 16), moderate (17 to 29), or severe (30 to 63). The PSS 14 included 14 questions, with scores ranging from 0 to 4 and a maximum score of 56. Higher scores indicated higher levels of stress, with no cut off point.

The BAI and BDI scores were dichotomized as the absence (minimal and mild levels) or presence (moderate and severe levels) of anxiety and depression, constituting the variable denominated an anxiety-depressive component. For the PSS, the mean was computed for each group and values equal to or above the mean were considered to indicate the presence of stress.

Determination of Salivary Flow Rate and Secretory Pattern of Cortisol

Unstimulated saliva samples were collected between 8 AM and 10 AM. Upon arrival, participants were advised regarding collection. In summary, they were instructed to abstain from drinking, eating, chewing gum, and brushing their teeth for an hour before determining salivary flow rate. They rinsed their mouths with 20 mL of distilled water and were seated in ordinary chairs, with their elbows resting on their knees and head lowered without movement, allowing the saliva to drain in a preweighed plastic container for 15 min. Each container was then weighed again and, by discounting the container weight and dividing by the collection time, the salivary flow rate (mL/min) was obtained. Salivary density was considered equal to 1 g/mL, and a normal flow for unstimulated saliva ranged between 0.25 and 0.35 mL/min.¹⁵

For the cortisol dosage, participants performed 3 daily saliva collections: at awakening, 30 min post-awakening, and at bedtime, using appropriate devices for this procedure (Salivettes; Sarstedt, Nümbrecht, Germany). Volunteers kept a cotton roller under the tongue for 3 min at each collection time and then immediately inserted the roller into the polyethylene tube, which was closed and kept under refrigeration in the freezer until delivery to the responsible researcher (A.P). Volunteers were instructed not to drink alcohol or caffeine for 12 h before collection, not to ingest or place any substance in their mouth or brush their teeth for 1 h before saliva collection, and not to perform strenuous physical activity before collection. In the laboratory, the materials were centrifuged ($1000 \times g$, 4°C, 2 min) so that the saliva was removed from the cotton roller, and the saliva was then aliquoted into microtubes and frozen (-20°C) until analysis.

Salivary cortisol analysis was performed by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific kit (Salimetrics, State College, PA, USA). The concentration of

cortisol ($\mu\text{g/dL}$) was calculated in each saliva sample, based on the absorbance values of the calibration curve using Galapagos software for EZ read microplate readers (Biochrom, Waterbeach Cambridge, UK).

Data Analysis

Data are presented as means and standard deviation or, if they did not satisfy the assumption of normality, as medians and interquartile ranges (25th and 75th percentiles). Evaluation of the data distribution was assessed by the Shapiro-Wilk test.

The Mann-Whitney U test was used to compare both groups on anxiety, depression, and stress scores and the mean of salivary cortisol secretion pattern at awakening, 30 min post-awakening, and at bedtime. McNemar's χ^2 test was used to compare groups regarding the anxiety-depression component and perceived stress. The Friedman test evaluated the cortisol secretion pattern throughout the day.

Cortisol levels were quantified by 2 indices: the cortisol awakening response (CAR), which was defined by subtracting 30 min post-awakening cortisol levels from cortisol levels at awakening. Diurnal decline was defined by subtracting cortisol levels 30 min post-awakening from bedtime cortisol levels. Student's t test was used to compare the means of CAR, diurnal decline, and salivary flow rate between groups.

The relationship between cortisol and scores for anxiety, depression, stress, and salivary flow were examined using the Spearman correlation coefficient. The level of significance used was 5%, where $P \leq .05$ was considered significant. Analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences software, version 17.0.

RESULTS

Study Population

The mean age of the OLP group was 49.19 (± 13.97) years and the mean age of the control group was 48.10 (± 13.82). In both groups, 71.4% of patients were female and 28.6% were male. Further, 85.7% of the cases showed a combination of reticular and plaque forms of the disease ($n = 18$), and 14.3% presented with atrophic-erosive lesions ($n = 3$). The lesions varied in several sites of the oral cavity, affecting the buccal mucosa in most cases (52.38%).

Symptoms of Depression, Anxiety, and Stress

Statistically significant differences were observed in anxiety, depression, and perceived stress scores (Mann-Whitney U , $P = 0.001$, $P = .005$, $P = .026$, respectively; Table I). A statistically significant association was also seen for the anxiety-depression component (McNemar's χ^2 , odds ratio [OR] = 5.84; 95% confidence interval [CI], 1.06-32.08), as well as the

Table I. Median (interquartile range) of anxiety, depression, and perceived stress scores in individuals with OLP and controls

Scores	OLP group	Control group	P value*
Anxiety	11.0 (1-3)	3.0 (1-3)	.001
Depression	12.0 (6-11)	3.0 (6-12)	.005
Perceived stress	26.0 (15-26)	17.0 (12-17)	.026

OLP, oral lichen planus.

*Mann-Whitney U test.

presence of perceived stress (McNemar's χ^2 , OR = 4.0; 95% CI, 1.11-14.80; Table II).

Salivary Flow Rate and Cortisol Levels

Individuals with OLP had a mean salivary flow of 0.27 (± 0.24) mL/min and the control group had a mean salivary flow rate of 0.21 (± 0.14) mL/min (Student's t test, $P = .29$).

A significant difference was observed in the variation in salivary cortisol secretion pattern throughout the day (Friedman, $P = .00$). Figure 1 shows the mean levels of salivary cortisol at different collection times.

There was no statistically significant difference in the means of salivary cortisol secretion pattern at awakening, 30 min post-awakening, at bedtime or in CAR or diurnal decline (Table III).

A positive correlation was shown between CAR and perceived stress scores ($\rho = 0.32$; $P = .04$; Table IV).

DISCUSSION

The present study indicates that individuals with OLP have significantly higher levels of depression, anxiety, and stress than controls. However, there was no difference in salivary parameters.

To evaluate the psychological factors, the Beck and PSS inventories were used, considering the reliability,

Table II. Anxiety-depression and perceived stress in individuals with OLP and controls

Variables	OLP group		Control group		OR	CI (95%)
	n	%	n	%		
Anxiety-depression						
With anxiety-depression	08	38.10	02	8.52	5.8	1.06-32.08*
Without anxiety-depression	13	61.90	19	90.48	*	
Perceived stress						
With perceived stress	15	71.42	06	39.13	4.0	1.11-14.80*
Without perceived stress	08	38.08	13	60.87		

OLP, oral lichen planus; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*McNemar's χ^2 test.

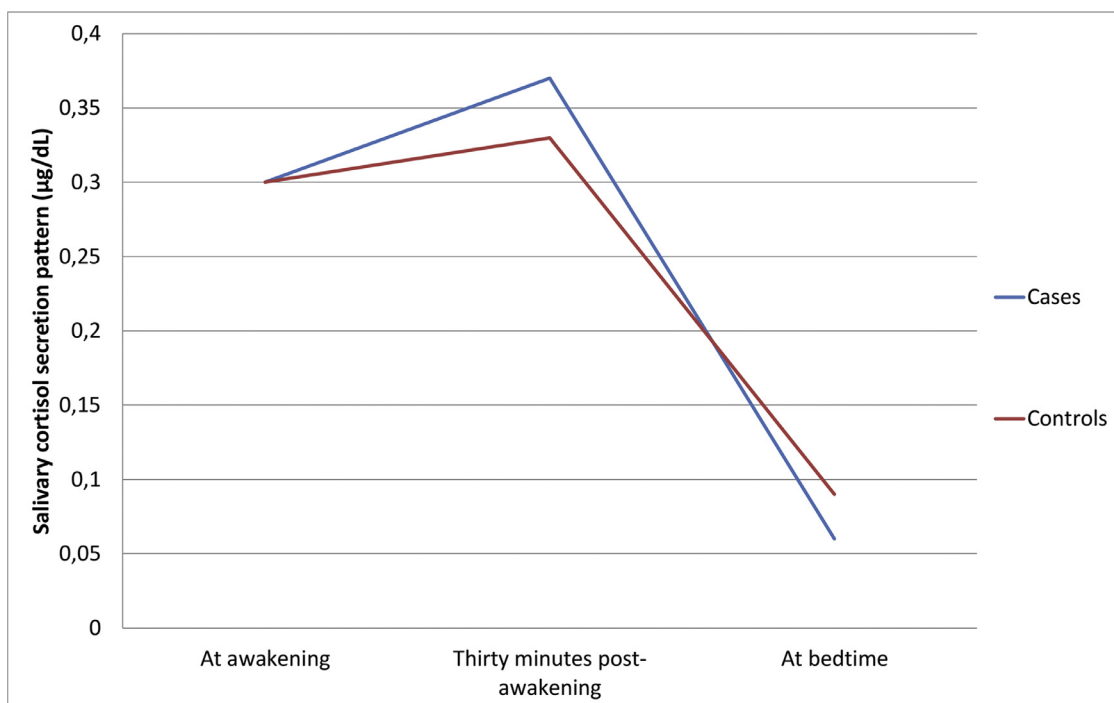


Fig. 1. Mean levels of salivary cortisol secretion pattern at awakening, 30 min post-awakening, and at bedtime.

Table III. Salivary cortisol secretion pattern ($\mu\text{g/dL}$) in individuals with OLP and controls

Concentration	OLP group Mean ($\pm$ SD)	Control group Mean ($\pm$ SD)	P value
At awakening	0.30 ($\pm$ 0.12)	0.30 ($\pm$ 0.15)	.98*
Thirty minutes post-awakening	0.37 ($\pm$ 0.21)	0.33 ($\pm$ 0.14)	.95*
At bedtime	0.06 ($\pm$ 0.06)	0.09 ($\pm$ 0.09)	.97†
Cortisol awakening response	0.07 ($\pm$ 0.22)	0.03 ($\pm$ 0.17)	.25†
Diurnal decline	0.30 ($\pm$ 0.23)	0.24 ($\pm$ 0.21)	.38†

OLP, oral lichen planus.

*Mann-Whitney *U* test.

†Student's *t* test.

internal consistency, and validity of these instruments, and because they are self-evaluative and quick to apply.^{16,17} Our findings show a nearly 6-fold greater chance (OR = 5.8) of individuals with OLP being anxious and depressed compared to the control group. In a study by Pippi et al.,¹⁸ depression was highly associated (OR = 4.7, $P < .0001$) with OLP, especially in the

reticular and papular clinical forms. However, Girardi et al.⁶ diverge in their results.

In addition, there was a 4-fold greater chance (OR = 4.0) of stress among individuals with OLP in our study. Lundqvist et al.¹⁹ found, in addition to depression and anxiety, a strong correlation between OLP and stress using the PSS. In a study by Čanković et al.,²⁰ it was revealed that with each new stressful experience, the odds of developing OLP (OR = 1.97, $P < .001$) increased almost twice. The controversies and difficulty of establishing causality between OLP and psychological factors may be related to the use of different measurement instruments, as well as subjectivity, lack of a methodological standard, and the low statistical power of the studies because of small sample sizes.^{6,18} Salivary biomarkers have been used to obtain more objective patterns of psychological factors measurement.⁶

Cortisol is produced by the adrenal glands, and its action on the body influences metabolism, immunoregulation, blood pressure, cognition, and behavior and has an effect on some pathologic conditions, including inflammatory autoimmune diseases.^{8,21} Cortisol in plasma can

Table IV. Spearman's correlation coefficient between salivary cortisol secretion pattern and depression, anxiety, and stress scores and salivary flow

Concentration	Depression		Anxiety		Stress		Salivary flow	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
Cortisol awakening	0.12	.47	0.16	.31	0.32	.04	0.24	.12
At bedtime	-0.14	.37	-0.12	.42	-0.23	.14	0.17	.28

be free (5%-10%) or bound to plasmatic proteins. Saliva, like urine, contains free cortisol. The correlation between free cortisol in plasma and saliva is positive and significant ($R = 0.54$ and $P < .0001$).²² According to Laudat et al.,²³ salivary cortisol measurements are an excellent index of plasma free cortisol concentrations. They reported that normal patients had a mean (range) salivary cortisol concentration of $0.558 \mu\text{g/dL}$ (0.367 - 0.982) at 8 AM and $0.140 \mu\text{g/dL}$ (0.079 - 0.147) at 8 PM.

The concentration of cortisol at awakening is higher and decreases throughout the day, reaching lower concentrations before bedtime. A normal daytime cortisol rhythm consists of an acute increase for 30 to 40 min after awakening, referred to as the CAR. This peak is followed by a gradual decline throughout the day, reaching the lowest levels before bedtime. It has been suggested that CAR is an important preparation of the body to meet the demands of the day.²⁴ For example, CAR has been shown to be higher on working days compared to on rest days.²⁵

In this study, the cortisol secretion pattern showed an average increase of 23.3% in cases and 10% in controls between awakening and 30 min post-awakening, followed by a bedtime decline, in agreement with the pattern previously described by Hellhammer et al.²⁴

A comparison of the salivary cortisol secretion pattern between collection times showed no statistically significant difference in the concentration of this hormone, as evidenced by Girard et al.⁶ and Pippi et al.²⁶ Contrary to these findings, Koray et al.⁷ found significantly higher levels of salivary cortisol in patients with OLP. However, in their study, saliva collection was only performed before the biopsy procedure, which may have induced increased stress and consequent elevation of cortisol secretion. Shah et al.⁸ reported higher levels of stress, anxiety, depression, and cortisol in patients with OLP.

In our study, cortisol levels did not differ between individuals with OLP and controls, though there was a significant difference in the levels of perceived stress after the psychological test. A possible explanation for these findings is that in some autoimmune diseases, such as lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, elevated levels of stress would increase activation of the sympathetic nervous system and reduce the response of the HPA axis, with a decrease in its final product, cortisol,²⁷ which could contribute to maintenance of the inflammatory process.²⁸ This would explain, at least in part, why patients with stress and OLP, an immune-mediated disease, did not present elevated levels of cortisol compared to the control group in our study.

Another possibility is that chronic stress may result in hypocortisolism.²⁹ In other words, initially stressful events would increase the response of the HPA axis. However, as time went on, the maintenance of these events would result in adaptation of the HPA axis and

decrease of cortisol secretion. Because individuals with OLP in the present study presented with the disease for more than 6 months, we could therefore suggest that, at the time of saliva collection, they were already in the process of adapting the HPA axis and, thus, the levels of cortisol would not be higher.

In addition, our results show that the unstimulated salivary flow rate of patients with OLP (0.27 ± 0.24) is within normal range (0.25 to 0.35 mL/min)¹⁵ and is slightly below normal in controls (0.21 ± 0.14), with no statistically significant difference between the groups. Therefore, increased perceived stress was not able to reduce salivary flow in individuals with OLP. The salivary glands are innervated by the autonomic nervous system, and sympathetic stimulation is responsible for protein secretion in saliva, whereas parasympathetic stimulation is responsible for increased salivary flow. For some authors, the subdivisions of the autonomic nervous system present antagonistic and mutually inhibitory actions on the target organs. Thus, stress would result in greater sympathetic tonus on the salivary glands and, consequently, inhibition of parasympathetic stimulation, resulting in decreased salivary flow.¹⁰ However, some studies have shown that stress may decrease,³⁰ not alter³¹ or even increase, salivary flow.¹⁰ Furthermore, it has been suggested that dehydration that occurs during prolonged physical exercise has a greater influence on the decrease in salivary flow rate than neuroendocrine regulation.³² It is noteworthy that in the present study, saliva collection took place at home, at rest, which minimizes the chances of volunteers becoming dehydrated.

Differences in the results found regarding the salivary cortisol secretion pattern in OLP studies could relate to the size of the samples, the use of different methods with variations in the cortisol collection and dosing protocol, as well the inclusion criteria, thus limiting generalization and data comparison.

This study should be considered in the light of some limitations, taking it as a preliminary exploratory study that had a small convenience sample, in which generalizations or inferences are limited to the researched population, in addition to memory bias that is inherent to the design of the case-control study model. In addition, patients with OLP were not differentiated based on disease type (reticular versus erosive). Such differentiation of patients may be important because of the severity of symptoms in erosive OLP, which may potentiate emotional tension in patients.

The use of cortisol as a salivary biomarker in individuals with immune-mediated diseases should be analyzed with caution. These findings indicate the need to investigate new biomarkers, involving other axes of the autonomic nervous system that may better reflect the response to stress in individuals with OLP. Hence, future studies with larger samples, which may also include other biomarkers, are needed to investigate the

possible ways in which psychological factors could be related to the etiopathogenesis of OLP.

FUNDING

This work was supported by CNPq—National Council for Scientific and Technological Development (Grant number 459672/2014-2); FAPESB—Bahia State Research Support Foundation (Grant number JCB0054/2016); and CAPES—Coordination for Improvement of Higher Education Personnel (Finance Code 001).

PRESENTATION

This study was presented at the 95th General Session & Exhibition of the IADR (International Association for Dental Research), San Francisco, CA, in 2017 (ID 1052).

REFERENCES

- Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral manifestations of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2010;82:1381-1388.
- Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun*. 2007;21:1009-1018.
- Tawil ELM, Sediki N, Hassan H. Psychobiological aspects of patients with lichen planus. *Curr Psychiatr*. 2009;16:370-380.
- Manolache L, Secleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:437-441.
- Sandhu SV, Sandhu JS, Bansal H, Dua V. Oral lichen planus and stress: an appraisal. *Contemp Clin Dent*. 2014;5:352-356.
- Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56:864-868.
- Koray M, Dülger O, Ak G, et al. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis*. 2003;9:298-301.
- Shah B, Ashok L, Sujatha GP. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian J Dent Res*. 2015;20:288-292.
- Castro M, Moreira AC. Critical analysis of salivary cortisol in the evaluation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47:358-367.
- Rohleder N, Wolf JM, Maldonado EF, Kirschbaum C. The psychosocial stress—induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology*. 2006;43:645-652.
- Van der Meij EH, Van der Wall I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestion for modification. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:507-512.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1998;56:893-897.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-396.
- Bardow A, Hofer E, Nyvad B, Ten Cate JM, Moe D, Nauntofte B. Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries. *Caries Res*. 2005;39:71-77.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazil J Med Biol Res*. 1996;29:453-457.
- Reis RS, Hino AAF, Añez CRR. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol*. 2010;15:107-114.
- Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case—control study and literature review. *Oral Dis*. 2016;22:226-234.
- Lundqvist E, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:661-666.
- Čanković M, Bokor-Bratić M, Novović Z. Stressful life events and personality traits in patients with oral lichen planus. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2015;23:270-276.
- Brown CC. The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology. *Psychophysiology*. 1970;7:66-85.
- Kahn JK, Rubinow DR, Davis CL, Kling M, Post RM. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biol Psychiatry*. 1988;23:335-349.
- Laudat M, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaum B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:343-348.
- Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:163-171.
- Ulhoa MA, Marqueze EC, Kantermann T, Skene D, Moreno C. When does stress end? Evidence of a prolonged stress reaction in shiftworking truck drivers. *Chronobiol Int*. 2011;28:810-818.
- Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary-amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28:147-156.
- Härle P, Straube RH, Wiest R, et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic—pituitary—adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:51-56.
- Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus: a prospective case-control study. *Medicine*. 2015;94:e1184.
- Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25:1-35.
- Nagy T, Lien RV, Willemsen G, et al. A fluid response: alpha-amylase reactions to acute laboratory stress are related to sample timing and saliva flow rate. *Biol Psychol*. 2015;109:111-119.
- Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Arch Oral Biol*. 2004;49:963-968.
- Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol*. 2004;49:149-154.

Reprint requests:

Alessandra Laís Pinho Valente Pires
Department of Health
State University of Feira de Santana
Av. Transnordestina, s/n. Bairro Novo Horizonte
Feira de Santana
Bahia 44036-900

Brazil.
lecavalent@hotmail.com

SUBPROJETO 03

ARTIGO: Análise de rede de sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos com líquen plano oral e avaliação de biomarcadores salivares: Uma nova abordagem

*Artigo a ser submetido no periódico **Oral Oncology***

Análise de rede de sintomas de ansiedade e depressão e biomarcadores salivares em indivíduos com líquen plano oral: Uma nova abordagem

Alessandra Laís Pinho Valente Pires^a, Murilo Cruz Lopes^b, Ynara Bosco de Oliveira Lima-Arsati^c, Franco Arsati^d, Rodrigo Tripodi Calumby^e, Valéria Souza Freitas^f

^aDepartamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^bDepartamento de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^cDepartamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^dDepartamento de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

^eDepartamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil

Autor correspondente: Alessandra Laís Pinho Valente Pires. Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Department de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s/n. Bairro Novo Horizonte, Feira de Santana, Bahia, 44036-900, Brazil. Tel: (+55) 75 3161-8096. E-mail address: lecavalent@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Estimar a estrutura de rede de 21 sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos diagnosticados com líquen plano oral e comparar com os níveis de biomarcadores salivares.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo caso-controle, com 21 indivíduos com diagnóstico clínico e histopatológico de líquen plano oral e 21 controles, pareados por sexo e idade. Foram administrados os inventários de ansiedade e depressão de Beck. Os níveis de cortisol salivar e alfa-amilase foram determinados pelo método imunoenzimático. Uma análise descritiva dos escores de ansiedade e depressão foi obtida por meio do teste exato de Fisher. Além disso, o teste do χ^2 de Fisher e Pearson foi utilizado para comparar a distribuição das respostas dos participantes aos itens dos inventários. Em relação à análise de rede, os dados foram analisados estatisticamente usando modelos de rede de correlação parcial regularizados.

Resultados: Não foi observada associação estatisticamente significativa quanto os escores de ansiedade ($p = 0,15$) e depressão ($p = 0,13$) e o líquen plano oral. O sintoma *trêmulo* foi o mais central dentro da rede de sintomas de ansiedade de indivíduos com a doença e, em relação aos sintomas de depressão, foram os *sentimentos de punição e autocrítica*. Ao explorar a relação com o cortisol e alfa-amilase, relações fracas foram encontradas entre eles. Ao comparar a estruturas de rede dos casos e controles, as redes dos sintomas de ansiedade não diferiram entre os grupos ($p = 0,18$). No entanto, quanto à depressão, a força global mostrou que a rede do grupo controle estava mais ligada do que a rede do grupo LPO (força global de 69,29 vs 27,35, $p < 0,000$), revelando uma diferença entre elas.

Conclusão: Nossos resultados demonstraram uma estrutura da rede de sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos com líquen plano oral. A abordagem de rede traz um novo caminho metodológico para explorar os biomarcadores salivares e configurações de sintomas relacionados a estados psicológicos que possam estar relacionados a doenças imunomediadas como o líquen plano oral.

Palavras-chaves: Líquen Plano Oral, Estresse Psicológico, Ansiedade, Depressão.

ABSTRACT

Objective: To estimate the network structure of 21 symptoms of anxiety and depression in individuals diagnosed with oral lichen planus (OLP) and compare it with salivary biomarkers, cortisol and alpha-amylase. **Materials and Methods:** A case-control study was performed, with 21 cases of individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus, and 21 controls, matched by sex and age, of individuals without the disease. Beck Anxiety and Depression Inventories were administered. Levels of salivary cortisol and alpha-amylase were determined. A descriptive analysis of anxiety and depression scores was obtained using the Fisher exact test. In addition, the Fisher and Pearson's χ^2 test were used to compare the distribution of participants' answers to the items in the instruments. Regarding network analysis, data were statistically analysed using regularized partial correlation network models. **Results:** There was no statistically significant association between anxiety ($p = 0.15$) and depression ($p = 0.13$) scores and oral lichen planus. The shaky/unsteady symptom was the most central within the network of anxiety symptoms of individuals with the disease and, in relation to depression symptoms, feelings of punishment and self-criticism. When exploring the relationship with cortisol and alpha-amylase, weak relationships were found between them. When comparing the network structures of cases and controls, the networks of anxiety symptoms did not differ between groups ($p = 0.18$). However, for depression, the global strength showed that the network of the control group was more connected than the network of the OLP group (overall strength 69.29 vs. 27.35, $p < 0.000$), revealing a difference between them. **Conclusion:** Our results demonstrate the network structure of anxiety and depression symptoms in individuals with oral lichen planus. The network approach brings a new methodological way to explore symptom configurations. It is expected that this study will encourage future network studies, including investigations with biomarkers and interactions related to anxiety and depression.

Keywords: Oral Lichen Planus, Psychological Stress, Anxiety, Depression.

INTRODUÇÃO

O líquen plano oral (LPO) é uma doença crônica imunomediada³ que afeta entre 1% e 2% da população em geral^{4,5}. Apresenta uma variedade de formas clínicas, com presença ou não de sintomatologia^{6,7} e, apesar de ser considerada uma desordem potencialmente maligna, sua taxa de transformação maligna é variável, principalmente pela falta de critérios mais uniformes para o diagnóstico da doença^{8,9}.

Em relação a etiopatogenia do LPO, tem sido sugerido uma resposta imunológica mediada por células T a uma alteração antigênica induzida na mucosa oral, na qual ocorre uma alteração das células basais do epitélio^{10,11}, mas os eventos precipitantes não estão completamente esclarecidos¹².

Fatores psicológicos, como ansiedade, depressão e estresse, têm sido investigados, visto que parecem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e / ou progressão do LPO^{13,14}. Alguns estudos mostraram que indivíduos com LPO apresentavam níveis mais elevados de estresse, ansiedade e depressão^{15,16}.

As doenças bucais e as condições nas quais fatores psicológicos atuam por meio de mecanismos neurológicos, endócrinos e imunológicos têm sido discutidas à luz da psiconeuroimunologia¹. Estudos nessa área apontam o papel dos estressores psicológicos agudos e crônicos nas mudanças nas respostas imunológicas predominantemente mediadas pelos mediadores neuroendócrinos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e do eixo simpático-adrenal².

Um dos insights mais importantes obtidos com as pesquisas recentes é o fato de que a ansiedade e depressão devem ser compreendidas à luz de um sistema mais amplo¹⁷, devido a complexidade das relações entre os sintomas individuais de cada um destes estados psicológicos¹⁸. A prática de construir um somatório de pontuações para classificar os indivíduos de acordo com presença ou ausência de ansiedade e depressão acaba por não conferir uma atenção analítica aos sintomas individuais, de modo que diferentes sintomas acabam sendo relacionados a uma categoria indiferenciada¹⁹.

As análises de rede têm sido uma maneira de avaliar sistemas complexos. Esses modelos têm sido aplicados especialmente nas áreas da psicologia²⁰ e psiquiatria²¹ e descrevem graficamente as interações entre um número grande de variáveis, sendo que cada uma delas são representadas por um ponto (nó) e as interações são representadas por linhas (arestas) conectando os nós²².

Uma rede resultante de interações complexas pode não apenas informar como os sintomas específicos estão interagindo entre si^{19,23}, mas também de que forma eles se relacionam com variáveis externas, como os marcadores biológicos de estresse^{19,24}. Níveis salivares de cortisol e alfa-amilase (A-A) têm sido estudados em relação às mudanças psicológicas em pacientes com LPO, mas com resultados ainda controversos²⁵⁻²⁷.

Modelos de rede estimam as relações entre os sintomas e oferecem uma nova perspectiva sobre por que os sintomas se agrupam. A relevância desta estrutura é que nos permite focar a importância de cada sintoma dentro da rede, possibilitando a exploração de relações específicas dos sintomas com fatores de risco e proteção, e os alvos específicos de sintomas para intervenções clínicas²⁸. Assim, o objetivo deste estudo é estimar a estrutura de rede de 21 sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos diagnosticados com LPO e comparar com os níveis de biomarcadores salivares (cortisol e A-A), fornecendo uma nova perspectiva para a compreensão da relação dos fatores psicológicos em indivíduos com o LPO através da análise de rede.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Trata-se de uma análise secundária de um estudo caso-controle pareado, realizado no período de 2017-2018, em um Centro de Referência em Lesões Bucais do Núcleo de Câncer Oral do Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana (Protocolo nº 114.132). Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi realizado de acordo com a declaração de Helsinque.

Participantes

Uma amostra de conveniência foi formada por 42 indivíduos provenientes das clínicas odontológicas da UEFS.

Grupo caso: Formado por 21 indivíduos, de ambos os sexos e com 18 anos ou mais, acometidos por qualquer forma clínica de LPO (reticular, placa, papular, atrófica, erosiva), mas sem desconforto oral, sensação de queimação ou dor nos dias de coleta. O diagnóstico foi confirmado clinicamente e por exame histopatológico, segundo os critérios estabelecidos por Van der Meij e Van der Waal²⁹.

Grupo controle: Os 21 indivíduos deste grupo foram pareados por sexo e idade (proporção 1:1), recrutados de outras clínicas odontológicas da Universidade Estadual de Feira de Santana. Eles também foram escolhidos de acordo com nível socioeconômico semelhante ao caso pareado.

Foram excluídos indivíduos com doenças sistêmicas (por exemplo, hipertensão, síndrome metabólica, disfunção renal ou doença psiquiátrica), grávidas e quaisquer indivíduos que faziam uso de medicamentos como imunossupressores, antiinflamatórios não esteroides ou possuíam hábitos como tabagismo ou etilismo.

A idade média do grupo LPO foi de 49,19 ($\pm$ 13,97) anos e do grupo controle de 48,10 ($\pm$ 13,82), com lesões do tipo reticular e placa (85,70%), seguido de atrófica –erosiva (14,30%). Em ambos os grupos, 71,4% dos pacientes eram do sexo feminino e 28,6% do masculino.

Mensuração

Mensuração de Ansiedade e Depressão

A presença de ansiedade e depressão foi mensurada por meio do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)³⁰ e do Inventário de Depressão de Beck (BDI)³¹. As pontuações BAI e BDI foram calculadas somando as respostas dadas pelos participantes para cada um dos 21 itens.

O BAI mensura sensações físicas, autopercepção do estado emocional e dos comportamentos que envolvem sintomas de ansiedade para classificar a intensidade da ansiedade. As afirmações descritivas de sintomas de ansiedade, numa escala de 4 pontos, refletem os níveis de gravidade de cada sintoma: 1) absolutamente não; 2) levemente: não me incomodou muito; 3) moderadamente: foi muito desagradável, mas pude suportar; 4) gravemente: dificilmente pude suportar. A intensidade dos sintomas foi classificada em mínimo (0-7), leve (8-15), moderado (16-25) ou severo (26-63).

Para cada item do BDI, os escores variam de 0-3 que corresponde a níveis crescentes de gravidade da sintomatologia. A soma dos escores dos itens individuais fornece um escore total, que varia de 0-63. A intensidade dos sintomas depressivos foi classificada em mínimo (0-9), leve (10-18), moderado (19-29) ou severo (30-63).

Mensuração dos biomarcadores

Foram analisados cortisol e A-A, biomarcadores reprodutivos associados a sintomas de ansiedade e depressão. As amostras foram obtidas da saliva e coletadas ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir, por meio de Salivettes® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha).

Os níveis de cortisol e A-A foram quantificados, respectivamente, pela **resposta ao cortisol ao acordar** (CAR), que foi definida pela subtração dos níveis de cortisol trinta minutos após acordar dos níveis de cortisol ao acordar; o **declínio diurno do cortisol** foi definido como a subtração dos níveis de cortisol trinta minutos após acordar dos níveis de cortisol antes de dormir, bem como a resposta de **A-A ao acordar** (AAR) e o **aumento diurno da A-A**.

Os indivíduos mantiveram um rolete de algodão sob a língua por três minutos e, em seguida, inseriram imediatamente no tubo de polietileno. Os indivíduos foram orientados a não escovar os dentes ou ingerir qualquer substância pela boca por uma hora antes da coleta de saliva e a não ingerir álcool ou cafeína por 12 horas antes da coleta. As amostras foram centrifugadas (1000 xg, 4 ° C, 2 minutos) de modo que a saliva foi removida do rolete de algodão, e foi então aliquoteada em microtubos e congelada (-20 ° C) até o momento da análise, que variou de dois a cinco meses.

Todos os biomarcadores foram medidos por ensaio imunoenzimático (ELISA). A análise do cortisol salivar foi realizada com um kit específico (Salimetrics®, State College, Pennsylvania) e uma quantificação da A-A foi realizada por método colorimétrico utilizando-se o kit comercial (Salimetrics®, State College, Pensilvânia). A concentração de cortisol ($\mu\text{g} / \text{dl}$) e A-A (U / ml) foi calculada em cada amostra de saliva, utilizando o software Galapagos para leitoras de microplacas EZ read (Biochrom, Reino Unido).

Análise de dados

Primeira etapa da análise

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP), enquanto as variáveis qualitativas foram descritas sua frequência e porcentagem. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar os dois grupos de ansiedade e depressão. Além disso, o teste do χ^2 de Fisher e Pearson foi utilizado para comparar a distribuição das respostas dos participantes aos

itens dos instrumentos. O teste T de student foi usado para comparar como médias de CAR / AAR e, tanto o declínio diurno do cortisol quanto o aumento diurno da A-A entre os grupos.

Foi realizado o ajuste dos fatores de confusão por meio de análise de regressão logística múltipla condicional. A modelagem foi baseada no procedimento *backward*, iniciando-se com o modelo completo (saturado) com todas as covariáveis explicativas. Os intervalos de confiança para as medidas de associação foram calculados pelo método de *Wald*. O OLP foi considerado uma variável dependente e os fatores psicológicos (ansiedade e depressão) e níveis salivares de cortisol e A-A foram consideradas variáveis independentes. Foi adotado nível de significância de 5%, sendo $p \leq 0,05$ considerado significativo. Essas análises estatísticas foram realizadas por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 17.0.

Segunda etapa da análise

Utilizou-se o R package *qgraph*, versão 1.4.1 (<https://cran.r-project.org/web/packages/qgraph/index.html>)³² e estimou-se a estrutura de rede entre os sintomas e biomarcadores de ansiedade e depressão em toda a amostra de indivíduos usando um modelo Gráfico Gaussiano (GGM)³³. Para calcular as arestas, calculamos correlações policóricas entre todos os itens. Em um GGM, as arestas representam correlações parciais regularizadas entre os nós. Um tutorial é disponível em Epskamp and Fried³⁴.

As redes consistem em nós (sintomas nesta análise) e arestas (conexões entre sintomas). Para lidar com o problema de conjuntos de dados relativamente pequenos, empregou-se o algoritmo gráfico LASSO (*least absolute shrinkage and selection operator*)³³, uma técnica de regularização comum que limita a soma total dos valores absolutos dos parâmetros, tratando os pesos das arestas positivas e negativas igualmente, o que leva as estimativas das arestas encolher para zero e abandonar o modelo. Dessa forma, o LASSO retorna um modelo de rede esparsa (ou seja, conservadora), em que apenas um número pequeno de arestas é usado para explicar a estrutura de covariação nos dados³⁴.

Para obter mais informações sobre a importância estrutural dos nós nas redes, ou seja, realizar a inferência de rede, estimaram-se os parâmetros de centralidade³⁵. Calcularam-se os índices de **centralidade de força**, de **intermediário** e de **proximidade**, sendo que: a) centralidade da força é calculada somando o valor absoluto dos pesos de todas as arestas da rede que estão conectados a um nó específico, indicando qual nó tem as conexões gerais mais fortes³⁶; b) centralidade de intermediário revela com que frequência um nó está no caminho mais curto entre todos os conjuntos de dois nós na rede, significando que nós com alta

intermediação estão ao longo dos caminhos mais curtos conectando outros nós na rede³⁷; c) centralidade de proximidade resume a distância média de um nó a todos os outros nós na rede e é calculada pelo inverso da soma da distância de um nó a todos os outros nós na rede, o que significa que nós com alta proximidade podem influenciar outros nós na rede mais rapidamente³⁵.

Nos gráficos resultantes, as linhas verdes representam associações positivas, e linhas vermelhas associações negativas. Quanto mais espessa e saturada a aresta, mais forte a associação entre dois nós. Para cada rede, calculamos o valor global valores de força (isto é, a conectividade) somando os valores absolutos de todas as arestas.

RESULTADOS

Sintomas de Ansiedade e Depressão

No grupo de indivíduos com LPO, a pontuação média do BAI foi de 12,04 ($\pm 7,22$), enquanto para os controles foi de 4,85 ($\pm 5,17$). Em relação ao BDI, a pontuação foi de 10,48 ($\pm 5,82$) e 4,95 ($\pm 5,21$), respectivamente para o grupo LPO e os controles.

A distribuição dos grupos de acordo com os escores do BAI e do BDI está descrita na Tabela 1. Foi observada associação estatisticamente significativa para os escores de ansiedade ($p = 0,001$) e depressão ($p = 0,005$) e LPO na análise bivariada.

Considerando a distribuição das respostas a cada item do instrumento BAI, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles para os sintomas *medo que aconteça o pior* ($X^2 (3) = 10,34$; $p = 0,01$) e *tremores nas mãos* ($X^2 (2) = 6,78$; $p = 0,02$) (Tabela 2). Além disso, foram encontradas diferenças nos sintomas de depressão relacionados à *tristeza* ($X^2 (1) = 5,45$; $p = 0,04$); *perda de prazer* ($X^2 (2) = 7,81$; $p = 0,01$) e *indecisão* ($X^2 (2) = 10,5$; $p = 0,00$) (Tabela 3).

Níveis de cortisol salivar e alfa-amilase

Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias de CAR ($p = 0,25$), declínio diurno do cortisol ($p = 0,38$) e AAR ($p = 0,83$) ou aumento diurno A-A ($p = 0,09$) (Tabela 4).

A fim de explorar os fatores associados ao LPO, realizou-se regressão logística. O modelo completo saturado está apresentado na Tabela 5. As variáveis foram sendo excluídas em cada uma das etapas, não havendo resultado estatisticamente significativo e, após cinco etapas, permaneceu um modelo reduzido com a variável ansiedade ($p=0,15$) e depressão

($p=0,13$) que não foram significativamente associados ao LPO.

Rede de sintomas de ansiedade e biomarcadores no grupo LPO

A rede de sintomas de ansiedade e biomarcadores salivares foram analisados na Figura 1A. Havia algumas relações especialmente - fortes e positivas (bordas; ou seja, correlações parciais regularizadas) entre os nós: *incapaz de relaxar - nervoso* (0,71); *dormência ou formigamento - trêmulo* (0,79); *mãos trêmulas - trêmulo* (0,80); *medo que aconteça o pior - medo de perder o controle* (0,77); *trêmulo - rosto afogueado* (0,73); *nervoso - indigestão* (0,70); *sensação de calor - rosto afogueado* (0,81). *Instável* teve uma associação negativa e moderada com *mãos trêmulas* (-0,66). No geral, os biomarcadores tiveram poucas e moderadas relações com os sintomas de ansiedade. O CAR teve uma correlação negativa com AAR (-0,54), assim como AAR – *sensação de desmaio* (-0,57).

Calculamos a centralidade da força, da proximidade e da intermediação para os 25 nós (Figura 1b). Os índices de centralidade foram inter-relacionadas ($r = 0,96$ entre a força do nó e a proximidade, 0,72 entre a força do nó e a intermediação, e 0,75 entre a proximidade e intermediação). Devido a essas altas inter-correlações, e porque a ordem da centralidade da força foi estimada de forma mais confiável, portanto, focamos nossa interpretação dos sintomas mais relevantes na centralidade da força do nó neste estudo.

Nesta rede, o sintoma *trêmulo* teve a maior centralidade de força, e foi considerado o sintoma mais importante dentro da rede. Além disso, apresenta intermediação, juntamente com sintomas *atordoado/tonto* e *rosto afogueado*.

Rede de sintomas depressivos e biomarcadores no grupo LPO

Exploramos a relação dos sintomas depressivos com o cortisol e A-A (Figura 2A). Houve sete associações positivas fortes entre os nós: *passado fracassado - sentimentos de punição* (0,78); *falha passada - autocrítica* (0,86); *sentimentos de punição - autocrítica* (0,89); *sentimentos de punição - choro* (0,79); *autocrítica - choro* (0,73); *mudanças no apetite - dificuldade de concentração* (0,73).

Os biomarcadores tiveram poucas e fracas relações com os sintomas depressivos. Calculamos força, proximidade e centralidade de intermediação para os 25 nós (Figura 2B). A centralidade de proximidade e de força foram fortemente correlacionadas ($r = 0,93$). Os sintomas com maior centralidade de força foram em ordem decrescente: *sentimentos de punição e autocrítica*.

Comparação entre a rede dos sintomas de ansiedade e depressão e os biomarcadores no grupo de LPO e no grupo controle

Investigamos as diferenças entre o grupo LPO e os controles em relação à estrutura da rede de sintomas de ansiedade e depressão (Figura 3). O teste de comparação de rede para força global mostrou que a rede do grupo LPO tem força de conexão semelhante ao grupo controle em relação à ansiedade (força global de 31,40 vs 36,04). O teste de estrutura de rede revelou que as redes não diferiram entre os grupos ($p = 0,18$).

Em relação à depressão, a força global mostrou que a rede do grupo controle estava mais ligada do que a rede do grupo LPO (força global de 69,29 vs 27,35, $p < 0,000$), revelando uma diferença entre as políticas globais da rede.

DISCUSSÃO

O LPO é uma doença imunomediada que tem sido frequentemente associada a fatores psicológicos. No presente estudo, foram realizadas duas etapas de investigação. A primeira delas avaliou os escores e as respostas dos indivíduos em relação ao BAI e BDI, assim como os níveis salivares de cortisol e A-A. Na segunda, visualizamos a estruturação da rede de 21 sintomas de ansiedade e depressão com a inclusão de biomarcadores em indivíduos do grupo caso e nos controles.

No presente estudo, houve associação entre ansiedade ($p=0,001$) e depressão ($p=0,005$) e o LPO na análise bivariada, mas estes achados não foram confirmados pela análise multivariada. Foram aplicadas as escalas de BAI e BDI, consideradas instrumentos de alta confiabilidade e elevada consistência interna³⁸ para mensurar esses fatores psicológicos, além de serem questionários de rápida aplicação e de fácil compreensão^{39,40}. Chaudhary (2004)⁴²; Soto Araya et al. (2004)⁴⁴; Lundqvist et al. (2006)⁴¹; Vilar-Villanueva et al. (2019)⁴⁵ observaram maiores níveis de ansiedade em indivíduos com LPO, embora tenham usado diferentes instrumentos de avaliação. No estudo de Girardi et al. (2011)³⁹ não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à ansiedade ($p=0,611$) e depressão ($p=0,832$).

As respostas do BAI também foram avaliadas, onde ao se comparar casos e controles, uma diferença estatisticamente significativa foi observada quanto aos sintomas de *medo do pior acontecer* e *mãos trêmulas*. Além disso, quanto aos sintomas *tristeza*, *perda de prazer* e *indecisão* nas respostas do BDI. Não foi possível identificar associação estatisticamente

significante para os demais itens destas escalas. Comparar nossos resultados com as evidências disponíveis é difícil diante da escassez de estudos que abordaram sobre os sintomas individuais de ansiedade em indivíduos com LPO. Um estudo recente de Zucoloto et al. (2019)⁴⁷ avaliou os níveis de ansiedade por meio do Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) e, ao considerar a distribuição das respostas desse instrumento, diferenças foram detectadas entre casos e controles para os sintomas *medo* e *insônia*. No estudo de Schouten et al. (2020)⁴⁸, ao avaliar pacientes em diálise, foi aplicado o BAI e realizado a análise fatorial confirmatória para identificar as dimensões dos sintomas de ansiedade, sendo designadas as dimensões subjetivas e somáticas. Os sintomas somáticos mais prevalentes foram *sensação de desmaio*; *atordoado/tonto*; *sem equilíbrio*; *dormência/formigamento*, enquanto que as dimensões subjetivas mais graves e prevalentes envolviam os sintomas: *incapaz de relaxar*; *medo de acontecer o pior* e *nervosismo*.

Muitos autores demonstraram a importância dos fatores psicológicos para o desenvolvimento do LPO^{15,45,49} e há evidências de que alterações, como depressão e ansiedade, propiciam mudanças na resposta imunológica do indivíduo^{50,51}, levando a alterações no equilíbrio das citocinas Th1/Th2 com o aumento da resposta Th2, que está associada ao desenvolvimento de doenças imunomediadas como o LPO⁵².

Os fatores psicológicos induzem respostas adaptativas ao sistema fisiológico com a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o sistema simpático adrenal. Os níveis de cortisol refletem a atividade do HHA, enquanto a A-A salivar reflete a atividade do sistema simpático adrenal^{53,54}. Alguns estudos comparando a atividade da A-A com estresse agudo mostraram que a este biomarcador refletia a atividade adrenérgica e, portanto, pode ser usada como um índice confiável da atividade do sistema simpático adrenal durante o estresse^{55,56}.

Os níveis de cortisol e A-A salivar foram avaliados neste presente estudo, não havendo associação estatisticamente significativa entre esses biomarcadores e o LPO, diferentemente dos achados de Nadendla et al. (2014)⁵⁷ e Pippi et al. (2014)²⁶. Sabe-se que em condições normais, os eixos HPA e sistema simpático adrenal podem operar de forma cooperativa e complementar. Porém, em algumas doenças autoimunes, pode haver redução da atividade do eixo HPA e aumento da atividade do sistema simpático adrenal, o que pode contribuir para a manutenção de um processo inflamatório contínuo, devido à baixa produção de cortisol e maior produção de A-A salivar. Assim, qualquer disfunção no HHA pode gerar uma redução na produção de cortisol salivar e, conseqüentemente, um aumento na concentração de A-A salivar, o que pode subsequentemente causar doenças que afetam o sistema imunológico como o LPO⁵⁸.

Até onde sabemos, o presente estudo representa a primeira análise de rede para avaliar os sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos com LPO. A análise de rede surge como uma abordagem promissora para sondar as interações multivariadas que ocorrem entre sintomas individuais desses fatores¹⁷. A partir da abordagem de rede, pode-se expandir para a identificação das interações entre os sintomas, não mais se concentrando apenas na gravidade dos mesmos com base na soma das pontuações, o que pode levar uma melhor compreensão das vias causais que conduzem a etiologia e persistência da depressão e ansiedade e o seu reflexo nas doenças bucais relacionadas a estes fatores psicológicos²⁸.

A configuração de cada sintoma de depressão é um importante fator já que os sintomas podem levar a diferenças no comprometimento da função e desempenham papéis diferenciais no curso de episódios de depressão, sendo justificada por uma teoria da rede recentemente proposta de transtornos mentais por Borsboom, o que permite o desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção focadas nos sintomas sob medida. Assim, pode-se examinar, por exemplo, se certas intervenções clínicas nos sintomas mais conectados (centrais) são mais eficazes do que as intervenções nos sintomas periféricos ou mais eficazes do que as intervenções tradicionais que se concentram na soma das pontuações, em vez das interações específicas dos sintomas. Com base nos resultados de centralidade dos sintomas de depressão deste estudo, uma intervenção que enfoca a redução dos conteúdos de pensamento (*sentimentos de punição e autocrítica*), que estavam entre os sintomas mais centrais, poderia ter mais benefícios do que uma intervenção com foco em sintomas cognitivos ou somáticos.

Em uma recente revisão sistemática publicada sobre rede de sintomas de depressão, os resultados indicaram substancial variabilidade entre as amostras dos estudos avaliados, as medidas de depressão e recursos de rede. A *fadiga e humor deprimido* foram os sintomas mais centrais, enquanto as *alterações de peso* tenderam a ter a centralidade mais fraca. A análise de rede sugeriu o papel crítico de *fadiga e humor deprimido*, discutindo as implicações clínicas, incluindo direções futuras para estudos de rede sobre depressão⁵⁹.

As conexões de rede de ansiedade mais fortes em nossos dados foram entre os sintomas *incapaz de relaxar - nervoso*; *dormência ou formigamento - trêmulo*; *mãos trêmulas - trêmulo*; *medo que aconteça o pior - medo de perder o controle*; *trêmulo - rosto afogueado*; *nervoso - indigestão*; *sensação de calor - rosto afogueado*. Em termos de centralidade, o sintoma *trêmulo* apresentou o maior índice de centralidade de força. Há de se refletir que nesta abordagem de rede não significa que os nós periféricos não possam ser altamente relevantes para os indivíduos. Santos Jr (2017)⁶⁰ discute que é possível que um sintoma esteja amplamente desconectado da rede, mas mesmo assim seja um obstáculo substancial para a

vida cotidiana porque causa deficiência severa. O que a abordagem de rede implica, no entanto, é que intervir no nó mais central deve ter um impacto positivo mais forte e mais rápido em toda a síndrome do que intervir em um nó não conectado.

Adicionalmente, neste presente estudo, ocorreram ao analisar os biomarcadores apenas associações de sintomas de ansiedade fracas e moderadas. Houve uma associação negativa entre o *CAR* e *sensação de desmaio*. Nossos resultados indicam que as conexões entre sintomas e os biomarcadores são inconsistentes com a hipótese de que esses marcadores exibem fortes influências causais nos sintomas de ansiedade e depressão. Se fosse esse o caso, teríamos encontrado associações sintoma-biomarcador muito mais fortes e consistentes. Do ponto de vista da rede, nossos resultados não são inesperados porque os sintomas e biomarcadores são parte de processos diferentes e medidos em níveis diferentes; naturalmente, os sintomas tendem a se agrupar com sintomas e biomarcadores com biomarcadores, e as ligações entre esses agrupamentos serão muito mais fracas na natureza. Além disso, o procedimento de regularização que o modelo de rede emprega (poda de pequenas conexões para obter uma rede parcimoniosa) penaliza especificamente esta relação sintoma - conexões de biomarcadores, pois já se espera sejam mais fracas do que outras. Independentemente disso, algumas arestas significativas emergiram dos sintomas de ansiedade-cortisol (*sensação de desmaio* - *CAR*) em nossos achados que justificam análises de acompanhamento porque podem ter algum significado etiológico.

Os resultados deste estudo precisam ser considerados à luz de algumas limitações. Primeiro é o fato de que foi realizado com base em um número relativamente pequeno de casos e controles, e, como os modelos de rede estimam um número grande de parâmetros, amostras maiores serão necessárias para a construção de redes mais robustas. Trata-se também de uma amostra de conveniência não sendo possível extrapolar os resultados à população em geral. Em segundo lugar, alguns sintomas de depressão e ansiedade podem ser substancialmente intercorrelacionados e a questão que surge é se tais itens devem ser combinados em um nó em vez de mantê-los separadamente. Se nós são fenômenos distintos que são correlacionados, eles provavelmente exibem padrões diferenciais de relações com outros nós e devem ser retidos na rede. Se, por outro lado, esses nós são apenas itens com palavras diferentes que medem a mesma construção, eles mostrarão relações semelhantes com outros itens, e devem ser combinados porque eles podem complicar a rede com informações redundantes⁶¹. Neste estudo, decidiu-se reter todos os nós em vez de combinar.

Apesar disso, deve-se destacar que este é o primeiro estudo que avalia a interação dos sintomas de ansiedade e depressão em indivíduos com LPO utilizando análise de rede,

permitindo uma visão mais detalhada sobre os sintomas que podem estar interagindo em relação a esta doença e como está ocorrendo as relações estruturais entre as variáveis. Apesar da amostra pequena, cabe ressaltar que foi utilizado um parâmetro de ajuste conservador (LASSO) que define muitas arestas pequenas como zero e evita estimar associações falso-positivas, significando que, mesmo essas relações sendo pequenas, são muito provavelmente verdadeiras. Além disso, permite avaliar esses sintomas com biomarcadores reprodutivos.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados deste estudo foi possível concluir que o sintoma *trêmulo* foi o mais central dentro da rede de sintomas de ansiedade de indivíduos com a doença e, em relação aos sintomas de depressão, foram os *sentimentos de punição e autocrítica*. Ao explorar a relação com o cortisol e A-A, relações fracas foram encontradas entre eles. A abordagem de rede traz, portanto, um novo caminho metodológico para explorar as configurações de sintomas envolvidos na depressão, estresse e ansiedade e a sua relação com doenças incluindo o LPO. Assim, estudos futuros envolvendo um maior número de casos e que avaliem também a estabilidade e precisão da rede devem ser conduzidos, com a possibilidade de adição de outros biomarcadores e diferentes formas clínicas do LPO às redes de sintomas de modo a explorar como estas variáveis se relacionam no desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

1. Par M, Tarle Z. Psychoneuroimmunology of oral diseases-a review. *Stomatol Edu J*. 2019;6(1):55-65. doi:10.25241/stomaeduj.2019.6(1).art.7
2. Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression. *Brain Behav Immun*. 2007;21(8):1009-1018. doi:10.1016/j.bbi.2007.07.010
3. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian J-V, Thongprasom K, Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis*. 2005;11(6):338-349. doi:10.1111/j.1601-0825.2005.01142.x
4. Park SY, Lee HJ, Kim SH, et al. Factors affecting treatment outcomes in patients with oral lichen planus lesions: A retrospective study of 113 cases. *J Periodontal Implant Sci*. 2018;48(4):213-223. doi:10.5051/jpis.2018.48.4.213
5. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020. doi:10.1111/odi.13323
6. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007;103(SUPPL.). doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.001
7. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332-354. doi:10.1016/j.oooo.2016.05.004
8. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019;96:121-130. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.07.012
9. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(3):287-298. doi:10.1111/JOP.12996
10. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(1):15-21. doi:10.1016/j.bjoms.2007.07.199
11. Roopashree MR, Gondhalekar R V., Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH,

- Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. *J Oral Pathol Med*. 2010;39(10):729-734. doi:10.1111/j.1600-0714.2010.00946.x
12. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J Dermatol*. 2015;60(3):222-229. doi:10.4103/0019-5154.156315
 13. Tawil E, Sediki N, Hassan H. Psychobiological Aspects of Patients with Lichen Planus. *Curr Psychiatry [Egypt]Current Psychiatry*. 2009;1616(44):370-380. <http://www.cpsy.eg.net/pdf/2009/Oct/6en.pdf>. Accessed April 24, 2017.
 14. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A271-A276. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.014
 15. Adamo D, Ruoppo E, Leuci S, Aria M, Amato M, Mignogna MD. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: A case-control study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(2):291-297. doi:10.1111/jdv.12525
 16. Pippi R, Romeo U, Santoro M, Del Vecchio A, Scully C, Petti S. Psychological disorders and oral lichen planus: Matched case-control study and literature review. *Oral Dis*. 2016;22(3):226-234. doi:10.1111/odi.12423
 17. Cramer AOJ, van Borkulo CD, Giltay EJ, et al. Major Depression as a Complex Dynamic System. Branchi I, ed. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167490. doi:10.1371/journal.pone.0167490
 18. Fried EI. Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. *Front Psychol*. 2015;6(MAR). doi:10.3389/FPSYG.2015.00309
 19. Fried EI, Nesse RM. Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. 2015. doi:10.1186/s12916-015-0325-4
 20. Costantini G, Epskamp S, Borsboom D, et al. State of the aRt personality research: A tutorial on network analysis of personality data in R. *J Res Pers*. 2015;54:13-29. doi:10.1016/j.jrp.2014.07.003
 21. Borsboom D, Cramer AOJ. Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9(1):91-121. doi:10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608
 22. Haslbeck JMB, Lourens ·, Waldorp J. How well do network models predict observations? On the importance of predictability in network models. *Behav Res*. 2018;50:853-861. doi:10.3758/s13428-017-0910-x
 23. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017;16(1):5-

13. doi:10.1002/wps.20375
24. Santos H, Fried EI, Asafu-Adjei J, Ruiz RJ. Network Structure of Perinatal Depressive Symptoms in Latinas: Relationship to Stress and Reproductive Biomarkers HHS Public Access. *Res Nurs Heal*. 2017;40(3):218-228. doi:10.1002/nur.21784
25. Girardi C, Luz C, Cherubini K, de Figueiredo MAZ, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56(9):864-868. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.02.003
26. Pippi R, Patini R, Ghiciuc CM, et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary ??-amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(1):147-154.
27. Pires ALPV, Simoura JA da S, Cerqueira JDM, et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(6). doi:10.1016/j.oooo.2020.10.004
28. Santos HP, Kossakowski JJ, Schwartz TA, Beeber L, Fried EI. Longitudinal network structure of depression symptoms and self-efficacy in low-income mothers. *PLoS One*. 2018;13(1). doi:10.1371/journal.pone.0191675
29. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(9):507-512. doi:10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x
30. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893-897. doi:10.1037//0022-006x.56.6.893
31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
32. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ, Schmittmann VD, Borsboom D. Qgraph: Network visualizations of relationships in psychometric data. *J Stat Softw*. 2012;48(1):1-18. doi:10.18637/jss.v048.i04
33. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. *Sparse Inverse Covariance Estimation with the Graphical Lasso*.; 2007.
34. Epskamp S, Fried EI. A Tutorial on Regularized Partial Correlation Networks. *Psychol*

- Methods*. 2016;23(4):617-634. doi:10.1037/met0000167
35. Opsahl T, Agneessens F, Skvoretz J. Node centrality in weighted networks: Generalizing degree and shortest paths. *Soc Networks*. 2010;32(3):245-251. doi:10.1016/J.SOCNET.2010.03.006
 36. Newman MEJ. Analysis of weighted networks. *Phys Rev E*. 2004;70(5):056131. doi:10.1103/PhysRevE.70.056131
 37. Brandes U. A faster algorithm for betweenness centrality*. <https://doi.org/10.1080/0022250X20019990249>. 2010;25(2):163-177. doi:10.1080/0022250X.2001.9990249
 38. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 1996;29(4):453-457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8736107>. Accessed May 12, 2017.
 39. Girardi C, Luz C, Cherubini K, Figueiredo MAZ De, Nunes MLT, Salum FG. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels, psychological factors in patients with oral lichen planus. *Arch Oral Biol*. 2011;56(9):864-868. doi:10.1016/j.archoralbio.2011.02.003
 40. Pires ALPV, Simoura JADS, Cerqueira JDM, et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020. doi:10.1016/j.oooo.2020.10.004
 41. Lundqvist EN, Wahlin YB, Bergdahl M, Bergdahl J. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2006;20(6):661-666. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01559.x
 42. Chaudhary S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Aust Dent J*. 2004;49(4):192-195. doi:10.1111/j.1834-7819.2004.tb00072.x
 43. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral*. 9(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704611>. Accessed April 24, 2017.
 44. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral*. 2004;9(1):1-7.
 45. Vilar-Villanueva M, Gándara-Vila P, Blanco-Aguilera E, et al. Psychological disorders

- and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. *Oral Dis.* September 2019. doi:10.1111/odi.13106
46. Mohamadi Hasel K, Besharat MA, Abdolhoseini A, Alaei Nasab S, Niknam S. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. *Int J Behav Med.* 2013;20(2):286-292. doi:10.1007/s12529-012-9226-5
 47. Zucoloto ML, Shibakura MEW, Pavanin JV, et al. Severity of oral lichen planus and oral lichenoid lesions is associated with anxiety. *Clin Oral Investig.* April 2019. doi:10.1007/s00784-019-02892-2
 48. Schouten RW, Nadort E, Harmse V, et al. Symptom dimensions of anxiety and their association with mortality, hospitalization and quality of life in dialysis patients. *J Psychosom Res.* 2020;133:109995. doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2020.109995
 49. Alves MGO, do Carmo Carvalho BF, Balducci I, Cabral LAG, Nicodemo D, Almeida JD. Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):29-32. doi:10.1111/ijd.12052
 50. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune Suppression and Immune Activation in Depression. *Brain Behav Immun.* 2011;25(2):221-229. doi:10.1016/j.bbi.2010.10.008
 51. Zdanowicz N RCJDDT. Depression and Immunity: a Psychosomatic Unit - PubMed. *Psychiatr Danub.* 2017;29(3):274-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953777/>. Accessed December 15, 2020.
 52. Zhu Z Da, Ren XM, Zhou MM, Chen QM, Hua H, Li CL. Salivary cytokine profile in patients with oral lichen planus. *J Dent Sci.* July 2021. doi:10.1016/J.JDS.2021.06.013
 53. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(2):163-171. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.026
 54. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):486-496. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.01.014
 55. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol.* 2005;55(3):333-342. doi:10.1016/J.IJPSYCHO.2004.09.009
 56. Ali N, Nater UM. Salivary Alpha-Amylase as a Biomarker of Stress in Behavioral Medicine. doi:10.1007/s12529-019-09843-x
 57. Nadendla LK. Association of Salivary Cortisol and Anxiety Levels in Lichen Planus Patients. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;10-12. doi:10.7860/JCDR/2014/8058.5225

58. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated salivary alpha-Amylase level, association between depression and disease activity, and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus Erythematosus: A prospective case-control study. *Med (United States)*. 2015;94(30). doi:10.1097/MD.0000000000001184
59. H S, EI F, J A-A, RJ R. Network Structure of Perinatal Depressive Symptoms in Latinas: Relationship to Stress and Reproductive Biomarkers. *Res Nurs Health*. 2017;40(3):218-228. doi:10.1002/NUR.21784
60. EI F, S E, RM N, F T, D B. What are “good” depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord*. 2016;189:314-320. doi:10.1016/J.JAD.2015.09.005

Tabela 1. Distribuição dos grupos de acordo com nível de Ansiedade e depressão mensurado pelo BAI e BDI, respectivamente.

	BAI	BDI
	N (%)	N (%)
<i>LPO grupo</i>		
Mínimo	9(42.90)	19(90.50)
Médio	4(19.00)	1(4.80)
Moderado	8(38.10)	1(4.80)
<i>Controle grupo</i>		
Mínimo	17(81.00)	9(42.90)
Médio	3(14.30)	9(42.90)
Moderado	1(4.8)	3(14.30)

Tabela 2. Distribuição da resposta dos participantes relacionados ao sintomas de ansiedade.

Sintomas	Código	Grupos	N (%)				p
			Absoluta- mente não	Levemente	Moderada- mente	Grave	
BAI							
Dormência ou formigamento (numbness or tingling)	b01	LPO Controle	6(28.60) 13(61.90)	11(52.40) 5(23.8)	3(14.30) 3(14.30)	1(4.80) 0(0.00)	0.08
Sensação de calor (feeling hot)	b02	LPO Controle	9(42.90) 13(61.90)	5(23.80) 7(33.30)	4(19.00) 1(4.80)	3(14.30) 0(0.00)	0.13
Tremores nas pernas (wobbliness in legs)	b03	LPO Controle	15(71.40) 18(78.60)	5(23.80) 1(4.80)	1(4.80) 1(4.80)	0(0.00) 1(4.80)	0.22
Incapaz de relaxar (unable to relax)	b04	LPO Controle	11(52.40) 17(81.00)	7(33.30) 2(9.50)	2(9.50) 1(4.80)	1(4.80) 1(4.80)	0.18
Medo que aconteça o pior (fear of worst happening)	b05	LPO Controle	6(28.60) 16(76.20)	7(33.30) 4(19.00)	6(28.60) 1(4.80)	2(9.50) 0(0.00)	0.01*
Atordoado ou tonto (dizzy or lightheaded)	b06	LPO Controle	15(71.40) 18(85.70)	4(19.00) 2(9.50)	2(9.50) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.54
Palpitação ou aceleração do coração (heart pounding / racing)	b07	LPO Controle	8(38.10) 15(71.40)	6(28.60) 4(19.00)	6(28.60) 2(9.50)	1(4.80) 0(0.00)	0.12
Sem equilíbrio (unsteady)	b08	LPO Controle	19(90.50) 21(100.00)	2(9.50) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.48
Aterrorizado (terrified or afraid)	b09	LPO Controle	16(76.20) 18(85.70)	4(19.00) 3(14.30)	1(4.80) 0(0.00)	0(0.00)	0.69
Nervoso (nervous)	b10	LPO Controle	8(38.10) 15(71.40)	5(23.80) 4(19.0)	4(19.00) 1(4.80)	4(19.00) 1(4.80)	0.13
Sensação de sufocação (feeling of choking)	b11	LPO Controle	18(85.70) 20(95.20)	3(14.30) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.60
Tremores nas mãos (hands trembling)	b12	LPO Controle	15(71.40) 21(100.00)	5(23.80) 0(0.00)	1(4.80) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.02*
Trêmulo (shaky / unsteady)	b13	LPO Controle	17(81.00) 20(95.20)	3(14.30) 0(0.00)	1(4.80) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.23
Medo de perder o controle (fear of losing control)	b14	LPO Controle	12(57.10) 18(85.70)	3(14.30) 2(9.50)	5(23.80) 1(4.80)	1(4.80) 0(0.00)	0.13
Dificuldade de respirar (difficulty in breathing)	b15	LPO Controle	18(85.70) 18(85.70)	1(4.80) 1(4.80)	1(4.80) 2(9.50)	1(4.80) 0(0.00)	1.0
Medo de morrer (fear of dying)	b16	LPO Controle	16(76.20) 17(81.00)	2(9.50) 3(14.30)	3(14.30) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.74
Assustado (scared)	b17	LPO Controle	14(66.70) 17(81.00)	7(33.30) 3(14.30)	0(0.00) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.27
Indigestão ou desconforto no abdômen (indigestion)	b18	LPO Controle	8(38.10) 11(52.40)	6(28.60) 9(42.80)	4(19.00) 1(4.80)	3(14.30) 0(0.00)	0.14
Sensação de desmaio (faint / lightheaded)	b19	LPO Controle	17(81.00) 21(100.00)	3(14.30) 0(0.00)	1(4.80) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.10
Rosto afogueado (face flushed)	b20	LPO Controle	17(81.00) 19(90.50)	1(4.80) 2(9.50)	1(4.80) 0(0.00)	2(9.50) 0(0.00)	0.50
Suor (hot / cold sweats)	b21	LPO Controle	15(71.40) 18(85.70)	2(9.50) 2(9.50)	3(14.30) 1(4.80)	1(4.80) 0(0.00)	0.63

Student's t-test ; *Statistically significance

Table 3. Distribuição da resposta dos participantes relacionados ao sintomas de depressão

Sintomas	Código	Grupos	N (%)				p
			Absoluta- mente não	Levemente	Moderada- mente	Grave	
BDI							
Tristeza (sadness)	b01	LPO Controle	11(52.40) 18(85.70)	10(47.60) 3(14.30)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.01*
Pessimismo (pessimism)	b02	LPO Controle	16(76.20) 17(81.00)	4(19.00) 4(19.00)	0(0.00) 0(0.00)	1(4.80) 0(0.00)	1.00
Passado fracassado (past failure)	b03	LPO Controle	14(66.70) 20(95.20)	4(19.00) 1(4.80)	3(14.30) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.07
Perda de prazer (loss of pleasure)	b04	LPO Controle	8(38.10) 17(81.00)	10(47.60) 3(14.30)	3(14.30) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.01*
Sentimento de culpa (guilty feelings)	b05	LPO Controle	18(85.70) 18(85.70)	3(14.30) 2(9.50)	0(0.00) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	1.00
Sentimento de punição (punishment feelings)	b06	LPO Controle	16(76.20) 18(85.70)	2(9.50) 1(4.80)	2(9.50) 1(4.80)	1(4.80) 1(4.80)	0.84
Não gostar de si mesmo (self-dislike)	b07	LPO Controle	13(61.90) 17(81.00)	8(38.10) 4(19.00)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.30
Autocrítica (self-criticalness)	b08	LPO Controle	15(71.40) 20(95.20)	3(14.30) 1(4.80)	3(14.30) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.15
Pensamentos e desejos suicidas (suicidal thoughts of wishes)	b09	LPO Controle	21(100.00) 21(100.00)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	—
Chorando (crying)	b10	LPO Controle	14(71.40) 17(81.00)	4(19.00) 3(14.30)	2(9.50) 0(0.00)	0(0.00) 1(4.80)	0.53
Agitação (agitation)	b11	LPO Controle	9(42.90) 15(71.40)	9(42.90) 6(28.60)	2(9.50) 0(0.00)	1(4.80) 0(0.00)	0.12
Perda de interesse (loss of interest)	b12	LPO Controle	18(85.70) 20(95.20)	1(4.80) 1(4.80)	1(4.80) 0(0.00)	1(4.80) 0(0.00)	0.73
Indecisão (indecisiveness)	b13	LPO Controle	8(38.10) 18(85.70)	11(52.40) 2(9.50)	2(9.50) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.00*
Inutilidade (worthlessness)	b14	LPO Controle	13(61.90) 14(66.70)	7(33.30) 6(28.60)	1(4.80) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	1.00
Perda de energia (loss of energy)	b15	LPO Controle	16(76.20) 18(85.70)	3(14.30) 3(14.30)	2(9.50) 0(0.00)	0(0.00) 0(0.00)	0.58
Mudanças no padrão do sono (changes in sleeping pattern)	b16	LPO Controle	11(52.40) 14(66.70)	6(28.60) 6(28.60)	0(0.00) 1(4.80)	4(19.00) 0(0.00)	0.18

Irritabilidade (irritability)	b17	LPO Controle	6(28.60) 11(52.40)	12(57.10) 9(42.90)	1(4.80) 1(4.80)	2(9.50) 0(0.00)	0.29
Mudança no apetite (changes in appetite)	b18	LPO Controle	8(38.10) 15(71.40)	9(42.90) 5(23.80)	4(19.00) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	0.10
Dificuldade de concentração (concentration difficulty)	b19	LPO Controle	17(81.00) 18(85.70)	3(14.30) 2(9.50)	1(4.80) 1(4.80)	0(0.00) 0(0.00)	1.00
Cansaço ou fadiga (tiredness or fatigue)	b20	LPO Controle	8(38.10) 11(52.40)	9(42.90) 8(38.10)	3(14.30) 1(4.80)	1(4.80) 1(4.80)	0.76
Perda de interesse sexual (loss of interest in sex)	b21	LPO Controle	10(47.60) 15(71.40)	9(42.90) 5(23.80)	0(0.00) 1(4.80)	2(9.50) 0(0.00)	0.14

Student's t-test

*Significância estatística

Tabela 4. Média de cortisol e alfa-amilase na população do estudo.

	<i>LPO grupo</i> (Média±DP)	<i>Controle grupo</i> (Média±DP)	<i>p</i>
<i>Cortisol</i>			
CAR	0.07±0.22	0.03± 0.17	0.25
Declínio diurno	0.30 ± 0.23	0.24±0.21	0.38
<i>Alfa-amilase</i>			
AAR	1.85±72.35	-1.75± 24.95	0.83
Aumento diurno	-1.99±88.96	41.75±77.30	0.09
Student's t-test			

Tabela 5. Associação entre covariáveis com LPO (análise de regressão logística múltipla stepwise com procedimento de eliminação para trás; o modelo inicial é exibido).

Variáveis	B	SE	<i>p</i>	95% CI
Ansiedade	-0.709	0.607	0.24	0.15-1.61
Depressão	-1.110	0.836	0.18	0.06-1.69
RCA	-0.756	2.922	0.79	0.00-144.07
Declínio diurno do cortisol	0.309	2.464	0.90	0.01-170.49
AAR	-0.01	0.008	0.92	0.98-1.01
Aumento diurno da A-A	0.00	0.005	0.29	0.99-1,01
Constant	2.61	1.181	0.02	

Abreviação: B, Unstandardized coeficiente; SE, Standard error; CI, intervalo de confiança.

Figura 1-A: Rede de sintomas de ansiedade e biomarcadores (cortisol e A-A) em indivíduos com líquen plano oral (n = 21). Figura 1-B: Estimativas de centralidade (n = 21).

Nota: As linhas verdes representam associações positivas, as linhas vermelhas associações negativas.

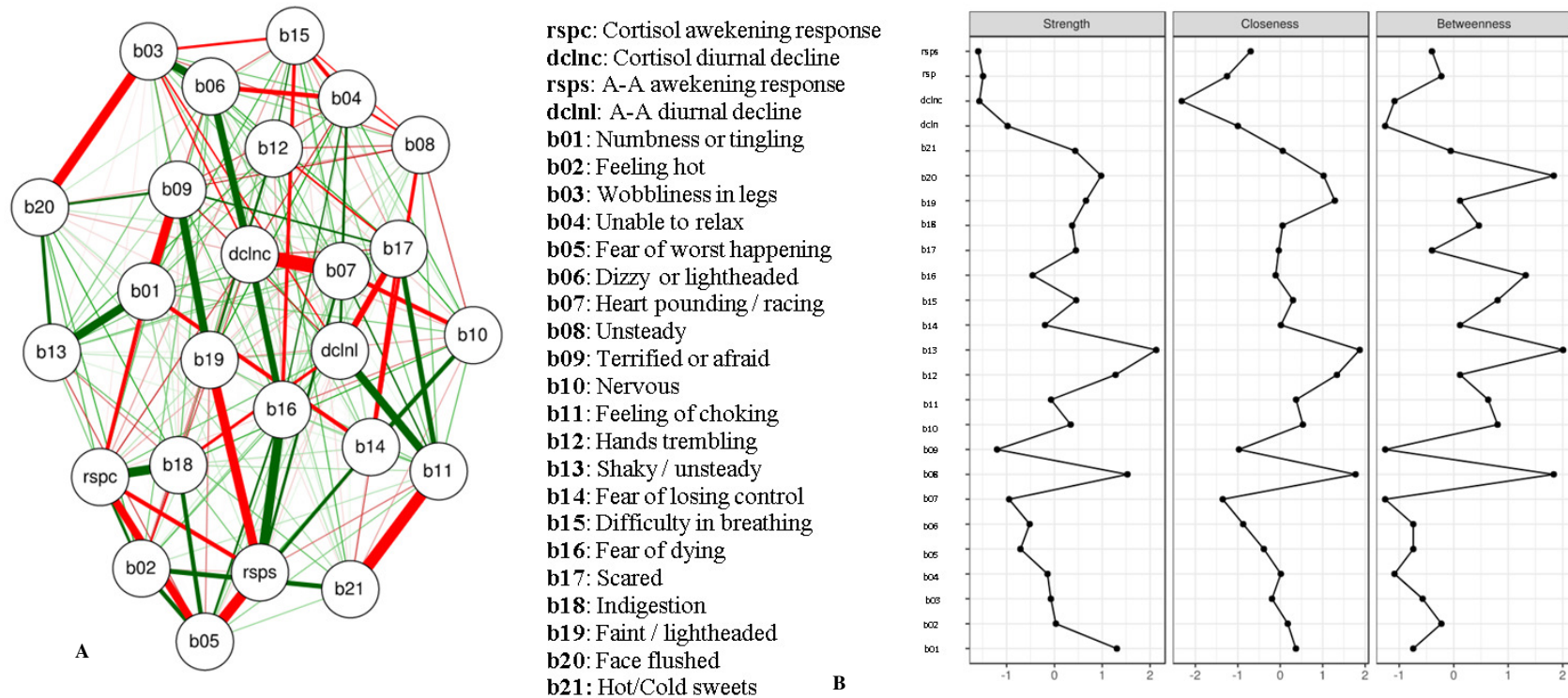


Figura 2-A: Rede de sintomas depressivos e biomarcadores (cortisol e A-A) em indivíduos com líquen plano oral (n = 21). Figura 2-B: Estimativas de centralidade (n = 21).

Nota: As linhas verdes representam associações positivas, as linhas vermelhas associações negativas.

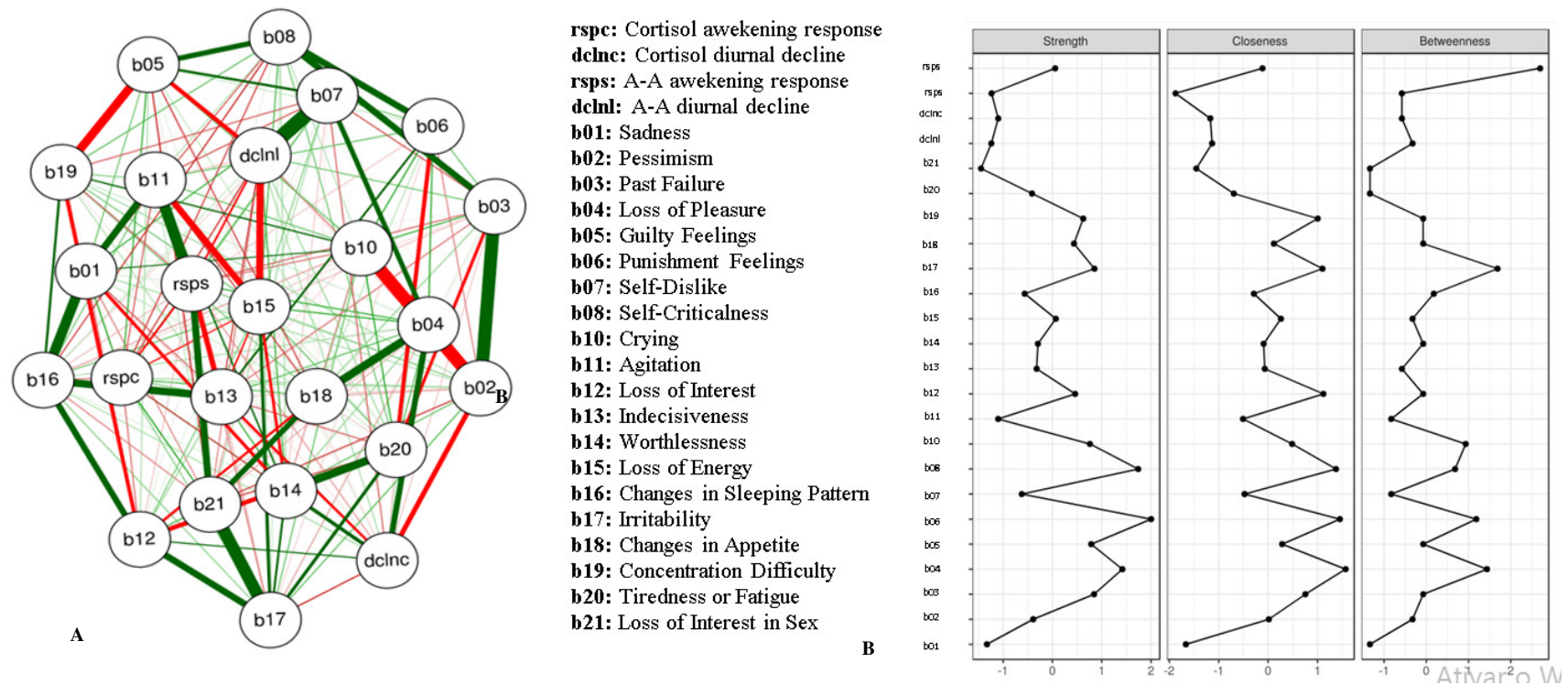
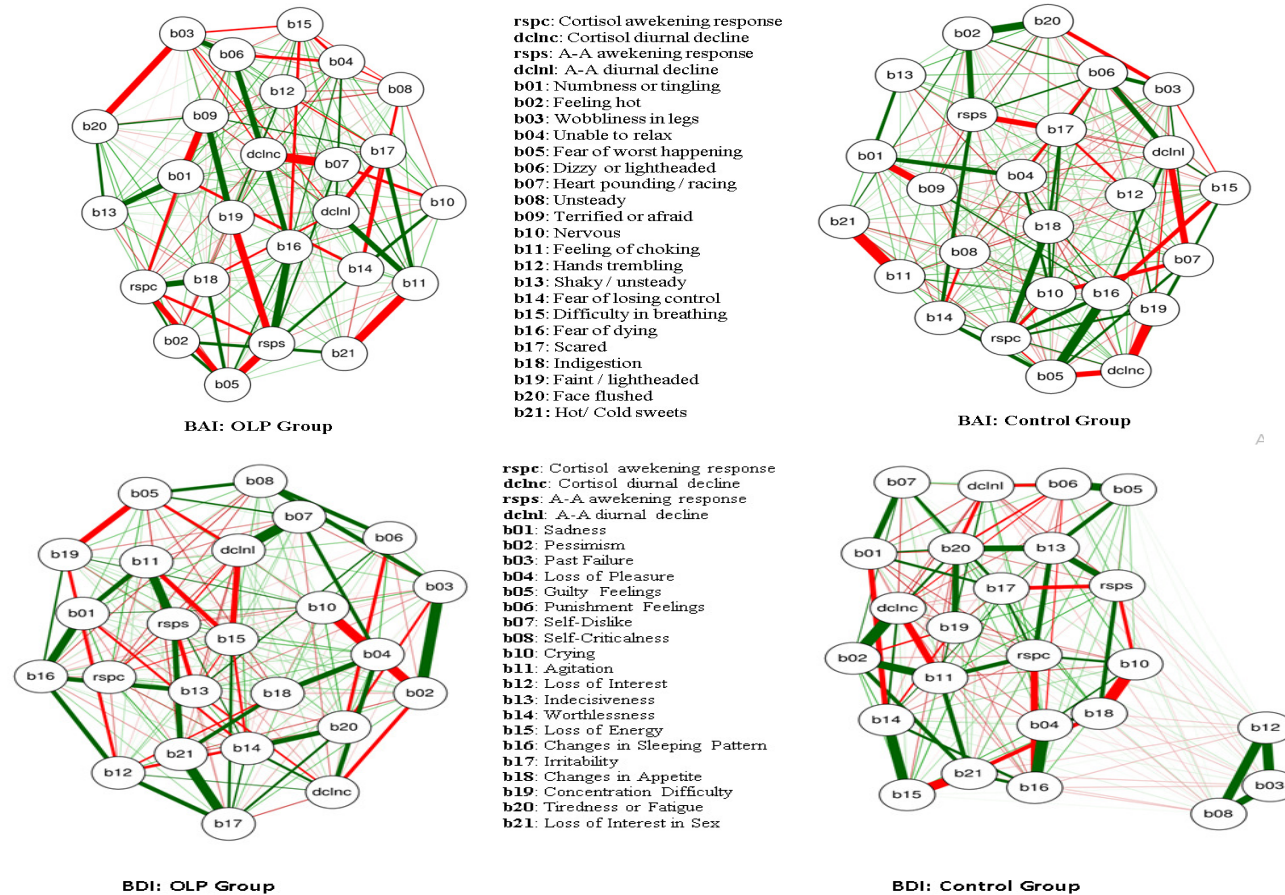


Figura 3: Rede de sintomas BAI e BDI para grupo LPO (n = 21) e grupo controle (n = 21).

Observação. As linhas verdes representam associações positivas, as linhas vermelhas associações negativas.



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados apresentados nesta tese foi possível ampliar as evidências científicas sobre os biomarcadores salivares utilizados para avaliar fatores psicológicos em indivíduos com LPO, bem como trazer um maior conhecimento sobre o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos diagnosticados com esta doença, de modo a auxiliar os profissionais do CRLB-NUCAO-UEFS e de outros serviços no desenvolvimento de estratégias de diagnóstico e controle da doença.

Além disso, a análise de rede possibilitou uma nova perspectiva para a compreensão mais ampliada da relação dos fenômenos psicológicos com o LPO, a partir da mensuração de biomarcadores salivares e da análise da interação entre os sintomas individuais de ansiedade e depressão.

REFERÊNCIAS

- ADAMO, D. et al. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 2, p. 291-297, 2015.
- ADAMO, D. et al. Psychological profiles in patients with symptomatic reticular forms of oral lichen planus: A prospective cohort study. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 46, n. 9, p. 810–816, 2017.
- ADAMO D. et al. Psychological profile and unexpected pain in oral lichen planus: A case-control multicenter SIPMO study^a. **Oral Dis.**, 2021.
- AGHBARI, S. M. H. et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. **Oral Oncology**, v. 68, p. 92-102. 2017.
- ALAIZARI, N. A. et al. Hepatitis c virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Aust Dent J.**, v. 61, n. 3, p. 282-287, 2016.
- ALLEN, C. M. et al. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 61, n. 1, p. 44–6, 1986.
- AL-HASHIMI, I. et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: Diagnostic and therapeutic considerations. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 103, n. suppl S25, p. e1-e12, 2007.
- ALVES, M. G. et al. Emotional assessment of patients with oral lichen planus. **International Journal of Dermatology**, v. 54, n. 1, p. 29-32, 2015.
- APA. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. Washington, DC: APA; 2013.
- BARBOSA, H. L. B et al. Líquen plano bucal e a infecção pelo vírus da hepatite c. **Cienc Odontol Bras**, v. 12, n. 1, p. 49-55, 2009.
- BARDOW, A. et al. The role of saliva. In: FEJERSKOV, O.; KIDD, E. **Dental Caries: The Disease and its Clinical Management**. 2. ed. Oxford: Blackwell Munksgaard, p. 189-207, 2008.
- BAXTER, A. J., et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. **Psychological Medicine**, v. 43, p. 897-910, 2013.
- BECK, A. T. et al. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 56, n. 6, p. 893-889, 1988.
- BECK, A. T. et al. **Terapia Cognitiva da Depressão**. Rio de Janeiro, Zahar, 1982.
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- BIRKELAND, M. S.; GREENE, T.; SPILLER, T. R. The network approach to posttraumatic

stress disorder: A systematic review. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 11, n. 1, p. 1700614, 2020.

BORSBOOM, D., CRAMER, A. O. J. Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology. **Annu. Rev. Clin. Psychol.** v. 9, p. 91–121, 2013.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608>

BORSBOOM, D. Kinds versus continua: A review of psychometric approaches to uncover the structure of psychiatric constructs. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 8, p. 1567–1579, 2016.

BORSBOOM, D. A network theory of mental disorders. **World Psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 5–13, 2017.

BORSBOOM, D.; CRAMER, A.; KALIS, A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 42, E2, 2019.

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

BUAJEED, W. et al. Direct Immunofluorescence in Oral Lichen Planus. **J Clin Diagn Res.** v. 9, n. 8, ZC34-7, 2015.

BUDIMIR, J. et al. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. **School of Dental Medicine**, v. 47, n. 1, p. 13-21, 2008.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. **A Saúde e seus Determinantes Sociais**. (2007). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/physis/v17n1/v17n1a06.pdf>.

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

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

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

CARROZZO M.; THORPE, R. Oral lichen planus: a review. **Minerva Stomatol.**, v. 58, p. 519-537, 2009.

CARROZZO, M. et al. Tumor Necrosis Factor- α and Interferon- γ Polymorphisms Contribute to Susceptibility to Oral Lichen Planus. **J Invest Dermatol.**, v. 122, p. 87-94, 2004.

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

CERQUEIRA, J. D. M et al. Psychological disorders and oral lichen planus: a systematic review. **Journal of investigative and clinical dentistry**, v.9, n. 4, p. E12363, 2018.

CHAUDHARY S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. **Australian Dental Journal**, v. 49, n. 4, p. 192-5, 2004.

CHENG, Y. S. L. et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 122, n. 3, p. 332-354, 2016.

CLOW, A. et al. The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. **Stress**, v. 7, n. 1, p. 29-37, 2004.

CNDSS – Comissão Nacional sobre Determinantes Sociais da Saúde. As causas sociais das iniquidades em saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008.

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

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

CORTÉS-RAMÍREZ, D. et al.. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: The controversies and the unknown. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, v. 14, n. 3, p. 118-122, 2009.

CONTRERAS, A. et al. The study of psychopathology from the network analysis perspective: A systematic review. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 88, n. 2, p. 71-83, 2019.

COSTANTINI, G., et al. State of the art personality research: A tutorial on network analysis of personality data in R. **J. Res. Pers.**, v. 54, p. 13-29, 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.jrp.2014.07.003>

CRAMER, A. O. J. et al. Comorbidity: A Network Perspective. **Behavioral and Brain Sciences**, v. 33, n. 2-3, p. 137-150, 2010.

CRAMER, A. O. J. et al. Major depression as a complex dynamic system. **Plos One**, v. 11, n. 12, e0167490, 2016.

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

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

DALEGE, J. et al. Toward a formalized account of attitudes: The Causal Attitude Network (CAN) model. **Psychological Review**, v. 123, n. 1, p. 2-22, 2016.

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

DE Lima, S. L., et al. Clinicopathologic data of individuals with oral lichen planus: A Brazilian case series. **J Clin Exp Dent**, v. 11, n. 12, p. e1109-e1119, 2019.
<https://doi.org/doi:10.4317/jced.56379>

DE LAVARIAN, Z. et al. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, v. 15, n. 2, p. 322-327, 2010.

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

DE ROSSI, S. S., CIARROCCA, K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. **Dent Clin North Am**, v. 58, p. 299-313, 2014.

EDWARDS, P. C.; KELSCH, R. Oral lichen planus: Clinical presentation and management. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 8, p. 494-9, 2002.

EISEN D., et al. Oral lichen planus: clinical features and management. **Oral Dis**, v. 11, p. 338-349, 2005.

EPSKAMP, S. et al. qgraph: Network visualizations of relationships in psychometric data. **Journal of Statistical Software**, v. 48, p. 1–18, 2012.

EPSKAMP, S., BORSBOOM, D., FRIED, E. I. Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior Research Methods*, 50(1), 195–212, 2017.

EPSKAMP, S.; RHEMTULLA, M.; BORSBOOM, D. **Generalized network psychometrics: Combining network and latent variable models**. *Psychometrika*. 2016. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1605.09288>.

EPSTEIN, J. B. et al. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 96, p. 32–37, 2003.

FACCHINI, L. A. Uma contribuição da epidemiologia: o modelo de determinação social aplicado à saúde do trabalhador. In: ROCHA, L. E.; RIGOTTO, R. M.; BUSCHINELL, T. P. (Org). **Isto é trabalho de gente?** Vida, doença e trabalho no Brasil. São Paulo: Vozes, 1993, p.178-186.

FARHI, D., DUPIN, N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. **Clin. Dermatol**, v. 28, p. 100–108, 2010.

FADLER, A. et al. Effect of personality traits on the oral health related quality of life in patients with oral mucosal disease. **Clinical Oral Investigations**, v. 19, n. 6, p. 1245- 1250, 2015.

FAVA, G. A. et al. The Clinimetric Approach to Psychological Assessment: A Tribute to Per Bech, MD (1942-2018). **Psychother Psychosom.**, v. 87, n. 6, p. 321–326, 2018.

FEDERENKO, I. et al. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, p. 174–184, 2004.

FISHER, A. J., et al. Exploring the idiographic dynamics of mood and anxiety via network analysis. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 126, n. 8, p. 1044–1056, 2017.

FLESKENS, S.; SLOOTWEG, P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. **Head & Neck oncology**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2009.

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

FERRARI A. J, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychol Med.**, v. 43, p. 471-81, 2013.

FITZPATRICK, S. G.; HIRSCH, S. A.; GORDON, S. C. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions A systematic review. **J Am Dent Assoc.**, v. 145, p. 45-56, 2014.

FORBUSH, K.; SIEW, C.; VITEVITCH, M. Application of network analysis to identify interactive systems of eating disorder psychopathology. **Psychological Medicine**, 46(12), 2667–2677, 2016.

FRIED, E. I. Problematic assumptions have slowed down depression research: why symptoms, not syndromes are the way forward. **Front Psychol.**, v. 6, p. 309, 2015.

FRIED, E.I.; NESSE, R.M. Depression sum-scores don't add up: why analyzing specific depression symptoms is essential. 2015.

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

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

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

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

GBD - GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and

years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 2017.

GIACOBBE, P., FLINT, A. Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, v. 24, p. 893–919, 2018.

GIULIANI, M. et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: a systematic review. *Oral Dis.*, v. 25, p. 693-709, 2019.

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

GONZALEZ-MOLES, M.A.; SCULLY, C.; GIL MONTOYA, J.A. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis*, v. 14, p. 229-43, 2008.

GONZALEZ-MOLES, M.A, et al. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med.*, v. 46, p. 148–153, 2017.

GONZALEZ-MOLES, M. A et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: a systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncology*, v.96, p. 120- 130, 2019.

GONZALEZ-MOLES, M. A et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and metaanalysis. *Oral Diseases*, v. 27, n. 4, p. 813-828, 2020.

GONZÁLEZ-MOLES, M. A, et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 26, n. 4, p.e541-e548, 2021.

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

GHICIUC, C. M. et al. Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and alpha-amylase in healthy male subjects. *Neuroendocrinology*, v.32, p. 475-80, 2011.

GUERREIRO, T.D.T. et al. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da VHC: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. *An. Bras. Dermatol.*, v. 80, n.5, p. 475- 80, 2005.

GUPTA, S., JAWANDA, M. K. Oral lichen planus: An update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J. Dermatol*, v.60, n. 3, p. 222-229, 2015. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.156315>

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

GUSTAFSSON, P.E. et al. Does quantity have a quality all its own? Cumulative adversity

and up- and down-regulation of circadian salivary cortisol levels in healthy children. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 9, p. 1410-1415, 2010.

HAMPF, B. G. C. et al. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 63, n. 4, p. 429-432, 1987.

HARPOLE, L. H. et al. Improving depression outcomes in older adults with comorbid medical illness. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 27, p. 4-12, 2005.

HARIRIAN, H. et al. Salivary and Serum Chromogranin A and α -Amylase in Periodontal Health and Disease. **J. Periodontol**, v. 83, p. 1314-21, 2012.

HASLBECK, J. M. B., WALDORP, L. J. How well do network models predict observations? On the importance of predictability in network models. **Behav Res.**, v.50, p. 853-861, 2018. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0910-x>

HAZELDINE, J.; ARLT, W.; LORD, J. M. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 120, p. 127-36, 2010.

HELANDER, S. D., ROGERS, R. S. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. **J Am Acad Dermatol.**, v. 30, p. 65-75, 1994.

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

HIROTA, S. K. et al. Psychological profile (anxiety and depression) in patients with oral lichen planus: a controlled study. **Minerva Stomatologia**, v. 62, p. 51-56, 2013.

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

HOLMSTRUP, P. et al. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. **J Oral Pathol.**, v. 17, n. 17, p. 219-225, 1988.

IDREES, M.; KUJAN, O.; SHEARSTON, K.; FARAH, C. S. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 00, p.1-12, 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Características Étnico - raciais da População um estudo das categorias de classificação de cor ou raça. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE;2011.

ISMAIL, S. B., KUMAR, S. K., ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. **J Oral Sci.**, v. 49, p. 89-106, 2007.

ISVORANU, A.M. et al. A Network Approach to Psychosis: Pathways between Childhood Trauma and Psychotic Symptoms. **Schizophrenia bulletin**, v. 43, n. 1, p.187–196, 2017.

IVANOVSKI, K., et al. Psychological profile in oral lichen planus. **J Clin Periodontol**, v. 32, p.1034–1040, 2005.

JALENQUES, I. et al. Prevalence and odds of signs of depression and anxiety in patients with Lichen Planus: Systematic review and meta-analyses. **Acta Dermato-Venereologica**, v.100, n. 18, adv00330, 2020.

JULIAN, L.J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). **Arthritis Care Res.**, v. 63, n. 11, p. S467-72, 2011.

KALKUR, C.; SATTUR, A. P.; GUTTAL, K. S. Role of depression, anxiety and stress in Patients with oral lichen planus A Pilot Study. **Indian journal of dermatology**, v. 60, n. 5, p. 445-449, 2015.

KAMATH, V.V.; SETLUR, K., YERLAGUDDA, K. Oral lichenoid lesions - a review and update. **Indian J Dermatol.**, v. 60, n. 1, p. 102, 2015.

KARTHIKEYAN, P.; ASWATH, N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. **J Oral Sci.**, v. 58, n. 2, p. 237-40, 2016.

KAUFFMANN, E.; IRA, B. Diagnostic applications of saliva—A review. **Crit Rev Oral Biol Med.**, v. 13, p. 197-212, 2002.

KEMENY, M. E., SCHEDLOWSKI, M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: A stepwise progression. **Brain.Behav. Immun.**, v. 21, n. 8, p. 1009-1018, 2007.

KESSLER, R. C, et al. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 20, p. 359–364, 2007.

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

KHUDHUR, A. S., DI ZENZO, G., CARROZZO, M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. **Expert Rev Mol Diagn.**, v. 14, p. 169-184, 2014.

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

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

KOREAKI, S.; AYA, K.; NORIAKI, S. The effectiveness of the Uchida-Kraepelin test for psychological stress: an analysis of plasma and salivary stress substances. **BioPsychoSocial Medicine**, v. 3, n. 5, 2009.

KOSSAKOWSKI, J. J. et al. The application of a network approach to health-related quality of life (HRQoL): introducing a new method for assessing HRQoL in healthy adults and cancer patient. **Quality of Life Research**, v. 25, p. 781–92, 2015.

KRAMER, I. R. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 46, p. 518-539, 1978.

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

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

LARSEN, K. R. et al. Oral symptoms and salivary findings in oral lichen planus, oral lichenoid lesions and stomatitis. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, p. 103, 2017.

LAURITANO, D. et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. **Head & Face Medicine**, v. 12, p. 18-24, 2016.

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

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

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

LOPEZ-JORNET, P. et al. Oral lichen planus: salivary biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 3, p. 211-217, 2016.

LUFT, Caroline Di Bernardi; et al. Alexandro Andrade Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Rev. Saúde Pública*, v. 41, n. 4, 2007.

LUNDQVIST E. M. et al. Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 20, p. 661-666, 2006.

LUKAC, J. et al. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. **Croat Med J.**, v. 47, p. 53–58, 2006.

LUKE, D. A.; HARRIS, J. K. Network Analysis in Public Health: History, Methods, and Applications. **Annual Review of Public Health**, v. 28, n. 1, p. 69-93, 2007.

MACKENZIE, J. W. Daycase anaesthesia and anxiety. A study of anxiety profiles amongst

patients attending a Day Bed Unit. **Anaesthesia**, v. 44, n. 5, p.437-440, 1989.

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

MALGAROLI, M., CALDERON, A., BONANNO, G. A. Networks of major depressive disorder: A systematic review. **Clin Psychol Rev.**, v. 85, 102000, 2021.

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

MALGAROLI, M., CALDERON, A., BONANNO, G. A. Networks of major depressive disorder: A systematic review. **Clin Psychol Rev.**, v. 85, 102000, 2021.

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

MCCARTAN BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. **J Oral Pathol Med.**, v.37, n. 8, p. 447-53, 2008.

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

MANCZYK, B. et al. Evaluation of depression, anxiety and stress levels in patients with oral lichen planus. **Journal of Oral Science**, v. 61, n. 3, p. 391-397, 2019.

MCGOWAN, J. et al. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015. Guideline Statement. **Journal of clinical epidemiology**, v. 75, p. 40-46, 2016.

MODESTI, P. A et al. Panethnic differences in blood pressure in Europe: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE. Public Library of Science**, 2016.

MOHAMADI, H.K. et al. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity. **International Journal Behaviour Medicine**, v. 20, n. 2, p. 286-92, 2013.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: A review. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 4, p. 370-377, 2000.

MANOLACHE L, SECELEANU-PETRESCU D, BENEĂ V. Lichen planus patients and stressful events. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. v. 22, n. 4, p.437-41, 2008.

MORIEL, P. et al. Influência do fumo na atividade da amilase salivar e na curva glicêmica. **Revista de nutrição**, v. 23, n. 4, p.565-572, 2010.

MOUSSAVI, S. et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **Lancet**, v. 370, p. 851-858, 2007.

MUTSUURA, H. et al. Depression and anxiety correlate differently with salivary free cortisol in the morning in patients with functional somatic syndrome. **Applied Psychophysiology and Biofeedback**, v.34, n.4, p.291-8, 2009.

NATER, U. M. et al. Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity associations with adrenergic activity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, p. 49-58,2006.

NICO M.; FERNANDES J.D.; LOURENÇO S.V. Líquen Plano Oral. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 633-643, 2011.

NIEROP, A. et al. Prolonged salivary cortisol recovery in second-trimester pregnant women and attenuated salivary{alpha}-amylase responses to psychosocial stress inhuman pregnancy. **Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 91,p. 1329—1335, 2006.

NOEL, P. H. et al. Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being. **Ann Fam Med.**, v. 2, p. 555–562, 2004.

NOSRATZEHI, T. et al. The Evaluation of Psychological Factor and Salivary Cortisol and IgA Levels in. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 16, p. 31-34, 2014.

NUTT, D. et al. Generalized anxiety disorder: a comorbid disease. **Eur Neuropsychopharmacol.**, v. 16, n. 2, p. S109-S118, 2006.

OBAYASHI, K. Salivary mental stress proteins. **Clinica Chimica Acta**, v. 425, p. 196- 201, 2013.

OLBERT, C. M., GALA, G. J., Tupler LA. Quantifying heterogeneity attributable to polythetic diagnostic criteria: Theoretical framework and empirical application. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 123, p. 452–462, 2016.

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

PANDHI, D., SINGAL, A., BHATTACHARYA, S. N. Lichen planus in childhood: Aseries of 316 patients. **Pediatr Dermatol.**, v. 31, p. 59-67, 2014.

PARASHAR, P. Oral lichen planus. **Otolaryngol Clin North Am.**, v. 44, p. 89-107,2011.

PAR, M., TARLE, Z. Psychoneuroimmunology of oral diseases-a review. **Stomatol.Edu J.**, v. 6, p. 55–65, 2019.

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

PEARL, J. Causality: models, reasoning and inference. Cambridge: MIT Press, 2000.

PICKERING, A. D. The concept of biological stress. In: - Stress and fish. New York:

Academic Press, 1981. p. 225-255.

PIPPI R. et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary α -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 28, p. 147–156, 2014.

PIPPI, R. et al. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case–control study and literature review. **Oral Diseases**, v. 22, n. 3, p. 226-234, 2016.

PIRES, A. L. P. V. et al. Relationship of psychological factors with salivary flow rate and cortisol levels in individuals with oral lichen planus: A case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v. 130, n. 6, p. 675-680, 2020.

PIRES, A. L. P. V. et al. Clinical and epidemiological profile of oral lichen planus in a Northeastern population of Brazil. **Revista Portuguesa de Estomatologia Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 61, n. 4, p. 175-180, 2020.

PREDA, E. G. et al. Oral pathology of psychosomatic origin. **Review of the literature. Dental Cadmos**, v. 58, p. 58, 66–72, 1990.

PRUESSNER, M., et al. Self- reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: Associations with the cortisol response to awakening. **Psychosomatic Medicine**, v. 65, n. 1, p. 92–99, 2003.

REIBEL, J.; GALE, N.; HILLE, J. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PPJ, eds. **WHO Classification of Head and Neck Tumours**, 4ed., France, IARC, p.112-115, 2017.

REIS R.S.; HINO A.A.F.; AÑEZ C.R.R. Perceived stress scale: realibity and validity study in Brazil. **J. Health Psychol.**, v. 15, n. 1, p. 107-114, 2010.

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

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

RÖDSTRÖM P. O. et al. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. **J Oral Pathol Med.**, v. 30, n. 5, p. 257-63, 2001.

RÖDSTRÖM, P.O. et al.. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. **Oral Oncol.**, v. 40, p.131-138, 2004.

ROOPASHREE, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus- a review. **J. Oral Pathol. Med.** 39, 729–34, 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2010.00946.x>

ROJO-MORENO, J. L et al. Psychologic factors and oral lichen planus: A psychometric

evaluation of 100 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 86, n. 6, p. 687-691, 1998.

SANDHU, S. V. et al. Oral lichen planus and stress: An appraisal. **Contemp Clin Dent.**, v. 5, n. 3, p. 352-356, 2014.

SANTOR, D. A.; GREGUS, M.; WELCH, A. Eight Decades of Measurement in Depression. **Measurement**, v. 4, n. 3, p. 135-155, 2006.

SANTOS, H. P. et al. Longitudinal network structure of depression symptoms and self-efficacy in low-income mothers. **PLoS One**, v. 13, 2018.

SANTOS, H.; TAN, X.; SALOMON, R. Heterogeneity in perinatal depression: How far have we come? A systematic review. **Archives of Women's Mental Health**, 2016.

SCHMITTMANN, V. D. et al. Deconstructing the construct: A network perspective on psychological phenomena. **New Ideas in Psychology**, v. 31, p. 43–53, 2013.

SCATTARELLA, A. et al. Oral lichen planus and dental hygiene: a case report. **International Journal Dentistry Hygiene**, v. 9, n. 2, p. 163-166, 2011.

SCULLY, C., CARROZZO, M. Oral mucosal disease: Lichen planus. **Br J Oral Maxillofac. Surg.** v. 46, p. 15–21, 2008.

SCULLY, C. et al. Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 9, n. 1, p. 86-122, 1998.

SELYE H. **Stress**: a tensão da vida. São Paulo: IBRASA;1959.

SHAH, B.; SUJATHA, G.P.; ASHOK, L. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. **Indian Journal Dentistry Research**, v. 20, n. 3, p. 288-292, 2009.

SHARMA, S.; GHOSH, S.; SPIELBERGER, C. Anxiety, anger expression and chronic gastric ulcer. **Psychological Studies**, v. 40, n. 3, p. 187- 191, 1995.

SHAVIT, E; HAGEN, K.; NEIL, H. S. Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. F1000Research, v. 9, F1000 Faculty Rev-206, 2020.

SHEARSTON K, et al. Oral lichenoid dysplasia and not oral lichen planus undergoes malignant transformation at high rates. **J Oral Pathol Med.**, v. 48, n. 7, 538-545, 2019.

SHOENFELD, Y. et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. **Israel Medical Association Journal**, v. 10, n.1, p. 8-12, 2008.

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

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

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

SOUSA, F. A. C. G.; ROSA, L. E. B. Perfil epidemiológico dos casos de líquen plano oral pertencentes aos arquivos da disciplina de patologia bucal da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP. **Revista Ciência Odontológica Brasileira**, v. 8, n. 4, p. 96-100, 2005.

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

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

SURESH, L., NEIDERS, M.E. Definitive and differential diagnosis of desquamative gingivitis through direct immunofluorescence studies. **J Periodontol.**, v. 83, n. 10, p. 1270-8, 2012.

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

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

THORN J. J et al. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. **J Oral Pathol.**, v. 17, p. 213-218, 1988.

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

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

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

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

USTUN, T.B. et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. **Br J Psychiatry**, v. 184, p.386-92, 2004.

VALTER, k. et al. The influence of psychological state on oral lichen planus. **Acta Clinica Croatica**, v. 52, n. 2, p. 145-149, 2013.

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

VAN DER WAAL, I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. **Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal**, v. 14, p. E310-E314, 2009.

VAN DER MEIJ, E. H., VAN DER WAAL, I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. **J Oral Pathol Med.**, v. 32, p. 507-512, 2003.

VENTURINI, D. et al. Fatores psicogênicos associados ao líquen plano bucal: revisão da literatura. **Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS**, v. 21, n. 52, p. 191-197, 2006.

VIGIL, G. M. et al. Sex differences in salivary cortisol, alpha-amylase, and psychological functioning following Hurricane Katrina, **Child Dev.**, v. 81, p. 1228-40, 2010.

VILAR-VILLANUEVA, M. et al. Psychological disorders and quality of life in oral lichen planus patients and a control group. **Oral Dis.**, v. 25, p. 1645-1651, 2019.

VINEETHA, R., et al. Usefulness of salivary alpha amylase as a biomarker of chronic stress and stress related oral mucosal changes – a pilot study. **J Clin Exp Dent.**, v. 6, n. 2, p. e132-7, 2014.

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

WANG, H. et al. Role of Distinct CD4(+) T Helper Subset in Pathogenesis of Oral Lichen Planus. **J Oral Pathol Med.**, 45: 385-93, 2016.

WANG, C. et al. Expression and significance of phosphodiesterase 4B gene in peripheral blood of patients with oral lichen planus. **Int J Dermatol.**, v. 58, p. 302-310, 2019.

WANG, J. et al. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review. **Free Radic Biol**

Med., v. 85, p. 95–104, 2015.

WILLIAMS, E., MAGID, K., STEPTOE, A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening.

Psychoneuroendocrinology, v. 30, n. 2, p. 139–148, 2005.

WIRIYAKIJJA, P. et al. Meaningful improvement thresholds in measures of pain and quality of life in oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 26, n.7, p. 1464- 1473, 2020.

WIRIYAKIJJA, P. et al. Validation of the HADS and PSS-10 and psychological status in patients with oral lichen planus. **Oral Diseases**, v. 26, n. 1, p. 96–110, 2020.

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

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Global Burden of Disease: 2004 Update. 2008. p. 153.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates”. [S.l.], 2017.

WOODWARD, J. Making things happen: a theory of causal explanation. Oxford:Oxford University Press, 2003.

WOLF, J. M.; NICHOLLS, E.; CHEN, E. Chronic stress, salivary cortisol, and amylase in children with asthma and healthy children. **Biological Psychology**, v. 78, p. 20-28, 2008.

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

YAMAUCHI, M. et al. Myeloid dendritic cells stimulated by thymic stromal lymphopoietin promote Th2 immune responses and the pathogenesis of oral lichen planus. **PLoS ONE**, v. 12, p. e0173017, 2017.

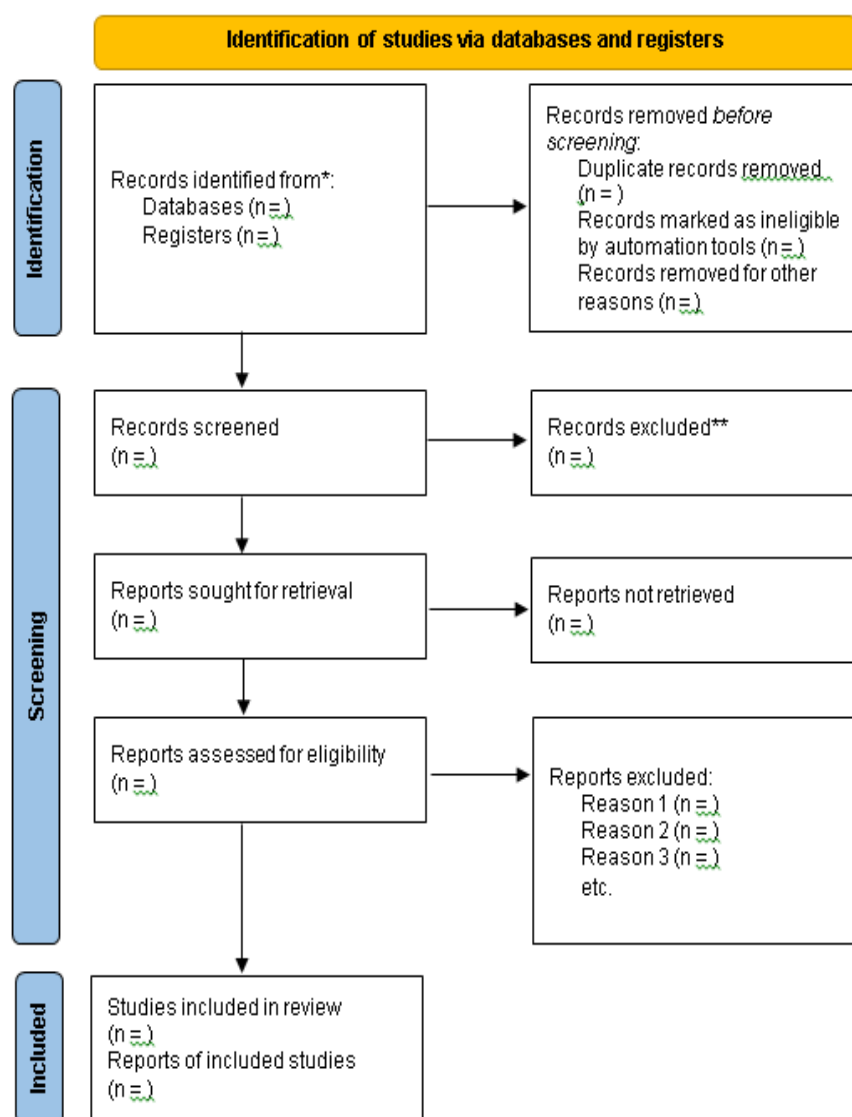
YANG, C., et al. Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: a preliminary study in Chinese population. **BMC Oral Health**, v. 18, p. 226, 218.

YORBIK O et al. Salivary alpha amylase levels in youths with anxiety disorders. **Psychiatry Research**, v. 235, p. 148-153, 2016.

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

ANEXO A- PRISMA 2020

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

ANEXO B- NEWCASTLE- OTTAWA

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

ANEXO B- NEWCASTLE- OTTAWA

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (adapted for cross sectional studies)

Selection: (Maximum 5 stars)

- 1) Representativeness of the sample:
 - a) Truly representative of the average in the target population. * (all subjects or random sampling)
 - b) Somewhat representative of the average in the target population. * (non-random sampling)
 - c) Selected group of users.
 - d) No description of the sampling strategy.
- 2) Sample size:
 - a) Justified and satisfactory. *
 - b) Not justified.
- 3) Non-respondents:
 - a) Comparability between respondents and non-respondents characteristics is established, and the response rate is satisfactory. *
 - b) The response rate is unsatisfactory, or the comparability between respondents and non-respondents is unsatisfactory.
 - c) No description of the response rate or the characteristics of the responders and the non-responders.
- 4) Ascertainment of the exposure (risk factor):
 - a) Validated measurement tool. **
 - b) Non-validated measurement tool, but the tool is available or described.*
 - c) No description of the measurement tool.

Comparability: (Maximum 2 stars)

- 1) The subjects in different outcome groups are comparable, based on the study design or analysis. Confounding factors are controlled.
 - a) The study controls for the most important factor (select one). *
 - b) The study control for any additional factor. *

Outcome: (Maximum 3 stars)

- 1) Assessment of the outcome:
 - a) Independent blind assessment. **
 - b) Record linkage. **
 - c) Self report. *
 - d) No description.
- 2) Statistical test:
 - a) The statistical test used to analyze the data is clearly described and appropriate, and the measurement of the association is presented, including confidence intervals and the probability level (p value). *
 - b) The statistical test is not appropriate, not described or incomplete.

ANEXO C- PARECER COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS



PROJETO DE PESQUISA

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

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 2

CAAE: 05590612.7.0000.0053

Pesquisador: Valéria Souza Freitas

Instituição: Universidade Estadual de Feira de Santana

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 114.132

Data da Relatoria: 29/10/2012

Apresentação do Projeto:

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

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

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

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

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

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

O projeto apresenta critérios de exclusão e inclusão dos participantes.

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

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

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3224-8124

Fax: (75)3224-8124

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

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA - UEFS



Objetivo da Pesquisa:

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

Objetivos específicos:

- "Determinar o grau de ansiedade e depressão classificado como leve, moderado e severo e sua relação com a presença de LPB através da aplicação dos instrumentos de Beck";
- "Avaliar o nível de estresse em indivíduos com LPB mensurados pelos níveis de cortisol, alfa-amilase e cromogranina salivares";
- "Avaliar a expressão do fator de transcrição NF-kB e das citosinas (TNF α , IL1 α , IL6, IL10, IL17, IL33, IFN γ) em indivíduos com LPB";
- "Avaliar a associação conjunta dos biomarcadores salivares, a expressão de fator de transcrição, citosinas e dos testes psicométricos aplicados com LPB";
- "Investigar a associação de fatores outros como sexo, idade, escolaridade, presença de doenças sistêmicas, hábitos de vida (uso de tabaco e ingestão de bebidas alcoólicas), uso de medicamentos e menopausa com a presença de LPB."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

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

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

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

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

Recomendações:

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

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3224-8124

Fax: (75)3224-8124

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

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS**

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FEIRA DE SANTANA, 03 de Outubro de 2012

Assinado por:

Maria Angela Alves do Nascimento

(Coordenador)

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3224-8124

Fax: (75)3224-8124

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

ANEXO D- INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK

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

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

ANEXO E- INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir seleccione a afirmação, em cada grupo, que melhor descreve como se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE.

Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmação seleccionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

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

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

TOTAL: CLASSIFICAÇÃO:

ANEXO F- ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO

Itens e instruções para aplicação

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

0= nunca

1= *quase nunca*

2= às vezes

3= *quase sempre*

4= sempre

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

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

APÊNDICE A- FORMULÁRIO PARA ENTREVISTA

DATA DA ENTREVISTA:
ENTREVISTADOR:

CASO () CONTROLE ()

IDENTIFICAÇÃO

Nome:
 Idade:
 Sexo:

COR DA PELE

1. Negra:
2. Parda
3. Branca
4. Amarela

REND A FAMILIAR

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

ESCOLARIDADE

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

SITUAÇÃO CONJUGAL

1. CASADO
2. VIÚVO
3. SOLTEIRO
4. SEPARADO/DIVORCIADO

SITUAÇÃO DE TRABALHO	ESTADO DE OCUPAÇÃO
1. SIM	1. Trabalhador com carteira assinada
2. NÃO	2. Servidor público
	3. Informal
	4. Aposentado
	5. Autônomo

PRESENÇA DE DOENÇAS SISTÊMICAS

1. SIM	QUAIS?
--------	--------

2. NÃO	
--------	--

ESTÁ EM MENOPAUSA?

- | |
|--------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |

ESTÁ GRÁVIDA?

- | |
|------------------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |
| 3. NÃO SE APLICA |

ESTÁ AMAMENTANDO?

- | |
|------------------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |
| 3. NÃO SE APLICA |

USO DE MEDICAMENTOS

- | | |
|--------|--------|
| 1. SIM | QUAIS? |
| 2. NÃO | |

USO DE ANTICONCEPCIONAL

- | |
|------------------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |
| 3. NÃO SE APLICA |

USO DE ANABOLIZANTES

- | |
|--------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |

CONSUMO DE CAFÉ

- | |
|--------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |

FREQUÊNCIA DIÁRIA DE INGESTÃO DE CAFÉ

- | |
|------------------------------|
| 1. Apenas pela manhã |
| 2. Apenas pela noite |
| 3. Manhã e noite |
| 4. Mais de duas vezes ao dia |
| 5. Não se aplica |

CONSUMO DE BEBIDAS ENERGÉTICAS

- | |
|--------|
| 1. SIM |
| 2. NÃO |

HÁBITO DE FUMAR

HÁBITOS TABAGISTAS 1. SIM 2. NÃO	QUANTO TEMPO 0. não informou 1. menos de seis meses 2. De 6 meses há 1 ano 3. De um ano há 5 anos 4. De 5 há 10 anos 5. Mais de 10 anos 6. Não se aplica	TIPO DE CIGARRO 0. Não fuma 1. Cigarro de palha 2. Cigarro Industrial 3 Cachim 4 Charut 5 os 6 Outros 7
QUANTIDADE DE CIGARRO/DIA 0. Não fuma 1. Menos que 10 2. 10 – 20 3 21- 40 4. > 40 .		

INGESTÃO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS

USO DE BEBIDA ALCÓOLICA 1 SIM 2 NÃO	FREQUÊNCIA 0 Não informou 1 Bebe socialmente 2 Bebe freqüentemente mas em pequenas quantidades 3 Bebe raramente mas em grande quantidade 4 Bebe freqüentemente em grande quantidade 5 Não se aplica
TIPO DE BEBIDA 1 Cerveja 2 Vinho 3 Whisky 4 Cachaça 5 Outros 6 Não se aplica	
HÁ QUANTO TEMPO BEBE 0 Não informou 1 Menos de 6 meses 2 De 6 meses a 1 ano 3 De 1 ano a 5 anos 4 De 5 a 10 anos 5 Mais de 10 anos 6 Não se aplica	

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

1. SIM
2. NÃO
3. NÃO SE APLICA

PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

1. SIM
2. NÃO

TIPO DE ATIVIDADE FÍSICA:

1. CAMINHADA
2. MUSCULAÇÃO
3. OUTROS: _____

EXAME CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICO DE LÍQUEN PLANO BUCAL**DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

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

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

- 0 SIM
- 1 NÃO
- 2 NÃO SE APLICA

RESULTADO:

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO

- 0 MUCOSA JUGAL
- 1 LÍNGUA
- 2 GENGIVA,
- 3 MAIS DE UM SÍTIO
- 4 OUTROS SÍTIOS: