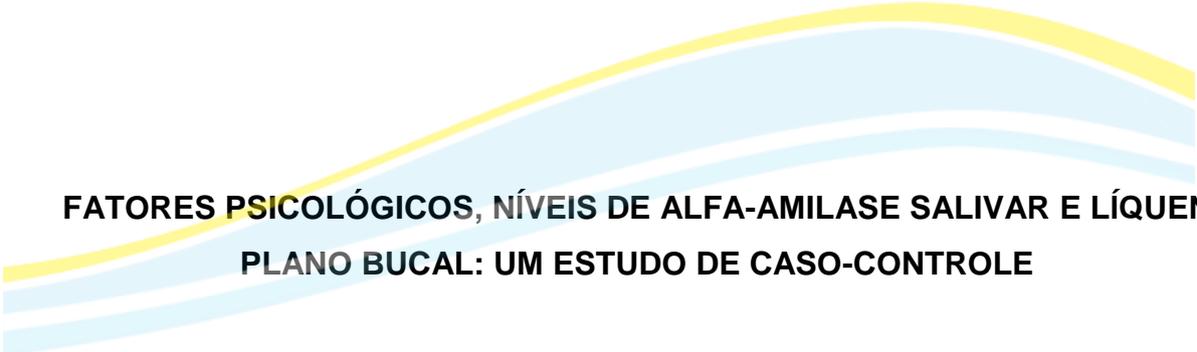




UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA

JULIANA ARAUJO DA SILVA SIMOURA



**FATORES PSICOLÓGICOS, NÍVEIS DE ALFA-AMILASE SALIVAR E LÍQUEN
PLANO BUCAL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

FEIRA DE SANTANA - BAHIA

2017

JULIANA ARAUJO DA SILVA SIMOURA

**FATORES PSICOLÓGICOS, NÍVEIS DE ALFA-AMILASE SALIVAR E LÍQUEN
PLANO BUCAL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Strictu Sensu* em Saúde Coletiva (Mestrado acadêmico), da Universidade Estadual de Feira de Santana, para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Epidemiologia

Linha de pesquisa: Epidemiologia das doenças bucais

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

Co-orientador: Prof. Dr. Franco Arsati

FEIRA DE SANTANA - BAHIA

2017

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado

S618f Simoura, Juliana Araujo da Silva
Fatores psicológicos, níveis de alfa-amilase salivar e Líquen Plano Bucal: um estudo de caso-controle / Juliana Araujo da Silva Simoura. – 2017.
171 f.: il.

Orientadora: Valéria Souza Freitas.

Coorientador: Franco Arsati.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, 2017.

1. Líquen Plano Bucal (LPB) – Aspectos psicológicos. 2. Alfa-amilases – Análise. I. Freitas, Valéria Souza, orient. II. Arsati, Franco, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 616.31: 614

JULIANA ARAUJO DA SILVA SIMOURA

**FATORES PSICOLÓGICOS, NÍVEIS DE ALFA-AMILASE SALIVAR E LÍQUEN
PLANO BUCAL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação Strictu Sensu em Saúde Coletiva (Mestrado acadêmico), da Universidade Estadual de Feira de Santana, para obtenção do título de mestre.

Aprovado em, 31/05/2017

BANCA EXAMINADORA

Pof^a. Dr^a. Valéria Souza Freitas

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

Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos

Doutor em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)
(Examinador 01)

Prof. Dr. Pedro Paulo de Andrade Santos

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

Não seja sábio aos seus próprios olhos;
tema o Senhor e evite o mal.

Provérbios 3:7

AGRADECIMENTOS

À JESUS CRISTO, acima de tudo e de todas as coisas, meu Salvador.

Ao meu marido Israel, principalmente pela paciência na “fase mestrado”.

Aos meus queridos pais, Edson e Jussara. Tenho certeza de que seus corações estão repletos de alegria e orgulho com mais essa vitória na minha vida profissional.

Ao meu irmão Jonatas, pelo estímulo e torcida.

Aos meus demais parentes queridos, pelas orações e pelos bons momentos compartilhados ao longo desses dois anos.

À minha família quadrangular da Rua do Catu, muito obrigada pela comunhão e louvores entoados que acalmaram a minha alma e me aproximaram de Deus.

Às professoras Dra. Ynara Lima e Msa. Joana Dourado, pela disponibilidade de tempo e de atenção no desenvolvimento dessa pesquisa.

Ao meu co-orientador Dr. Franco Arsati, pelo apoio técnico e pelos ensinamentos, suas ideias contribuíram imensamente para a concretização desse trabalho.

À minha orientadora, Dra. Valéria Freitas, pela grande profissional e a pessoa extremamente generosa que é. Pela sua paciência em me ensinar e me conduzir. Sua experiência de vida e profissional foram determinantes ao longo da construção desta tese de mestrado.

Às minhas amigas Alessandra, Cristiane e Marcela pelos momentos de compartilhamento de saberes.

À Daiane, Gabriel, Eduardo, Bruno e Lísia pela dedicação e pelo empenho que facilitaram a realização de todas as etapas laboratoriais.

Aos voluntários que participaram desta pesquisa: o meu muito obrigado pela receptividade e colaboração.

À grande contribuição da banca do exame de qualificação e pela participação dos membros da banca de defesa.

À Jorge e Gorethe, pela disponibilidade em ajudar.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UEFS, pelas inestimáveis contribuições na minha formação como mestre e pesquisadora.

Aos funcionários das Clínicas Odontológicas da UEFS, em especial Rita Jeane e Amélia, pela solicitude ao longo das etapas de coleta de dados.

À UEFS, por abrir as portas para a concretização do meu título de mestre

Ao CNPQ e a FABESB, pelo auxílio financeiro concedido a esta pesquisa.

SIMOURA, JULIANA ARAUJO DA SILVA. FATORES PSICOLÓGICOS, NÍVEIS DE ALFA-AMILASE SALIVAR E LÍQUEN PLANO BUCAL: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE. Dissertação de Mestrado – Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, 2017.

RESUMO

Introdução: O Líquen Plano é uma doença inflamatória crônica de etiologia incerta que pode afetar pele e ou mucosas, especialmente a mucosa bucal. **Objetivo:** Avaliar fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e salivares (fluxo e padrão de secreção da alfa amilase) em indivíduos com líquen plano bucal. **Materiais e Métodos:** Um estudo de caso controle do tipo exploratório foi realizado em 46 indivíduos adultos. O grupo de casos foi composto por 23 indivíduos com diagnóstico clínico/histopatológico de líquen plano bucal. O grupo controle, proveniente da mesma população de origem dos casos, foi constituído por 23 indivíduos sem a doença, admitidos de forma aleatória e pareados por sexo e idade em relação aos casos. A população foi submetida a testes psicológicos (Inventário de ansiedade e de depressão de Beck e a escala de estresse percebido) e a coleta de saliva para determinação do fluxo salivar e dos níveis de alfa-amilase em três momentos ao longo do dia (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir). Os dados foram analisados estatisticamente, calculou-se a Odds Ratio e o seu intervalo de confiança a 95%. Foi utilizado o teste χ^2 de McNemar, considerando-se o nível de significância de 5%. Para variáveis quantitativas, aplicou-se o teste de Mann-Whitney para comparar as medianas do fluxo salivar, da resposta da alfa amilase ao acordar, e dos níveis de alfa amilase salivar em cada um dos tempos de coleta entre casos e controles. Para avaliar a concentração da alfa amilase de cada um dos três momentos de coleta da saliva ao longo do dia, foi aplicado o teste Friedman. No que diz respeito à correlação entre concentração de alfa amilase e scores dos testes de estresse, ansiedade, depressão e o fluxo salivar, calculou-se o coeficiente de correlação de Spearman para determinar. **Resultados:** Encontrou-se associação/correlação significativa entre ansiedade, depressão, estresse e LPB. Níveis mais elevados de alfa amilase salivar foram encontrados no grupo caso no segundo tempo de coleta quando comparados aos controles. **Conclusão:** Fatores psicológicos como estresse, ansiedade e depressão foram associados a ocorrência do líquen plano bucal. A alfa amilase salivar pode ser uma promissora candidata para detectar fatores psicológicos em populações com líquen plano bucal, mais estudos precisam ser realizados a fim de esclarecer os fatores fisiológicos relacionados ao aumento da alfa amilase salivar em portadores da doença.

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

SIMOURA, JULIANA ARAUJO DA SILVA. PSYCHOLOGICAL FACTORS, LEVELS OF ALPHA-AMYLASE AND ORAL LICHEN PLANUS: A CASE-CONTROL STUDY.

Master's Thesis – Department of Health Sciences, State University of Feira de Santana, Bahia, 2017.

ABSTRACT

Introduction: Lichen planus is a chronic inflammatory disease of uncertain etiology that can affect the skin and/or mucous membranes, especially the oral mucosa. **Objective:** To evaluate psychological (anxiety, depression and stress) and salivary (flow and levels of salivary alpha amylase) factors in individuals with oral lichen planus. **Materials and Methods:** An exploratory control case study was conducted. The case group consisted of 23 individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus, matched by sex and age to a control group, with an equal number of healthy individuals, from the same population that originated the cases. The population underwent clinical examination of the oral cavity, psychological tests (perceived stress scale and Beck depression and anxiety inventories) and saliva collection to determine the salivary flow and alpha-amylase levels at three moments along the day (on waking, thirty minutes after waking and before bed). The data were analyzed statistically. The Odds Ratio and its 95% confidence interval were computed. The McNemar χ^2 test was used, considering a significance level of 5%. For quantitative variables, the Mann-Whitney test was used to compare the medians of salivary flow, alpha amylase response on waking, and salivary alpha amylase levels at each of the collection times, between cases and controls. The Friedman test was applied to evaluate the concentration of the alpha amylase from each of the three moments of saliva collection throughout the day. Spearman's correlation coefficient was computed to determine correlation between alpha amylase concentration and the test scores of stress, anxiety, depression, and salivary flow. **Results:** There was a significant correlation between anxiety, depression, stress and LPB, and between stress and α -AS decline. Higher levels of salivary alpha amylase were found in the case group in the second collection time when compared to controls. **Conclusion:** The applied psychological tests indicated that factors such as stress, anxiety and depression were correlated to oral lichen planus. Salivary analyses demonstrated a higher concentration of alpha amylase thirty minutes after waking on individuals with the disease, suggesting the role of alpha amylase as a promising biomarker for further longitudinal studies on the subject.

Keywords: Stress. Anxiety. Depression. Ora Lichen Planus.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Frequência (n) e percentual (%) das características sociodemográficas dos indivíduos com e sem LPB, atendidos no CRLB-UEFS e nas Clínicas Integradas da UEFS, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	108
Tabela 2. Distribuição dos casos e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p (p), segundo características sociodemográficas. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014, 2016.....	109
Tabela 3- Frequência (n) e percentual (%) das lesões de LPB, segundo apresentação clínica. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	110
Tabela 4. Escores de Ansiedade, depressão e estresse dos indivíduos com LPB e controles em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	110
Tabela 5. Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), quanto ao componente ansioso-depressivo e presença de estresse em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	111
Tabela 6- Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle quanto ao fluxo salivar (ml/min) em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	112
Tabela 7 – Comparação dos níveis medianos de α -AS (U/ml) entre casos de LPB e controles saudáveis em cada um dos momentos de coleta (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	114
Tabela 8 - Correlação entre os níveis de α -AS e os escores de estresse, ansiedade, depressão e fluxo salivar entre indivíduos com LPB (casos) e sem LPB (controles), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	117

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Comparação entre os quatro principais biomarcadores salivares de estresse investigados.....	39
Quadro 2 - Covariáveis do estudo e formas de avaliação.....	84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Variação nos níveis de α -AS em U/ml. ESQUERDA: aumento significativo é observado na condição de estresse. DIREITA: sem mudanças significativas na condição de repouso.....	44
Gráfico 2 - Boxplot da variação do fluxo salivar (ml/min) entre controles e casos, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	112
Gráfico 3 – Boxplot dos níveis de α -AS (U/ml) ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	113
Gráfico 4 – Níveis medianos de α -AS ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir dos indivíduos sem LPB(controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	114
Gráfico 5 – Boxplot da resposta da α -AS ao acordar (U/ml) dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	115
Gráfico 6 – Boxplot da diferença nos níveis de α -AS (U/ml) entre os tempos T3 e T2 (T3-T2) dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	116
Gráfico 7 – Diagrama de dispersão evidenciado correlação negativa entre os valores de T3-T2 e o escore total de estresse dos indivíduos com LPB (casos) e sem LPB (controles), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.....	117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Líquen plano bucal reticular. Linhas esbranquiçadas (estrias de Wickham) localizadas em mucosa jugal	28
Figura 2 - Líquen plano bucal erosivo, lesão ulcerada em ventre de língua.....	29
Figura 3 – Representação esquemática da ativação do eixo HHA em situação de estresse, promovendo a liberação do cortisol.....	35
Figura 4 - Representação esquemática da ativação sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) em situação de estresse, promovendo a liberação do adrenalina e noradrenalina.....	36
Figura 5 - Representação esquemática da ativação sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e parassimpático (SNAPS) em situação de estresse, promovendo, respectivamente, aumento da secreção de alfa-amilase salivar e fluxo salivar.....	43
Figura 6 - O modelo de camadas ou níveis de Dahlgren e Whitehead (1991)	71
Figura 7 - Modelo teórico da relação entre ansiedade/ depressão/estresse e líquen plano bucal.....	74
Figura 8 - Plausibilidade biológica relacionando ansiedade/depressão/estresse e a manifestação clínica do líquen plano bucal.....	75
Figura 9 - Sequência lógica dos procedimentos para a coleta de dados.....	81
Figura 10 -Tudo de Salivette e suas partes constituintes. A, tubo fechado. B, tampa. C, Algodão. D, recipiente suspenso. E, Tubo plástico para centrifugação	87

Figura 11 – Tubos de Salivette® entregues aos voluntários com registro da numeração de identificação do participante, dia da coleta e momento da coleta.....	88
Figura 12 - Procedimento para coleta de saliva. 1, abertura da tampa. 2, remoção do rolete de algodão. 3, inserção do rolete de algodão embaixo da língua durante três minutos. 4, remoção do rolete de algodão da boca e recolocação dentro do tubo plástico.....	89
Figura 13 - A, Tubos de Salivette® acomodados em caixa de isopor com gelo após serem removidos do congelador domiciliar. B, caixa de isopor já tampada e pronta para ser transportada do local de coleta domiciliar até laboratório	89
Figura 14 - Etapa de centrifugação: A , tubos com pesos similares serão inseridos em lados opostos (frente a frente) no rotor da centrífuga. B , programação a ser inserida no display.....	90
Figura 15 - Etapa de aliquotação: A , microtubos (eppendorf) devidamente identificados. B1 e B2 , sobrenadante sendo transferido para microtubo após centrifugação.....	90
Figura 16 - Etapa de organização da bancada de trabalho.....	91
Figura 17 – Componentes do kit comercial (Salivary A-Amylase Assay Kit; Salimetrics, State College, Pensilvânia, EUA). Cada kit contém: A , um frasco contendo substrato. B , frasco com diluente C , frascos com controles Alto (H) e Baixo (L). D , uma placa de microtitulação. E , 96 poços para a placa. F , uma calha plástica para acomodação do substrato.....	92
Figura 18 - Etapa de centrifugação: A , eppendorfs pré-pesados, inseridos no rotor da centrífuga. B , tampa de proteção sendo colocada. C , programação no display.....	92
Figura 19 –Etapa de diluição: A , Inserção de diluente nos eppendorfs. B , agitação dos eppendorfs no vórtex após primeira e segunda etapas da diluição	93

Figura 20 – Preparo da placa: A , Inserção de 8 μ L controle no poço. B , pipetagem de 320 μ L da solução de substrato.	94
Figura 21 - Agitação da microplaca na incubadora e programação inserida no display digital.....	94
Figura 22 – Inserção da microplaca no leitor de ELISA.....	95
Figura 23 - Simulação de coleta de saliva não estimulada. Voluntário deve permanecer sentado em cadeira comum, com cotovelos apoiados no joelho, cabeça abaixada, sem realizar movimentos, deixando a saliva escorrer livremente em recipiente plástico pré-pesado.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
SSP	Escala de Estresse Percebido
VHC	Vírus da Hepatite C
ACTH	Adrenocorticotropina
A-AS	Alfa-amilase salivar
16- PF-5	Cattell Personality Questionnaire / Questionário Fatorial de Personalidade
CRLB- NUCAO	Centro de Referência em Lesões Bucais do Núcleo de Câncer Oral
CID	Classificação Internacional de doenças
CI	Clínica Integrada
CNDSS	Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais de Saúde
COPE	Coping Orientation to Problems Experienced / Inventário de Fatores de Estresse
DHEA	Deidroepiandrosterona
DASS	Depression, Snxiety, and Stress Scale/ Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse
DSS	Determinantes Sociais de Saúde
FILE	Family inventory of Life Events and Changes / Inventário da Família para Eventos e Mudanças de Vida.
HHA	Eixo Hipotalâmico-hipofise-adrenal

HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale/ Escala de Hamilton Ansiedade
HAR	Hassanyeh Rating of Anxiety-Depression-Vulnerability/ Escala de Hassanyeh para Vulnerabilidade à Ansiedade e Depressão.
BDI	Beck Depression Inventory/ Inventário de Depressão de Beck
BDI-II	A second version of the Beck Depression Inventory/ Segunda versão do Inventário de Depressão de Beck
SCID-I	Entrevista Clínica Estruturada
ESS	Epworth Sleepiness Scale/ Escala de Sonolência de Epworth
VAS	Escala analógica visual
GHQ-28	General Health Questionnaire-version 28/ Questionário de Saúde Geral-versão 28
GHQ-12	General Health Questionnaire-version 12 / Questionário de Saúde Geral-versão 12
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale/ Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço-Estado
LL	Lesões Liquenóides
ISSL	Lipp's Inventory Of Stress Symptoms For Adults/ Inventário De Sintomas de Estresse para Adultos

LP	Líquen Plano
LPB	Líquen Plano Bucal
ELISA	Método Imunoenzimático
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory/ Inventário Multifásico Minnessota de Personalidade
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale/ Escala de Depressão de Montgomery-Asberg
NEO-FFI	NEO-Five Factor Inventory/ Inventário dos Cinco Grandes Fatores de Personalidade
OHIP-14	Oral Health Impact Profile/ Perfil de Impacto da Saúde Oral
OHIP-G	Oral Health Impact Profile German Version/ Perfil de Impacto da Saúde Oral na Versão Alemã
OMS	Organização Mundial de Saúde
SF-36	Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey/ Questionário Genérico de Avaliação de Qualidade de Vida
PSQI	Pittsburgh sleep quality index/ Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh
DSM- IV	Quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
RDRS	Raskin Depression Screen/ Escala de Depressão de Raskin
SRQ-20	Self Reporting Questionnaire- 20/ Questionário de auto-relato

PGWB-S	Short version of the Psychological General Well-Being/ Versão reduzida da Escala de Bem Estar Psicologico
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNAS	Sistema Nervoso Autônomo Simpático
SNAPS	Sistema Nervoso Autônomo Parassimpático
STAI	Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory/ Inventário de Estado-Traço da Ansiedade de Spielberger
STAXI-2	State-Trait Anger Expression Inventory-2/ Inventário de Estado-Traço da Expressão da Irritação-2
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
T.E.R	Teste da experiência recente
HRSD	The Hamilton Rating Scale For Depression/ Escala de depressão de Hamilton
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
WCQ	Ways of Coping Questionnaire/ Questionário de Modos de Lidar com os Acontecimentos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1	Líquen plano bucal: aspectos gerais e epidemiologia	24
2.2	Etiopatogênese do líquen plano bucal	25
2.3	Características clínicas e histopatológicas do líquen plano bucal	27
2.4	Diagnóstico do líquen plano bucal	30
2.5	Resposta humana ao estresse	32
2.5.1	Resposta do sistema nervoso autônomo simpático ao estresse	35
2.5.2	Biomarcadores salivares para o estresse	37
2.5.3	Mensuração do fluxo salivar	45
2.6	Ansiedade e depressão: aspectos gerais e epidemiológicos....	47
2.7	Testes psicológicos	52
2.7.1	Inventário de ansiedade e inventário de depressão de Beck	53
2.7.2	Escala de estresse percebido	55
2.8	Relação entre fatores psicológicos e o líquen plano bucal	56
3	OBJETIVOS	67
3.1	Objetivo geral	68
3.2	Objetivos específicos	68
4	MARCO TEÓRICO	69
4.1	Dimensão social	70
4.2	Plausibilidade biológica	75
5	METODOLOGIA	76
5.1	Considerações éticas da pesquisa	77
5.2	Delineamento do estudo	77
5.3	Campo do estudo	77
5.4	População do estudo	78
5.4.1	Critérios de inclusão do grupo caso	79
5.4.2	Critérios de exclusão do grupo caso	79
5.4.3	Critérios de inclusão do grupo controle	80
5.4.4	Critérios de exclusão do grupo controle.....	80
5.5	Procedimento de coleta de dados	80

5.5.1	Instrumentos de coleta de dados	81
5.5.1.1	Treinamento do examinador	82
5.5.1.1.1	Avaliação da condição dos tecidos bucais	82
5.5.1.1.2	Diagnóstico do líquen plano bucal	82
5.5.1.2	Variáveis do estudo	83
5.5.1.3	Condições para a testagem do teste psicológico	85
5.5.1.4	Avaliação dos níveis de ansiedade por meio do teste psicológico	85
5.5.1.5	Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico ...	85
5.5.1.6	Avaliação do estresse	86
5.5.1.7	Dosagem do biomarcador salivar.....	87
5.5.1.7.1	Coleta de saliva	87
5.5.1.7.2	Dosagem de alfa-amilase na saliva	91
5.5.1.8	Dosagem do fluxo salivar	95
5.6	Procedimento de análise de dados	96
6	RESULTADOS	98
6.1	Artigo	99
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	132
	REFERÊNCIAS	134
	APÊNDICE I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	157
	APÊNDICE II - Formulário de Entrevista	159
	ANEXO A - Parecer do CEP	164
	ANEXO B - Escala de Estresse Percebido	167
	ANEXO C- Inventário de Ansiedade de Beck	169
	ANEXO D - Inventário de Depressão de Beck-II	170



INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica que afeta de 1% a 2% da população (PAYERAS et al., 2013), afetando frequentemente a mucosa bucal (CHAINANI-WU et al., 2001), quando é então denominado líquen plano bucal (LPB). Atualmente, o LPB é classificado como uma desordem potencialmente maligna pela Organização Mundial de Saúde (OMS), podendo tornar-se uma entidade de relativo poder de morbidade e mortalidade (SOUSA; PARADELLA, 2009). Aspectos relacionados a patogênese do LPB já foram esclarecidos (LAURITANO et al., 2016), todavia, sua etiologia permanece desconhecida (WANG et al., 2016).

A relação entre doenças dermatológicas e fatores psicológicos vem sendo estabelecida na literatura (JUNG et al., 2015). Estudos também apontam evidências de que o estresse (GAVIC et al., 2014), a ansiedade (SURESH et al., 2015) e a depressão (PIPPI et al., 2016) podem ser condições desencadeantes de manifestações clínicas do LPB. Outros estudos, no entanto, revelam resultados controversos quanto a associação desta doença com fatores psicológicos (HIROTA et al., 2013; SANDHU et al., 2014).

Alguns estudos utilizaram testes psicológicos para averiguar a relação entre fatores psicológicos e a ocorrência do LPB (WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; GAVIC et al., 2014), muitos, porém, apresentaram resultados discordantes quanto a esta relação (HIROTA et al., 2013; SANDHU et al., 2014; KALKUR; SATTUR; GUTTAL, 2015). Tais contradições podem revelar fragilidade na mensuração de fenômenos de ordem psicológica apenas com uso de métodos subjetivos. Por ser um fenômeno complexo, cada vez mais a mensuração da resposta ao estresse exige uma abordagem de medição multidimensional. A subjetividade dos testes psicológicos pode ser compensada associando-os à análise de biomarcadores como uma medida psicofisiológica de estresse de maior precisão (KELLER; SILVA; COELHO, 2013).

A saliva humana é um meio cada vez mais atraente para a utilização de biomarcadores devido a sua coleta ser não invasiva (WANG et al., 2015). Dentre os biomarcadores salivares, a alfa-amilase e o cortisol tem sido estudados buscando mensurar situações de estresse por estes representarem, respectivamente, uma resposta aguda ao estresse mediada pelo sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e uma resposta crônica mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)

(FILAIRE et al., 2009; NATER; SKOLUDA; STRAHLER, 2013). Alguns estudos têm utilizado biomarcadores salivares para mensurar o estresse em indivíduos com LPB (NADENDLA et al., 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2016). Entretanto, os resultados envolvendo o uso do cortisol salivar são conflitantes (GIRARDI et al., 2011; PIPPI et al., 2014).

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 a fatores estressantes, mas sim resultante de alterações inflamatórias locais que culminam com aumento da atuação do eixo HHA e, conseqüentemente, maior produção de cortisol (NOSRATZEHI et al., 2014).

A alfa-amilase salivar (A-AS) também tem sido estudada para avaliação de estresse (HARIRIAN et al., 2012), ansiedade (YORBIK et al., 2016) e depressão (VIGIL et al., 2010). Até o momento, apenas um estudo avaliou os níveis de α -AS em indivíduos com LPB (PIPPI et al., 2014). A carência de estudos nessa área torna instigante o desenvolvimento de pesquisas que avaliem a atuação desse biomarcador a fim de detectar exposição a fatores psicológicos em indivíduos com LPB.

Ademais, considerando-se a não identificação de um biomarcador mais objetivo para detectar vulnerabilidade a fatores psicológicos em indivíduos com LPB e diante das inúmeras incertezas sobre o envolvimento destes fatores na etiologia da doença, novos estudos precisam ser realizados envolvendo esta temática (CHAUDHARY, 2004; NADENDLA et al., 2014). Desta forma, o objetivo principal deste estudo foi avaliar fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e salivares (fluxo e níveis de secreção da A-AS) em indivíduos com LPB de forma a melhor compreender o papel dos fatores psicológicos na etiologia da doença.



REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Líquen plano bucal: Aspectos gerais e epidemiologia

O LP é uma doença inflamatória crônica, imunológica e mucocutânea, de etiologia ainda desconhecida (YANG et al., 2016), com uma variedade de manifestações clínicas de grande interesse médico e odontológico, sendo uma das doenças dermatológicas mais comuns que acometem a cavidade bucal (SCULLY; BEYLI; FERREIRO, 1998; ASSIS et al., 2009; BARROSO et al., 2010).

O LPB é mais frequentemente encontrado na mucosa jugal, língua e gengiva (SOUSA; ROSA, 2008). É uma doença recorrente, que varia entre períodos de exacerbação e remissão. Apesar dos sintomas serem transitórios, sua manifestação clínica pode ser duradoura (NEVILLE et al., 2016).

Alguns estudos encontraram uma prevalência de LPB na população variando entre 0,5 a 3% (KARATSAIDES et al., 2004; EISEN et al., 2005; SOUSA; ROSA, 2005; MCCARTAN, HEALY 2008; DANIELLI et al., 2010; ROOPASHREE et al., 2010).

O LPB é uma doença que acomete preferencialmente adultos, sendo comum entre a quarta e sexta décadas de vida (EISEN et al., 2005; RASI et al., 2010; ROOPASHREE et al., 2010; FRAGA et al., 2011; LAURITANO et al., 2016), embora jovens e crianças também possam ser afetados (ROOPASHREE et al., 2010).

Um estudo epidemiológico realizado no Brasil encontrou maior prevalência de LPB em indivíduos entre a quarta e sexta décadas de vida (54,43% dos casos). No entanto, observou-se uma ampla distribuição do número de casos por faixa etária, abrangendo desde a segunda até a oitava década de vida, sendo a idade média dos indivíduos de 42,74 anos (SOUSA; ROSA, 2005).

Estudos apontam predileção pelo sexo feminino, em uma proporção de 3:2 (ROOPASHREE et al., 2010; DANIELLI et al., 2010; RASI et al., 2010; RIBEIRO et al., 2010). Para Sugerman e colaboradores (2002), a proporção de mulheres afetadas pela doença em comparação com os homens é de 4:1.

Sousa e Rosa (2005), após realizarem um levantamento de 79 casos de LPB no município de São José dos Campos (SP), Brasil, observaram que as mulheres foram quase quatro vezes mais acometidas do que os homens. De acordo com Mazarella e colaboradores (2006), o LPB é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens.

Quanto a ocorrência por raça/cor, segundo Lauritano e outros (2016), o LPB é mais comum em indivíduos leucodermas. Pacientes melanodermas são mais vulneráveis ao LP cutâneo (GANDOLFO et al., 2004). Embora haja relato na literatura de risco cinco vezes maior de adquirir a doença entre indivíduos leucodermas (SOUSA; ROSA, 2005), essa predileção ainda não é um consenso, visto que ainda há controvérsias sobre a associação entre cor da pele e ocorrência da doença (RASI et al., 2010).

2.2 Etiopatogênese do líquen plano bucal

Para Sugerman e colaboradores (2002), mecanismos específicos e não específicos podem estar envolvidos na gênese do LPB. O papel autoimune na patogênese da doença é sustentado por muitas características do LPB: início em adultos, predileção pelo sexo feminino, associação com outras doenças autoimunes, atividade imunológica deprimida e presença de linfócitos T citotóxicos auto reativos nas lesões de LPB (LODI et al., 2005). Associação entre LPB e diversas doenças autoimunes já foram relatadas na literatura, como miastenia grave (MILLER; GIBBERD, 1971), síndrome de Sjogren (COLLET; DALAC; BRICHON, 1989) e doença celíaca (SCULLY; PORTER; EVESON, 1993).

Os mecanismos não específicos são aqueles que incluem a degradação de mastócitos além da ativação de metaloproteinases da matriz. A combinação dos dois eventos é capaz de levar a um acúmulo de linfócitos T na lâmina própria, a qual está subjacente ao epitélio e causa uma degradação na membrana basal (FRAGA et al., 2011). Evidências sugerem que o processo imunológico específico começa com um antígeno interno ou externo que altera as células epiteliais basais, tornando-as susceptíveis a ação de células auto-imunes (DORREGO et al., 2002; LIU et al., 2009).

Diversos estudos elucidam o mecanismo de patogênese do LPB associado a formação de um intenso infiltrado inflamatório de linfócitos T ativados. Esse mecanismo inclui a apresentação de antígenos por células dentríticas (Langherans) da membrana basal e morte de queratinócitos por linfócitos T CD8 citotóxicos no infiltrado inflamatório subepitelial, com a liberação de citocinas mediadoras do processo de morte celular dos queratinócitos, recrutamento e manutenção dos linfócitos T na membrana basal (VALENTE; PAGANO; CARROZZO, 2001;

KARATSAIDES et al., 2003; LORO et al., 2005; BASCONES et al., 2007; CANTO, et al., 2010; FRAGA, et al., 2011).

A cronicidade da doença pode ser explicada, em parte, por uma deficiência nos mecanismos de imunossupressão, mediada pelo fator transformador de crescimento beta (GORSKY et al., 2004). Para Sugerman (2002), a cronicidade do LPB ocorre devido à deficiência da imunossupressão do fator de transformação do crescimento beta, mediada por antígeno específico, a degeneração da camada basal facilitaria a entrada de células inflamatórias no epitélio, principalmente da célula T CD8. Estas células levariam a apoptose dos ceratinócitos, provocando a cronicidade da lesão.

O papel do estresse oxidativo na etiopatogenia do LPB também vem sendo investigado (HASHEMY et al., 2016). Lopez-Jornet, Martinez-Canovas e Pons-Fuster (2014) avaliaram concentrações de biomarcadores salivares de estresse oxidativo e o sistema de defesa antioxidante em relação aos parâmetros de qualidade de vida em 30 pacientes com LPB e 30 controles sem a doença. Os níveis médios de malondialdeído salivar foram maiores no grupo caso do que no grupo controle ($p = 0,001$) e a capacidade antioxidante foi menor entre pacientes com LPB do que indivíduos do grupo controle ($p = 0,02$).

Embora os fatores causais do LPB ainda não tenham sido totalmente esclarecidos, algumas hipóteses vem sendo levantadas para explicar a gênese da doença, tais como a predisposição genética (PREDA et al., 1990; VENTURINI et al., 2006), alterações psicológicas e neurológicas (SAMPAIO; RIVITTI, 2001; CRUZ et al., 2008; DELAVARIAN et al., 2010), tabagismo e alcoolismo (EISEN, 2002; SOUSA; ROSA, 2008).

As alterações hepáticas crônicas de diferentes causas também passaram a ser estudadas como possíveis fatores etiológicos do LP. Estudos mostram associação estatisticamente significativa entre LP e hepatites virais crônicas, embora com resultados ainda controversos (ISSA et al., 1999; GUERREIRO et al., 2005; LAURITANO et al., 2016). Um recente trabalho de revisão sistemática com meta-análise estimou um risco 6 vezes maior de hepatite C em pacientes com LPB (ALAIZARI et al., 2015).

Alguns estudos levantaram a hipótese de que o Epstein-Barr vírus, em combinação com agentes químicos, pode estar envolvido na etiologia do LPB (SAHENJAMEE et al., 2007). Recetemente, alguns trabalhos investigaram o possível papel da infecção por *Helicobacter pylori* na patogênese de doenças mucocutâneas,

incluindo o LPB. No entanto, os resultados ainda são incipientes e controversos (HULIMAVU et al., 2014; IRANI et al., 2014; KAZANOWSKA-DYGDALA; DUS; RADWAN-OCZKO, 2016).

Evidências também mostram associação estatisticamente significativa entre LPB e doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial (LANFRANCHI-TIZEIRA et al., 2003; ISMAIL; KUMAR; ZAIN, 2007; LAURITANO et al., 2016) e tireodites autoimunes (LAURITANO et al., 2016). Alguns autores sugerem que os auto-anticorpos circulantes da tireóide, em pacientes afetados por tireoidite de Hashimoto, podem contribuir para desencadear resposta auto-imune específica na pele e/ou mucosa bucal, provocando a manifestação clínica do LPB (LO MUZIO et al., 2013; ROBLEDO-SIERRA et al., 2015).

Fatores alimentares como o consumo de alimentos condimentados, tomate e frutas cítricas foram associados aos períodos de exacerbação do LPB (EISEN, 2002).

2.3 Características clínicas e histopatológicas do líquen plano bucal

As lesões do LPB, normalmente, persistem por anos com períodos de exacerbação e quiescência. Segundo Mollaoglu (2000), clinicamente, as lesões de LPB podem ser classificadas como reticular, atrófico, erosivo e bolhoso. Uma classificação mais recente de Neville e colaboradores (2009) classifica o LPB como reticular, erosivo e bolhoso. A classificação é geralmente determinada pela forma de apresentação da doença de maior significado clínico, assim, se um indivíduo apresenta a forma reticular e alterações erosivas, será mais apropriado classificar a lesão como sendo LPB erosivo (CARBONE et al., 2009).

A forma clínica mais frequente do LPB é a reticular, geralmente assintomática, acometendo preferencialmente a mucosa jugal bilateralmente, embora a lesão também possa surgir em outras áreas como dorso e borda lateral da língua, gengiva e palato. A forma reticular é caracterizada por linhas esbranquiçadas (estrias de Wickham) que se entrelaçam, circunscritas por uma borda eritematosa delgada (MOLLAOGLU, 2000; EDWARDS; KELSCH, 2002; NEVILLE et al., 2009) (Figura 1).

Conquanto, esse aspecto típico de estrias pode não ser tão perceptível na mucosa jugal e em outros locais, como no dorso da língua, onde podem ser observadas placas queratóticas (NEVILLE et al., 2009) e homogêneas que fazem diagnóstico diferencial com a leucoplasia (LPB em placa) (CANTO et al., 2010). As

lesões geralmente são multifocais e eventualmente mudam de aspecto, tornando-se elevadas e/ou rugosas, principalmente em tabagistas (SCULLY; BEYLI; FERREIRO, 1998).

Embora a forma reticular da LPB seja normalmente crônica, há um potencial para a transformação na forma erosiva. Estresse psicossocial e emocional são possíveis fatores que podem precipitar essa ocorrência (IVANOVSKI et al., 2005).

Figura 1 – Líquen plano bucal reticular. Linhas esbranquiçadas (estrias de Wickham) localizadas em mucosa jugal.

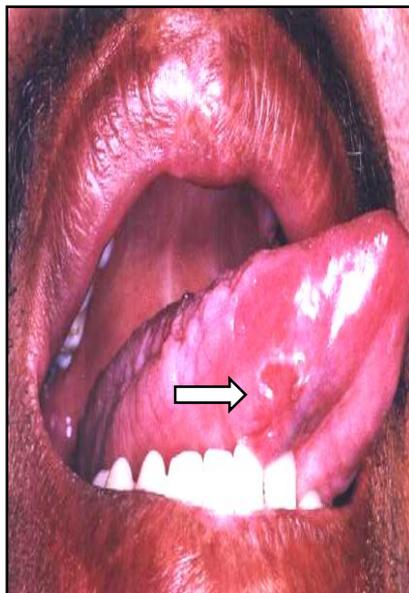


Fonte: Núcleo de Câncer Oral (NUCAO) -UEFS

O LPB atrófico é caracterizado por lesões avermelhadas difusas, podendo apresentar-se de forma semelhante ao LPB reticular, com presença de estrias brancas, no entanto, estas são visivelmente circundadas por uma área eritematosa que causam ardor ou desconforto para o paciente (SILVERMAN; GORSKY; LOZADANUR, 1985; GAMITO; GARCÍA; DÍAZ, 2010).

A forma erosiva, menos habitual, manifesta-se por áreas atróficas e eritematosas, apresentando diferentes graus de ulceração central, costumeiramente cercadas por finas estrias brancas (Figura 2). O LPB 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 (NEVILLE et al., 2009).

Figura 2- Líquen plano bucal erosivo, lesão ulcerada em ventre de língua.



Fonte: Núcleo de Câncer Oral (NUCAO) -UEFS

Não obstante, poderá surgir uma forma menos comum do LPB, conhecida como LPB 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; NEVILLE et al., 2009). O LPB do tipo erosivo, atrófico ou bolhoso é acompanhado de sintomatologia dolorosa variável (EISEN, 2002).

As lesões esbranquiçadas do LPB podem manifestar-se, em raras ocasiões, em forma de pequenas pápulas com estrias finas na periferia, o LPB papular, apresentando períodos de aumento ou diminuição do tamanho e área das lesões com duração de semanas e até meses (NEVILLE et al., 2009).

Mignogna e colaboradores (2005), avaliaram a prevalência e aspectos clínicos de lesões gengivais em 700 indivíduos afetados pelo LPB, constatando que estas eram prevalentes em 48% dos casos, estando geralmente associadas a outras localizações da lesão na cavidade bucal. Apenas 7,4% dos indivíduos apresentaram lesões de LPB confinadas exclusivamente na gengiva. O aspecto clínico das lesões incluíam as formas clínicas reticular, papular, placa, atrófica, erosiva e bolhosa. Os sintomas, quando presentes, variaram de desconforto leve a dor oral grave.

A ocorrência de uma lesão isolada de LPB é pouco comum, frequentemente, a doença manifesta-se em forma de lesões múltiplas (SOUSA; ROSA, 2008).

Segundo Eisen (2002), 25% das mulheres com LPB apresentam também envolvimento simultâneo da mucosa vulvar e vaginal, sendo que 15% dos indivíduos acometidos pela doença apresentam lesões cutâneas.

O LPB é caracterizado histologicamente pela degeneração da camada basal do epitélio (MAZARELLA et al., 2006; KARATSAIDES et al., 2007), acompanhado por um denso infiltrado linfocitário subepitelial disposto em faixa e presença de numerosos corpúsculos colóides eosinófilos no epitélio e na interface conjuntiva, os chamados corpos de “Civatte” (SUGERMAN et al., 2002). São comumente encontradas proeminências epiteliais em forma de “dente de serra”, maturação normal do epitélio, graus variáveis de hiperqueratose (orto e paraqueratose) e ausência de displasias epiteliais (GAMITO; GARCÍA; DÍAZ, 2010).

2.4 Diagnóstico do líquen plano bucal

Frequentemente, o diagnóstico do LPB é realizado através da combinação de dados da anamnese, clínicos e histopatológicos (SILVERMAN, 2000). Na anamnese, condições e doenças sistêmicas como diabetes, hipertensão, doenças autoimunes, presença do vírus da Hepatite C e Epstein-Barr vírus, devem ser investigadas, identificando-se também fatores de risco para o câncer bucal, como tabagismo e alcoolismo, que devem ser associados às características clínicas de modo a permitir o diagnóstico adequado da doença. É necessário também considerar, os medicamentos utilizados pelos indivíduos, já que algumas drogas podem provocar reação liquenóide (RL) (LOUREIRO et al., 2004).

A RL é uma resposta imunológica local tardia provocada por um agente alérgeno, que, na maioria das vezes, são materiais restauradores, medicações ou alimentos (NETO et al., 2013). A RL apresenta achados clínicos e histopatológicos semelhantes às lesões de LPB, tornando difícil seu diagnóstico (CANTO et al., 2010).

A RL associada a materiais restauradores tem como principal fator etiológico restaurações de amálgama contendo mercúrio e apresentando corrosão (ISSA et al., 2005). A RL difere do LPB por se apresentar, na maioria das vezes, sob a forma de lesão unilateral (RICE; HAMBURGER, 2002), por alojar-se em sítios anatômicos atípicos para o LPB, como o palato, e por estar localizada próxima ao agente causal, quando se tratar de reação alérgica tardia por contato (THORNHILL et al., 2003).

Os medicamentos que parecem predispor ao desencadeamento da resposta imunológica são os anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, antiinflamatórios não-esteroidais, antiartríticos, drogas psicoativas, antiparasitários e antimicrobianos (SUGERMAN; SAVAGE, 2002). Para diferenciar a RL a drogas do LPB, o critério mais aceito é baseado na observação de melhora ou desaparecimento das lesões, após remoção da medicação somando-se à recorrência das lesões, quando a medicação é reintroduzida (ARTICO et al.,2011).

A maioria dos casos de LPB é diagnosticada por meio de exame histopatológico, com exceção da forma reticular que apresenta características clínicas patognomônicas (SOUSA; ROSA, 2008).

Para Eisen e colaboradores (2005), os aspectos clínicos característicos do LPB são suficientes para o diagnóstico adequado da doença, na maioria dos casos, ainda assim, o exame histopatológico de peças biopsiadas é condição *sine qua non* para confirmação do diagnóstico clínico e exclusão de atipias epiteliais ou indícios de malignidade.

Todas as lesões de LPB devem ser monitoradas a cada seis meses (HUBER, 2004) ou, no máximo, uma vez ao ano (LAURITANO et al., 2016), principalmente em indivíduos que tenham a forma erosiva e/ou atrófica, e que façam uso de bebida alcoólica e tabaco, devido a possibilidade de transformação maligna (ALANO; SILVA; KIJNER, 2002).

Segundo Edwards e Kelsch (2002), o LPB faz diagnóstico diferencial com o carcinoma epidermóide, lúpus eritematoso discóide, candidíase crônica, penfigóide benigno de mucosa, *morsicatio*, RL ao amálgama ou a drogas, doença do enxerto versus hospedeiro e eritema multiforme. Algumas lesões podem apresentar características histopatológicas e clínicas similares ao LPB, como as reações liquenóides, lúpus eritematoso e leucoplasia verrucosa proliferativa (LODI et al., 2005).

A literatura aponta a necessidade de grande atenção por parte do patologista na identificação das características histopatológicas da lesão (SOUSA; ROSA, 2008). Em um estudo realizado por Van Der Meij e Van der Wall (2003), o diagnóstico histopatológico mostrou-se inconclusivo em 42% dos casos.

Diversos biomarcadores vem sendo estudados como possíveis indicadores da severidade do LPB. Yang, Jian-Guang e outros (2016) realizaram um estudo de caso-controlado com o objetivo de investigar a expressão do MicroRNA-146a em células T

CD4+ do sangue periférico e no local das lesões, para avaliar a sua relação com as formas clínicas do LPB. A expressão do MicroRNA-146a nas lesões locais do grupo caso foi significativamente maior que a do grupo de controle e foi significativamente maior no grupo de LPB erosivo do que no LPB não erosivo e controles. Constando-se que o MicroRNA-146a pode ser considerado um biomarcador promissor para estimar a gravidade do LPB.

Segundo os critérios estabelecidos por Eisenberg (2000), para o diagnóstico histopatológico do LPB, os achados considerados essenciais devem incluir a degeneração da camada basal; linfócitos disposto em faixa subjacente ao epitélio com degeneração da camada basal e maturação das células basais dentro da normalidade. Outros achados não essenciais são representados pela presença de cristas epiteliais em forma de “dente de serra”, graus variados de queratose e corpos Civatte.

Para Van der meij e Van der waal (2003) o diagnóstico histopatológico deve incluir a presença de uma zona bem definida, tipo banda, de um infiltrado de células, especialmente de linfócitos, confinadas na parte superficial do tecido conjuntivo, sinais de degeneração da camada basal e ausência de displasia epitelial.

2.5 Resposta humana ao estresse

A necessidade de ajustar-se às exigências da vida moderna frequentemente expõe as populações humanas a situações de conflito, ansiedade e angústia (FAVASSA; ARMILIATO; KALININ, 2005). O estresse foi considerado pela OMS em 1992 como a “doença do século 20” (SOUZA et al., 2002). Segundo Bauer (2002), o estresse afeta aproximadamente 90% da população mundial, sendo considerado uma grave epidemia global.

Embora ainda não haja consenso sobre seu real conceito e sua definição como doença, a experiência humana de estresse abrange uma ampla variedade de fenômenos. Sabe-se que é uma forma de adaptação do corpo contra estressores (agressores) internos e/ou externos, podendo ter consequências positivas ou negativas sobre o indivíduo e sua saúde (BAUER, 2002; YANCURA, 2015).

A palavra estresse etimologicamente deriva da palavra latina “*stringere*” cujo significado é angustiar, apertar (DAIAN et al., 2012). No século XVII, o termo passou a ser empregado para caracterizar estados de opressão, desconforto e atribulação

(SPIELBERGER, 1979). O estresse pode ser entendido como uma reação fisiológica precoce, frente a uma ameaça ao equilíbrio do organismo vivo, cujo objetivo é o restabelecimento da homeostase (ULRICH; LAI; HERMAN, 2009).

A resposta ao estresse é adaptativa e prepara o organismo para enfrentar o desafio, provocando uma ligeira mobilização de energia nos locais convenientes e induzindo um complexo conjunto de respostas fisiológicas e comportamentais (SAPOLSKY, 2004). Portanto, o conceito de estresse inclui não apenas a quebra da homeostase do organismo e sua tentativa de equilibrar-se, mas também os comportamentos (formas de pensar e agir no dia-a-dia) resultantes dessa alteração (RONSEIN et al., 2004; DAIAN et al., 2012) .

Brantley e Thomason (1995) definem estresse como um estímulo, fruto da interação entre indivíduo e ambiente, com componentes físicos, psicológicos, mentais, comportamentais e hormonais (DE VELD; RIKSEN-WALRAVEN; DE WEERTH, 2012; LIPP, 2004; PEREIRA; FARO, 2013). Nessa mesma lógica, Lazarus e Folkman (1984) e Lazarus (1999) estabeleceram o conceito de estresse psicológico como produto da interação dinâmica entre as demandas do meio ambiente e a capacidade desse indivíduo em lidar com elas e não apenas como uma mera resposta ao estímulo ambiental.

Em 1956, Selye classificou o estresse em três estágios: alarme, resistência e exaustão. No primeiro nível há a revitalização das forças e aumento do nível de energia, mantendo o organismo em alerta. Na fase de resistência há quebra da homeostase e a tentativa do organismo em reestabelecer o equilíbrio, com grande deslocamento de energia, gerando sensação de desgaste proporcional ao esforço do organismo em manter o equilíbrio. Por fim, caso o estressor continue atuando com mesma intensidade e frequência, poderá conduzir o organismo à fase de exaustão, havendo a quebra da resistência, com sintomas parecidos ao da primeira fase, porém em maior magnitude, surgindo doenças geradas como consequência da exaustão psicológica, em forma de depressão, e exaustão física, em forma de doenças.

Segundo Favassa, Armiliato e Kalinin (2005), o estresse pode ser considerado positivo (eustresse) ou negativo (distresse). No eustresse, o esforço produzido pelo corpo para adaptar-se à nova situação estressante resulta em satisfação pessoal, alegria e bem-estar, com melhorias na capacidade de concentração e agilidade mental (ALMEIDA; BASTOS, 2007). Contudo, no distresse, dominam as emoções de ansiedade destrutiva: medo, tristeza e raiva, a capacidade de concentração é

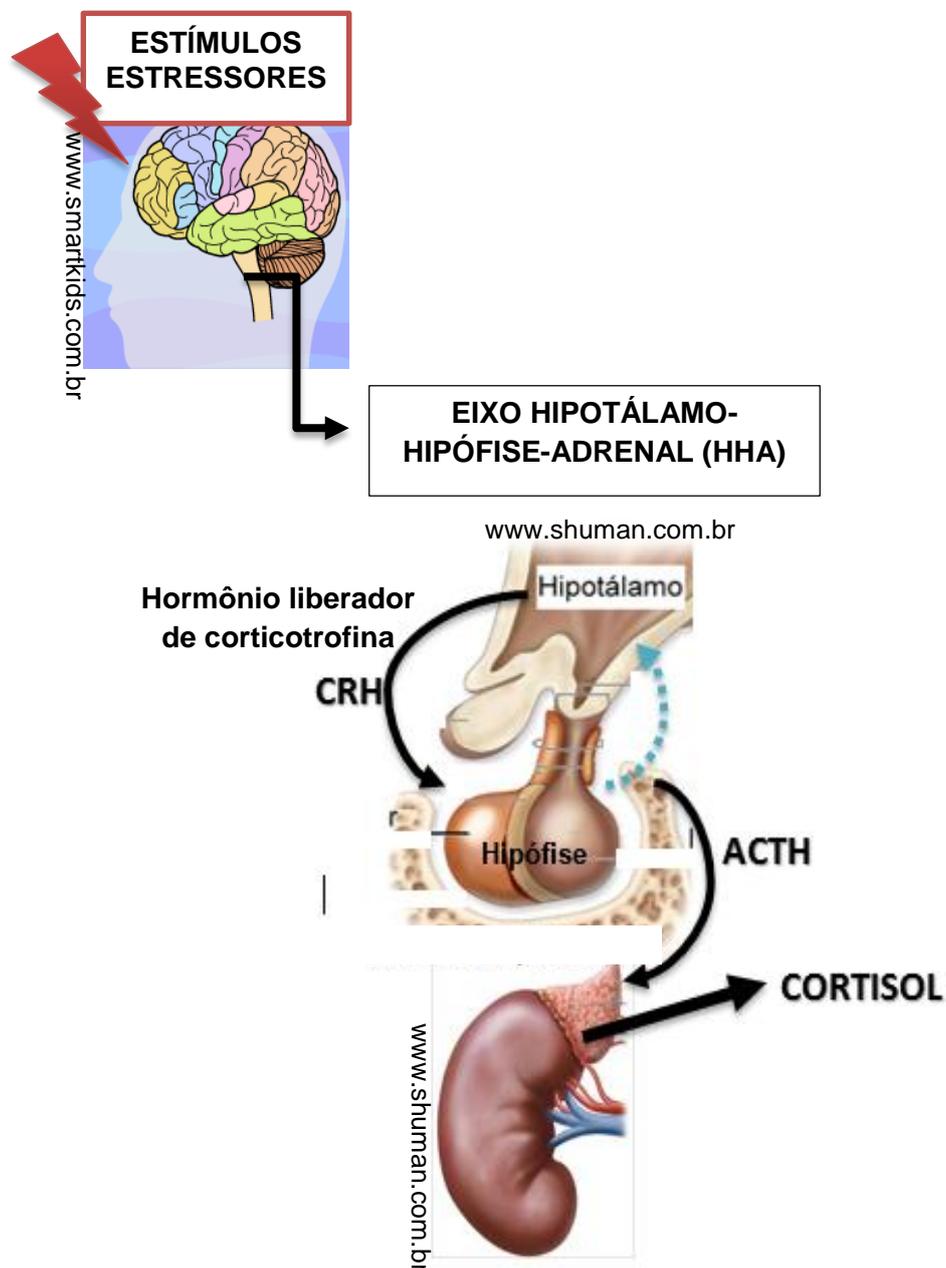
diminuída, o funcionamento mental se torna confuso, as ações musculares são descoordenadas e desarmônicas, predomina o desprazer e a insegurança, aumentando a probabilidade de acidentes. O termo *distresse* tornou-se obsoleto, sendo substituído pelo próprio termo *estresse*, que passou a ter o sentido (atual) negativo de desgaste físico e emocional (FAVASSA; ARMILIATO; KALININ, 2005).

Fisiologicamente, as respostas ao estresse são mediadas pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) com ações orgânicas que se complementam através do organismo. O SNA proporciona a resposta mais imediata diante dos estressores, provocando rápida alteração de estados fisiológicos por meio do sistema de inervação dos órgãos. 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 (ARLT, STEWART, 2005) (Figura 3).

Elevadas concentrações do cortisol já foram encontradas em indivíduos com depressão (HOLSBOER; BARDEN, 1996; GOODYER et al., 1996; MICHAEL et al., 2000), síndrome do pânico, fobias (HERBERT et al., 1996), síndrome de Burnout (FERNANDES et al., 2009), doença periodontal (LERESCHE; DWORKIN, 2002), síndrome da ardência bucal (MCCARTAN, 1995), artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico (DORIA et al., 2002; STRAUB et al., 2004).

Acredita-se que o aumento da concentração de cortisol promove um desequilíbrio na produção de citocinas, uma vez que aumenta a produção de interleucina-2 por linfócitos auxiliares (Th1) e diminui a secreção de interleucina-6 e interleucina-10 por células T auxiliares (Th2). Esse desequilíbrio pode estar envolvido na gênese de várias doenças auto-imunes, incluindo o LPB (HAZELDINE, ARLT, LORD, 2010).

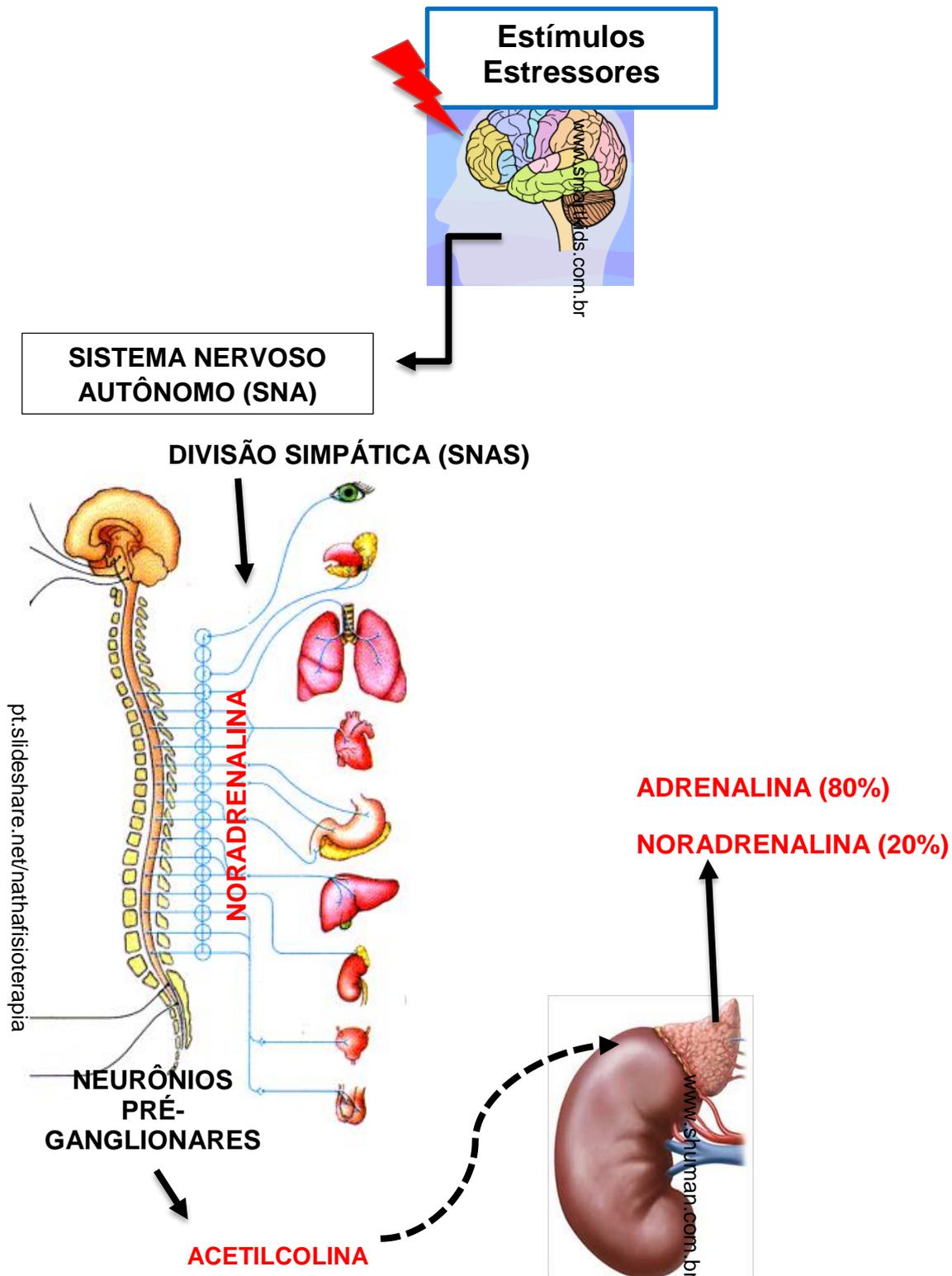
Figura 3 – Representação esquemática da ativação do eixo HHA em situação de estresse, promovendo a liberação do cortisol.



2.5.1 Resposta do sistema nervoso autônomo simpático ao estresse

A atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) pode ser aumentada quando o indivíduo é submetido a uma situação estressante, o que resulta no aumento da secreção de catecolaminas, em especial a noradrenalina, que, nos tecidos-alvo, estimula a medula das adrenais a secretar os hormônios adrenalina e noradrenalina (Figura 4). As respostas fisiológicas resultantes são reações de luta ou

Figura 4 - Representação esquemática da ativação sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) em situação de estresse, promovendo a liberação do adrenalina e noradrenalina.



fuga, que preparam o organismo para enfrentar ou evadir-se da situação estressante (CONSTANZO, 2007).

Com relação ao monitoramento da avaliação da atividade do SNAS, utilizam-se metodologias dispendiosas e complexas, como a condutância elétrica da pele, a aferição da frequência cardíaca e o método invasivo de punção endovenosa para a quantificação imediata de noradrenalina e adrenalina, uma vez que as mesmas são degradadas rapidamente por enzimas presentes no sangue (ROHLEDER et al., 2004).

O uso do cortisol salivar como um importante marcador do estresse mediado pelo eixo HHA levou à procura de marcadores salivares que refletisse a atividade do SNAS. Infelizmente, a quantificação de catecolaminas na saliva é inviável, pelos baixos níveis e pela rápida degradação que sofrem nesse fluido (HARIRIAN et al., 2012).

2.5.2 Biomarcadores salivares para o estresse

Para Keller (2006) é possível que os indivíduos se encontrem estressados, mas não tenham essa percepção. Sendo assim, para alguns autores, para a mensuração do estresse é importante associar a aplicação de testes psicológicos ao uso de biomarcadores como uma medida psicofisiológica de estresse mais precisa, superando assim, as subjetividades das escalas e inventários de testes psicológicos (KELLER, SILVA, COELHO, 2013).

Para Rashkova, Ribain e Toneva (2012), o uso de biomarcadores psicofisiológicos vai além da simples incorporação de um método de detecção mais preciso; envolve, principalmente, a oportunidade de discutir novos conceitos associados à interação de processos biológicos e psicossociais bem como seu impacto sobre a saúde e comportamento.

A saliva humana é um meio cada vez mais atraente para a avaliação de biomarcadores, devido ao seu caráter de coleta não-invasiva e de fácil realização, favorecendo a receptividade do indivíduo ao teste (WANG et al., 2015).

Nesse sentido, a mensuração das concentrações salivares de hormônios, citocinas e proteínas vêm tomando um rumo crescente nas pesquisas com biomarcadores do estresse (OBAYASHI, 2013). Em particular, as pesquisas têm se concentrado no cortisol (RODSTROM et al., 2011; PIPPI et al., 2014), α -AS (HARIRIAN et al., 2006), cromogranina A (THOMA et al., 2012) e imunoglobulina A (FOULADI et al., 2012). Estes quatro biomarcadores são muito comuns não só na saliva, mas também no plasma, soro e outros fluidos (OBAYASHI, 2013).

As principais diferenças entre esses biomarcadores salivares podem ser examinadas no quadro 1. A interpretação do quadro 1 permite argumentar que existem três grandes vantagens para o uso da α -AS como biomarcador para o estresse, a primeira é a pouca influência do fluxo salivar sob a secreção da enzima, assim como também é observado com o cortisol e com a cromogranina A. Alguns autores apontam que o aumento induzido pelo estresse nos níveis de produção da α -AS independe da taxa do fluxo salivar (ROHLEDER et al., 2006), no entanto, para outros autores, o fluxo salivar é capaz de alterar a concentração de α -AS devendo ser também mensurado em estudos que analisam esse biomarcador (BELTZER et al., 2010).

A segunda vantagem diz respeito a alta sensibilidade da α -AS ao estresse físico. Evidências de estudos comparativos mostram que alterações nos níveis de α -AS são indicadores mais precisos da resposta de um indivíduo ao estresse em comparação com as alterações de cortisol salivar, devido à maior sensibilidade e rapidez na resposta do SNAS comparado ao complexo sistema HHA frente a estímulos estressores (KIVLIGHAN; GRANGER, 2006; ALLWOOD et al., 2011).

A terceira vantagem é a pouca influência de variáveis confundidoras como drogas, doenças, idade e sexo no níveis de α -AS em situações estressantes (OBAYASHI, 2013) o que torna os estudos com α -AS mais fáceis de serem operacionalizados e com resultados mais confiáveis. No entanto, algumas desvantagens também podem ser observadas, como por exemplo, a ausência de um ciclo circadiano bem definido e a pouca estabilidade da proteína frente a mudanças de temperatura (Quadro 1).

Quadro 1- Comparação entre os quatro principais biomarcadores salivares de estresse investigados.

Biomarcador Salivar	Influência				Sensibilidade de Estabilidade	Ritmo circadiano
	Fluxo salivar	Estresse físico	Drogas e doenças	Idade e sexo		
Cortisol	Pequena	Pequena	Grande	Grande	Mais estável em mudanças de temperatura	Sim
α-AS	Pequena	Grande	Pequena	Pequena	Pouca estabilidade em mudanças de temperatura	Não estabelecido
Cromogranina A	Pequena	Grande	Grande	Pequena	Mais estável em mudanças de temperatura	Sim
Imunoglobulina A	Grande	Pequena	Grande	Grande	Pouca estabilidade em mudanças de temperatura	Não

Fonte: Adaptado de OBAYASHI, 2013.

Estudos realizados por Chatterton e colaboradores (1996) e Nater e colaboradores (2005) compararam os níveis de α -AS e cortisol salivar em indivíduos saudáveis, não sendo encontrada correlação significativa. Esse achado pode refletir mecanismos fisiológicos distintos de secreção das duas substâncias, sendo a secreção do cortisol salivar influenciada pelo eixo HHA e a secreção da α -AS pelo SNAS.

Takai e colaboradores (2004) verificaram que, em indivíduos saudáveis, os níveis de cortisol salivar apresentaram menor variação quando comparado com o da α -AS após exposição a um agente estressor. O tempo de latência até o pico do cortisol foi maior que a da α -AS. Os resultados desse estudo mostraram que o estressor psicológico aumentou os níveis de α -AS, sendo que a resposta e sensibilidade ao estressor foram maiores para a α -AS quando comparados ao cortisol.

Concentrações de cortisol salivar foram analisadas para mensurar a associação entre fatores psicológicos e o LPB em estudos do tipo caso-controle, mas com resultados conflitantes. Alguns estudos encontraram uma produção estatisticamente mais significativa de cortisol entre indivíduos com LPB do que controles saudáveis (KORAY et al., 2003; SHAH et al., 2009; NADENDLA et al., 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2016), diferentemente de outros que encontraram níveis de cortisol salivar estatisticamente menor entre os indivíduos com esta doença (PIPPI et al., 2014; NOSRATZEHI et al., 2015). Além disso, outros estudos não encontraram associação significativa (RODSTROM et al., 2001; GIRARDI et al., 2011; VALENTE, 2016).

Koray e colaboradores (2003) e Nadendla e colaboradores (2014) correlacionaram, respectivamente, na Turquia e na Índia, as concentrações salivares de cortisol com os escores mais altos de ansiedade em indivíduos com LPB, mas as análises foram realizadas antes dos indivíduos serem biopsiados, o que pode ter contribuído para uma elevação dos níveis de concentração deste biomarcador.

Os resultados inconsistentes podem ser decorrentes do emprego de metodologias diferentes, contribuindo para uma maior variabilidade nos níveis de cortisol nas amostras (NOSRATZEHI et al., 2014). Diferenças de abordagem analítica, uso de medicações, ingestão de alimentos, diferenças quanto ao sexo e na quantidade e tempo das coletas de saliva podem aumentar a probabilidade de variância e imprecisão na determinação do padrão de secreção do cortisol, potencialmente contribuindo para a relação ambígua aparente entre sofrimento emocional e cortisol salivar (LUNDQVIST et al., 2006).

Para alguns autores, os níveis elevados de cortisol no sangue ou saliva em indivíduos com LPB podem não ser decorrentes do aumento da ansiedade, depressão e/ou estresse no indivíduo, mas podem ser explicados, em parte, devido à elevada atividade de linfócitos, células de Langerhans e linfócitos localmente envolvidos na resposta imune característica do LPB, que estimulariam um aumento da produção de cortisol (NOSRATZEHI et al., 2014). Esta situação pode explicar os achados estatisticamente significantes entre níveis mais elevados de cortisol (salivar e sérico) e fatores psicológicos em indivíduos com LPB (KORAY et al., 2003; IVANOVSKI et al., 2005; SHAH et al., 2009; JATHANNA et al., 2011; NADENDLA et al., 2014; MEHDIPOUR et al., 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2016).

Em condições normais o SNAS e o HHA funcionam de forma cooperativa e complementar. No entanto, em algumas doenças autoimunes, pode haver uma redução da atividade do eixo HHA e aumento da atividade do SNAS, o que contribui para a manutenção de um processo inflamatório continuado, devido à baixa produção de cortisol (JUNG et al., 2015).

Embora se saiba que a desregulação do eixo HHA associado com psicopatologias pode também manifestar-se em um padrão diurno reduzido da produção de cortisol (CHIAIE et al., 2010), vale ressaltar que qualquer disfunção no HHA (mesmo que não tenha relação com fatores psicológicos) pode gerar uma redução na produção de cortisol salivar, posteriormente podendo causar doenças que afetam o sistema imune, como o LPB (SHAH et al., 2014). Esse raciocínio pode inserir viés nas evidências científicas que encontraram níveis significativamente menores de cortisol entre indivíduos com LPB (PIPPI et al., 2014; NOSRATZEH et al., 2015).

Há, portanto, controvérsias a respeito da objetividade do cortisol salivar como marcador psicofisiológico de estresse na população de casos de LPB. Em busca de um marcador de coleta não invasiva que refletisse a ação do SNAS, a α -AS tem sido estudada, sendo considerada uma promissora candidata em estudos para avaliação de estresse (LEE et al., 2006; NATER; ROHLEDER, 2009; HARIRIAN et al., 2012).

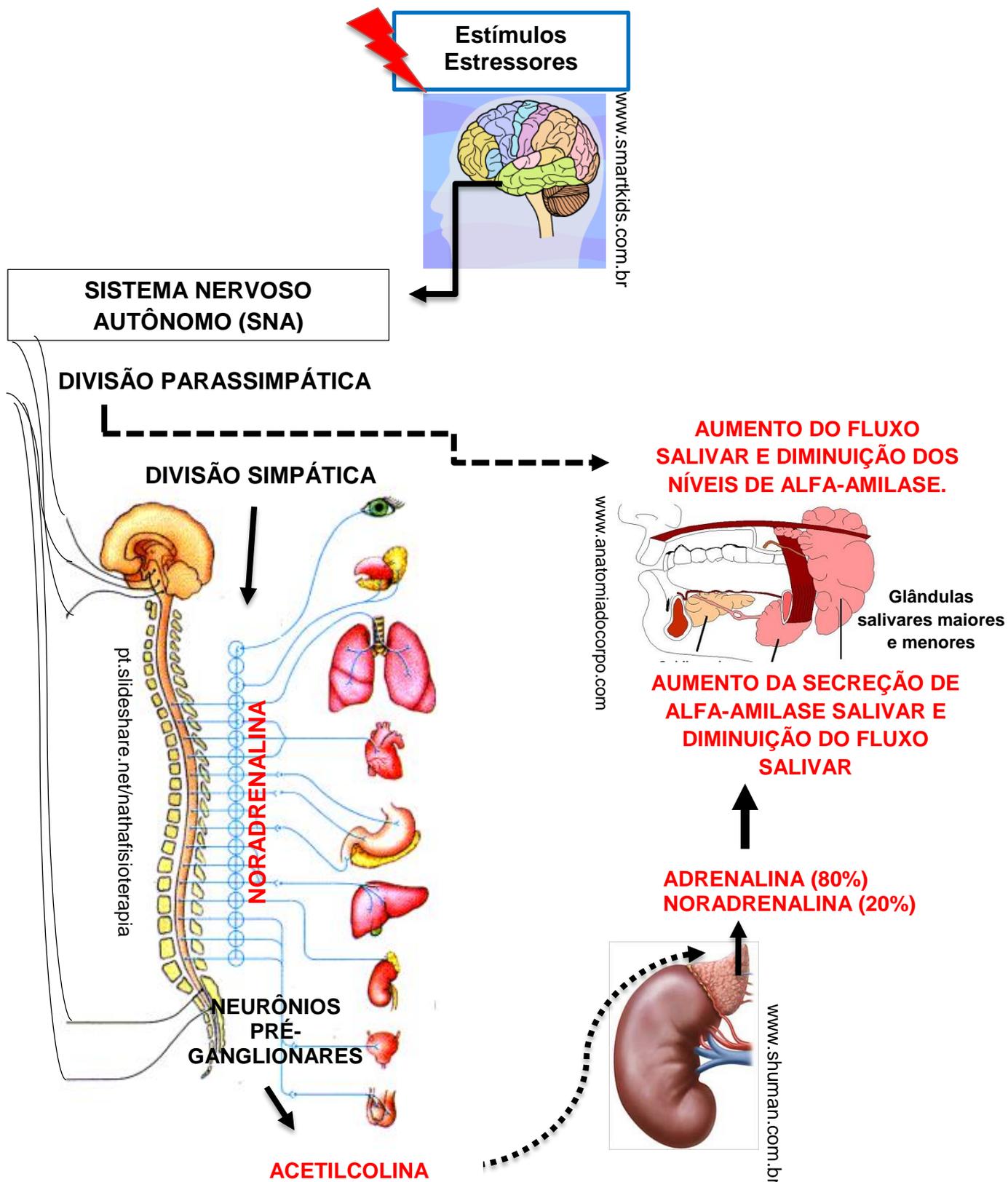
A secreção da saliva está sob forte controle do sistema nervoso autônomo, sendo que a estimulação simpática de receptores beta-adrenérgicos aumenta a secreção de proteínas na saliva, como a α -AS (produzida principalmente nas glândulas parótidas), enquanto que a estimulação de receptores alfa-adrenérgicos promove vasoconstrição e diminuição da secreção salivar. Por outro lado, a divisão parassimpática aumenta o fluxo salivar e diminui a produção de α -AS (COSTANZO, 2007; WOLF, NICHOLLS, CHEN, 2008; OBAYASHI, 2013) (Figura 5).

Tem sido demonstrado o aumento na secreção da α -AS em resposta a variados tipos de estresse. Evidências apontam que o estresse induzido pela atividade física (CHATTERTON et al., 1996) ou por testes psicológicos (CHATTERTON et al., 1996; ROHLEDER et al., 2004) promovem o aumento de α -AS e este apresentou correlação positiva com o aumento de catecolaminas no sangue. Níveis elevados da α -AS têm sido encontrados em indivíduos submetidos a avaliações acadêmicas, à prática do paraquedismo, estresse crônico (NATER; ROHLEDER, 2009), exposição ao calor e ao frio (MIZE; LISONBEE; GRANGER, 2005) e testes psicológicos (GRANGER et al., 2006).

Rashkova, Ribain e Toneva (2012) quantificaram níveis de α -AS antes e após estudantes serem submetidos a testes com situações estressantes. O estudo revelou que a quantidade de atividade de α -AS foi significativamente duas vezes maior no momento pós-teste quando comparado ao momento pré-teste. Para os autores, a combinação de testes psicológicos com a quantificação de α -AS é uma combinação ideal para avaliar de forma mais objetiva a exposição ao estresse.

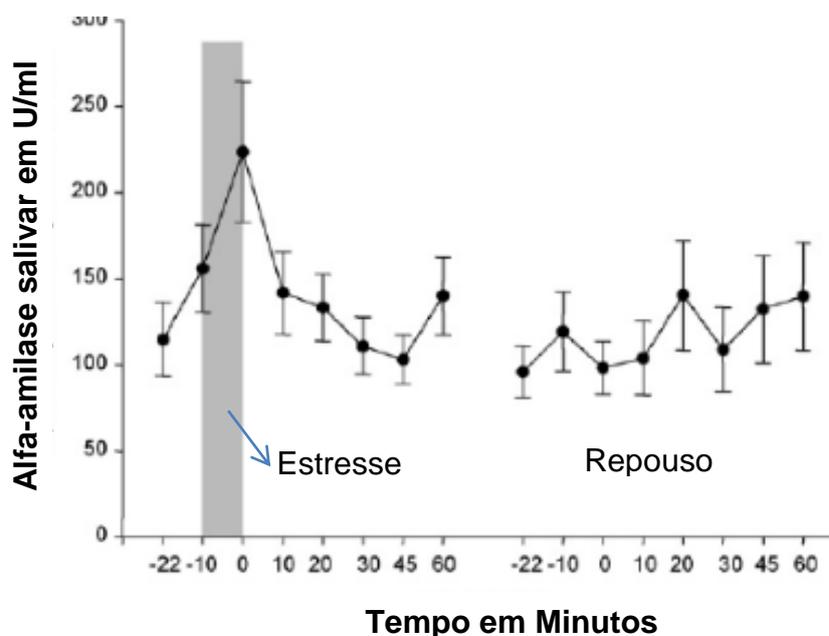
Vineetha e colaboradores (2014) avaliaram, em um estudo piloto de caso-controle com 100 pacientes, a utilidade da α -AS como marcador biológico de estresse crônico. Os níveis de α -AS foram significativamente maiores no grupo exposto ao estresse quando comparados ao grupo controle sem exposição ao estresse.

Figura 5 - Representação esquemática da ativação sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) e parassimpático (SNAPS) em situação de estresse, promovendo, respectivamente, aumento da secreção de alfa-amilase salivar e fluxo salivar.



O gráfico 1 exemplifica a variação dos níveis de α -AS em um indivíduo submetido a uma situação de estresse, observando-se aumento significativo dos níveis de α -AS quando comparado à condição não estressora.

Gráfico 1 - Variação nos níveis de α -AS em U/ml. ESQUERDA: aumento significativo é observado na condição de estresse. DIREITA: sem mudanças significativas na condição de repouso.



Fonte: Adaptado de NATER; ROHLEDE, 2009

Dessa forma, a α -AS tem sido utilizada como um indicador da resposta ao estresse mediada pelo SNAS. Para Nater e colaboradores (2006) é possível que a α -AS possa seguir um ritmo de atividade diurna semelhante a padrões observados na secreção do cortisol salivar. Em acréscimo, sugere-se que, para melhor refletir a atividade do SNAS, a α -AS também seja avaliada ao acordar e de 30 a 60 min após o acordar, de maneira semelhante ao cortisol (resposta do cortisol ao acordar) (GHICIUC et al., 2011; THOMA et al., 2011).

A resposta do cortisol ao acordar pode ser entendida como uma parte discreta e distinta do ciclo circadiano de cortisol. Em adultos saudáveis, o cortisol livre na saliva poderá aumentar entre 50 e 160% nos primeiros 30 minutos imediatamente após o despertar. Essa variação tem mostrado ser independente do nível de cortisol global e deve ser calculada com base nos valores da segunda amostra (30 minutos após acordar) menos a primeira (ao acordar) para cada indivíduo (DAVI et al., 2014).

Um estudo encontrou correlação significativa entre transtornos de ansiedade e aumento de secreção de α -AS (YORBIK et al., 2016). Aumento no padrão de secreção

da α -AS ao despertar foi percebido em mulheres com depressão pré-natal (BRAITHWAITE et al., 2015) e transtorno depressivo maior (KREHER; POWERS; GRANGER, 2012; TANAKA et al., 2012). Aumento de α -AS e o sofrimento emocional também foram positivamente correlacionados em mães com depressão pós-parto (SHEA et al., 2006). Segundo Vigil e colaboradores (2010), a α -AS pode ser considerada um marcador promissor para identificar sintomas depressivos em adolescentes.

Um estudo mostrou correlação significativa entre níveis mais elevados de α -AS e lúpus eritematoso sistêmico (JUNG et al., 2015). Na Odontologia, alguns estudos avaliaram a relação entre níveis de α -AS e periodontite crônica (HARIRIAN et al. 2012; RESHMA et al., 2014), além da relação com a ansiedade de crianças perante o atendimento odontológico (FURLAN et al., 2012). Vineetha e colaboradores (2014) correlacionaram maiores níveis de α -AS em indivíduos com queixa de dor oral quando comparados a controles saudáveis. No entanto, apenas um estudo utilizou a α -AS para mensurar níveis de estresse entre casos de LPB e controles saudáveis, não encontrando diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (PIPPI et al., 2014).

Entre os fatores que podem influenciar nos níveis salivares de alfa amilase encontram-se os esteroides, drogas imunossupressoras, drogas psicoativas ou vasoativas (PIPPI et al., 2014). Moriel e outros (2010) encontraram associação estatisticamente significativa entre o hábito de fumar e a inibição da α -AS. Tu e colaboradores (2006) perceberam um aumento significativo de α -AS em mulheres no pós-parto. Uma diminuição significativa nos níveis de α -AS 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 α -AS, sendo de grande relevância o controle dessas variáveis, como potenciais confundidoras, em estudos epidemiológicos que utilizem a α -AS como marcadora da atividade do SNAS (VEEN et al., 2012).

2.5.3 Mensuração do fluxo salivar

O fluido salivar constitui-se em uma mistura complexa de secreções glandulares, fluido gengival, microorganismos, células epiteliais, leucócitos e resíduos alimentares (STRAZDINS et al., 2005). Sendo um dos mais complexos, versáteis e

importantes fluídos do corpo, suprimindo um largo espectro de necessidades fisiológicas. A coleta de saliva obtida de forma não invasiva, segura e com um custo menor, poderá promover um aumento na participação dos indivíduos em estudos epidemiológicos, especialmente em grupos onde é necessário um monitoramento, por exemplo, para detecção de anticorpos virais (MALAMUD, 1997; DE COCK et al, 2004).

As medidas precisas do fluxo salivar são requeridas para uma variedade de protocolos clínicos e experimentais, a importância da medida do fluxo salivar está no fato de que ela pode nos dar uma ideia da qualidade da saúde tanto sistêmica quanto bucal (LEITE, MAMEDE, LEITE, 2002).

Sabe-se que a secreção da saliva está sob forte controle do sistema nervoso autônomo. A estimulação simpática promove a vasoconstrição, diminuindo o volume do fluxo salivar, tornando a saliva mais viscosa pelo aumento da secreção da alfa-amilase e de outros compostos orgânicos e inorgânicos. Por sua vez, a divisão parassimpática promove a vasodilatação, diminuindo assim o nível de compostos orgânicos e inorgânicos, aumentando o fluxo salivar e tornando a saliva mais fluída (COSTANZO, 2007; WOLF; NICHOLLS; CHEN, 2008). Dessa forma, uma melhor precisão dos níveis de estresse, ansiedade e depressão usando a α -AS como marcador da atividade do SNA requer também a mensuração do fluxo salivar. Rohleder e outros (2006) concluíram que o fluxo salivar não interfere na concentração da alfa-amilase em pacientes submetidos a um teste de estresse. Entretanto, Beltzer e colaboradores (2010) demonstraram a importância de se expressar os níveis de α -AS levando-se em consideração o fluxo salivar, ou seja, multiplicando-se a concentração da alfa-amilase (U/mL) pelo valor do fluxo salivar (mL/min) do voluntário para se obter a taxa de secreção de alfa amilase salivar (U/min).

É possível determinar o valor do fluxo salivar, medindo tanto o volume quanto o peso da saliva coletada. Sabe-se ainda que a composição da saliva sofre muitas alterações devido a vários fatores fisiológicos e não-fisiológicos, incluindo o ritmo circadiano, natureza e duração do estímulo, condições da higiene bucal, tipo de dieta alimentar, uso de medicamentos, entre outros. Além disso, os componentes orgânicos são muito suscetíveis ao catabolismo (DAWES, 1993).

A medida de fluxo salivar espontâneo e estimulado pode ser realizada para avaliar o grau de secreção glandular, para tanto, utiliza-se o método de expectoração salivar, mensurado em mililitros de saliva por minuto (NAVAZESH, 1993). É considerado hipossalivação medidas de fluxo salivar não estimulado inferiores a

0,1ml/min. É considerado um fluxo reduzido quando $> 0,1$ e $< 0,2$ ml/min e fluxo normal quando for maior ou igual a 0,2 ml/min (SOARES; LIMA; PEREIRA, 2008).

2. 6 Ansiedade e depressão: Aspectos gerais e epidemiológicos

Diversos estudos mostram que milhões de indivíduos são acometidos por algum tipo de doença mental no mundo, e que este número vem sofrendo um aumento progressivo, principalmente nos países em desenvolvimento (MENEZES, 1996). O modelo de multicausalidade dos transtornos mentais prevê a influência interativa de fatores genéticos e ambientais. Neste aspecto, uma relação longitudinal causal entre os eventos estressores, o surgimento de sintomas e de transtornos mentais apresenta plausibilidade biológica aceitável (MARGIS et al., 2003).

A ansiedade é considerada uma emoção que apresenta componentes psicológicos e fisiológicos (MARKS,1987), sendo permeada por um conjunto de sensações subjetivas que determinam estados de grande excitação, medo, apreensão e antecipação (SHARMA et al., 1995). Para Ballone (2005) a “Era Moderna” representa a “Era da Ansiedade”, visto que, viver de forma ansiosa passou a ser considerada uma condição à qual, de certa forma, todos estão sujeitos.

É sabido que os transtornos de ansiedade são os quadros psiquiátricos mais prevalentes em crianças e adultos, com uma incidência de 9% e 15%, respectivamente (BERNSTEIN; BORCHARDT; PERWIEN, 1996). Kessle e colaboradores (2005) estimaram a prevalência de transtornos de ansiedade, ao longo da vida, de 28,8% e uma prevalência, ao longo de 12 meses, de 18,1% na população em geral.

Em níveis normais e de baixa intensidade, a ansiedade é fenômeno fisiológico responsável pela adequação do organismo em situações de perigo, contribuindo para o processo de adaptação. Entretanto, a ansiedade torna-se patológica quando é desproporcional à situação que a gerou ou quando não existe um objeto específico ao qual se direcione, prejudicando o funcionamento psíquico, somático e, conseqüentemente, desencadeando a falência da capacidade adaptativa (MARKS, 1987; BENUTE et al., 2009).

Acredita-se que a predisposição neurobiológica herdada apresenta grande papel na forma como os indivíduos respondem ao estímulo ansiogênico (HIRSHFELD et al., 1999). Segundo Castillo e colaboradores (2000), uma forma de perceber a

diferença básica entre um quadro de ansiedade considerado normal e um quadro patológico ocorre na verificação de uma reação ansiosa, observando a sua duração, se é autolimitada e relacionada ao estímulo do momento atual ou não.

O indivíduo ansioso pode apresentar sensação de medo, insegurança, antecipação apreensiva, pensamento catastrófico, aumento do período de vigília ou alerta. Sob o aspecto fisiológico, a ansiedade é um estado de funcionamento cerebral em que ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), provocando sinais e sintomas como insônia, taquicardia, palidez, aumento da frequência respiratória, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros (GIUNTINI, 2006).

Os transtornos de ansiedade são quadros clínicos cujos sinais e sintomas não são derivados de outras condições psiquiátricas. Uma vez que sintomas ansiosos (e não os transtornos propriamente) são comuns em outros transtornos psiquiátricos e podem ocorrer casos em que vários transtornos estão presentes ao mesmo tempo e não se consegue identificar o que é primário e o que secundário, nesses casos, é justo especificar que o indivíduo apresenta mais de um diagnóstico (CASTILLO et al., 2000).

Segundo a Associação Brasileira de Psiquiatria (2001), os transtornos de ansiedade podem receber diferentes classificações com base em seus sinais e sintomas: transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade generalizada. De modo geral, o tratamento do quadro de ansiedade é constituído por uma abordagem multimodal, que inclui terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia dinâmica e/ou uso de psicofármacos e intervenções familiares (BERNSTEIN; SHAW, 1997).

Quanto aos aspectos epidemiológicos, um estudo desenvolvido por Grant e colaboradores (2005) constatou que indivíduos do sexo feminino, brancos, não casados e de baixa renda são mais vulneráveis ao desenvolvimento de transtorno de ansiedade generalizada. Um estudo epidemiológico realizado na população espanhola em uma amostra de 5.473 indivíduos com idades acima de 18 anos, apresentou uma prevalência de 52,2% de transtorno de ansiedade generalizada no sexo feminino quando comparado ao sexo masculino (VILA et al., 2005).

Kessler e colaboradores (1994), em um estudo conduzido nos Estados Unidos, constataram que as mulheres, quando comparadas aos homens, tem maior risco de

desenvolver transtorno do pânico (7,7% : 2,9%), transtornos de ansiedade generalizada (6% : 3%) ou transtorno de estresse pós-traumático (12,5% : 6,2%) ao longo da vida. Ainda que de forma menos expressiva, constatou-se uma diferença em relação ao sexo na probabilidade de desenvolver transtorno obsessivo-compulsivo durante a vida (3,1% nas mulheres e 2,0% nos homens) e fobia social (15,5% nas mulheres e 11,1% nos homens).

Segundo Kinrys e Wygant (2005), além da maior prevalência de transtornos de ansiedade nas mulheres, estas relatam maior gravidade dos sintomas e tendem a apresentar frequentemente uma ou mais comorbidades psiquiátricas em comparação aos homens. Fatores genéticos e hormonais podem estar envolvidos na expressão dessas diferenças entre os sexos.

A menopausa é considerada um importante fator de risco para a ansiedade (ALDRIGHI et al., 2005). Um estudo transversal realizado por Pereira e colaboradores (2009) revelou significativa prevalência de ansiedade nos estágios de transição menopausal e pós-menopausa, que pode ser justificada pelas evidentes inquietações emocionais dessa fase da vida das mulheres. Para Barlow (2002), a redução progressiva dos estrogênios pode tornar a mulher no período climatério ou em pós-menopausa mais sujeita a quadros de ansiedade, uma vez que o estrogênio funciona como importantes ansiolíticos.

Um estudo de corte transversal de base populacional realizado no Brasil mostrou que os tranquilizantes/antidepressivos foram a medicação de escolha (28,3%) para mulheres que procuraram o serviço médico por sinais e sintomas climatéricos (PINTO NETO et al., 2002). Silva e colaboradores (2005) sugerem que a terapia de reposição hormonal (TRH) pode aliviar as queixas relacionadas aos fatores psicológicos na mulher climatérica.

A condição socioeconômica pode exercer uma influência direta na ocorrência da ansiedade (LA ROSA, 1998). Mulheres desempregadas, mesmo que apresentem maior escolaridade, mostram-se geralmente ansiosas, indicando que o emprego e a renda podem representar importantes fatores de proteção contra a ansiedade (PEREIRA et al., 2009).

Barros Neto (1996) relaciona os efeitos benéficos do exercício físico em relação aos transtornos do humor. Salmon (2001) destaca que os exercícios físicos aeróbios podem produzir efeitos antidepressivos e ansiolíticos e proteger o organismo dos efeitos prejudiciais do estresse na saúde física e mental.

O consumo de cafeína tem sido associado a transtornos de ansiedade (BERNSTEIN et al., 1994; GUNJA; BROWN, 2012) e depressão (SEIFERT et al., 2011) embora com alguns resultados contraditórios (JIN et al., 2016). A cafeína é uma metilxantina presente em diversas bebidas de fácil acesso ao consumidor, como café, chás, chocolates, guaraná, bebidas de cola, bebidas energéticas, entre outros, tendo como principal efeito a estimulação do Sistema Nervoso Central (SNC) (FERRE, 2008).

A cafeína consumida em excesso pode provocar palpitações, convulsões, dores de cabeça e estômago, insônia, perda de apetite, vômito, depressão, entre outros problemas. Mesmo consumindo doses moderadas, o indivíduo pode apresentar sensações intensas de ansiedade, medo ou pânico. Mesmo as pessoas com história de uso leve a moderado de cafeína sentem tensão, ansiedade e disforia depois de ingerirem 400mg ou mais dessa substância (HARVEY; CHAMPE, 1998).

A remoção súbita da ingestão de cafeína pode levar à abstinência. Os sintomas mais frequentes incluem fadiga, ansiedade ou depressão, náuseas, vômitos, cefaléia e diminuição da concentração (JULIANO; GRIFFITHS, 2004). A ocorrência de ansiedade com a remoção repentina da cafeína ocorre mesmo em indivíduos que consomem baixas doses dessa substância (50 a 150 mg/ dia) (GRIFFITHS et al., 1990).

Uma série de estudos têm demonstrado relações positivas entre o consumo de bebidas energéticas e estresse (HOFMEISTER et al., 2010; PETTIT; DEBARR, 2011), ansiedade (STASIO et al., 2011) e depressão (AZAGBA; LANGILLE; ASBRIDGE, 2014). Uma pesquisa desenvolvida por Trapp e colaboradores (2014) encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de bebidas energéticas e o aumento da ansiedade entre jovens adultos do sexo masculino. No entanto, um estudo longitudinal realizado por Gareth e Smith (2016) constatou que o consumo de bebida energética, isoladamente ou em combinação, não foi considerado fator de risco para estresse, ansiedade ou depressão em 6 meses de acompanhamento.

A depressão é um transtorno de humor, recorrente, caracterizado por manifestações afetivas inadequadas de caráter crônico, que comprometem fisicamente e emocionalmente os indivíduos, sendo considerada altamente incapacitante. Sua incidência na população, em geral, varia entre 3% e 7% (FRÁGUAS; FIGUEIRÓ, 2001).

Para Almeida-Filho e colaboradores (1997), a depressão tende a afetar de 2 a 12% da população urbana brasileira durante a vida. Já em populações clínicas, a incidência é ainda maior, uma vez que transtornos depressivos são encontrados em 5% a 10% dos pacientes ambulatoriais e 9% a 16% dos internados (KATON, 2003). Para a OMS, a depressão deve atingir entre 15% e 20% da população mundial, no mínimo, uma vez na vida. Até o ano de 2020, a doença poderá ocupar o 2º lugar entre as causas de ônus gerados por doenças degenerativas e mortes prematuras (TEODORO, 2010).

Segundo Teng e colaboradores (2005), a associação entre depressão e doenças clínicas é muito frequente. Além disso, quando está presente o quadro depressivo, as doenças costumam evoluir de forma mais rápida, os indivíduos apresentam pior aderência aos tratamentos propostos, pior qualidade de vida e maior morbimortalidade. A depressão é frequentemente subdiagnosticada e, quando diagnosticada corretamente, muitas vezes é subtratada.

Segundo a OMS (1993), a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) determina como sintomas centrais da depressão o humor deprimido, a perda de interesse, redução de prazer e energia. Para a Associação Psiquiátrica Americana (2002), os sintomas incluem sentimento de tristeza, manifestações de choro, alterações no cansaço, perda da libido, manifestações de agitação ou inquietação e manifestações sociais inadequadas incluindo apatia, isolamento, sensações de inabilidade no desempenho atividades variadas, sentimentos de desesperança, culpa, desamparo, indecisões, alterações no julgamento, podendo apresentar pensamentos suicidas, manifestações de irritabilidade, hostilidade e agressões corriqueiras.

A depressão pode ocorrer como consequência de diversas entidades patológicas, em decorrência do uso de vários medicamentos, ou após o início de outras doenças psiquiátricas, como o transtorno obsessivo-compulsivo, a síndrome do pânico, entre outros (DRATCU; RIBEIRO; CALIL, 1995). De acordo com Manetti e Marziale (2007), há diversos fatores desencadeantes associados à depressão, a exemplo dos desequilíbrios químicos cerebrais, características de personalidade, vulnerabilidade genética e eventos estressores.

Conforme Teodoro (2010), alguns fatores de risco para o surgimento de quadros depressivos são representados por episódios depressivos anteriores, histórico familiar depressão, discriminação social, dificuldades em relacionar-se,

mulheres no intervalo de 18 meses após o parto, usuários de bebidas alcoólicas, usuários de drogas e portadores de outros transtornos mentais.

Embora a depressão acometa indivíduos em qualquer fase da vida, a incidência é mais alta na meia idade. Porém, há crescente aparecimento da depressão durante a adolescência e no início da vida adulta (VERSIANI et al., 2000; BAHLS, 2002). Kessler e colaboradores (1994) identificaram que os grupos mais vulneráveis a diversos transtornos mentais incluíam, ser do gênero feminino, com idade entre 15 e 24 anos, com baixa renda e baixo nível de escolaridade.

O transtorno depressivo maior acomete mais frequentemente indivíduos separados ou divorciados. Um estudo de caso-controle realizado por Cano e O'Leary (2000) identificou que indivíduos envolvidos em situações maritais humilhantes referiam significativamente mais sintomas não específicos de depressão e ansiedade que os indivíduos controles.

De acordo com relatório da OMS (2001), a depressão é mais comum no sexo feminino, numa proporção aproximada de 2:1. A predileção pelo sexo feminino pode ter relação com fatores fisiológicos, como também por estar ligado às consequências do papel social desempenhado por cada gênero e pela maior sensibilidade emocional das mulheres (TEODORO, 2010).

2.7 Testes psicológicos

Segundo Luft e colaboradores (2007), na perspectiva epidemiológica, é necessária a aplicação de instrumentos que demandem pouco tempo para o seu preenchimento, mas que tenham características psicométricas satisfatórias. Uma vez que é cada vez mais frequente a associação de testes psicológicos com biomarcadores salivares para o estresse, é necessário que esses testes avaliem os distúrbios psicológicos dentro de uma perspectiva genuinamente internacional, característica importante na comparação de dados de pesquisa.

Para Noronha (1999), a avaliação psicológica pode ou não lançar mão de testes padronizados como um dos recursos para atingir seus objetivos. O processo de avaliação psicológica pode incluir diferentes procedimentos de medidas, identificando dimensões específicas do sujeito, do seu ambiente e da relação entre eles. Os instrumentos para testes psicológicos podem ser agrupados em dois grupos: amplo e estreito espectro. Essa classificação é feita com base no objetivo da avaliação

De acordo com Pasquali (2009), deve-se verificar se o teste que se quer utilizar é validado no país e para a população onde se pretende aplicá-lo, isso porque as diferenças culturais podem interferir no poder do teste em medir aquilo que se pretende mensurar. Belar e Deardorff (1995) argumentam sobre a importância da utilização de instrumentos com qualidades psicométricas comprovadas e validadas. No entanto, nem todos passaram pelo processo de validação para a cultura brasileira, alguns estão sendo ainda estudados por pesquisadores em avaliação psicológica (CAPITÃO et al., 2005).

Os inventários de amplo espectro avaliam características da personalidade do indivíduo, tais como o Sixteen Personality Factor Inventory (16 PF), Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), Millon Clinical Multiaxial Inventory (MCMI), Symptom Check List-90 Revised (SCL-90-R) (CAPITÃO et al., 2005).

Já os instrumentos de baixo espectro seriam aqueles mais específicos para uma determinada condição ou situação, tais como o Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Mini-Mental-State Exam (MMS), Family Environment Scale (FES), Multidimensional Health Locus of Control (MHLC), Câncer Inventory of Problem Situations (CIPS), dentre outros (CAPITÃO et al., 2005).

2.7.1 Inventário de ansiedade e inventário de depressão de Beck

Em seus 25 anos de existência, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), originalmente idealizado por Beck em 1990, tornou-se o questionário auto-administrado para avaliar a gravidade da ansiedade mais utilizado em países com maior produção científica em psicologia (SANZ, 2014). O BAI encontra-se adaptado para a língua portuguesa, com dados de precisão e validade, mantendo-se os mesmos escores do original para discriminar os diferentes níveis de intensidade dos sintomas ansiosos (CUNHA, 2001).

O BAI contém 21 itens apresentando quatro opções de respostas, o indivíduo deve escolher a intensidade que melhor descreve o item apresentado, considerando o que vem sentindo na última semana, incluindo o dia do teste. A pontuação total é somada ao final do teste. Para escores de 0-10 avalia-se como nível de ansiedade não considerável; de 11-19, ansiedade leve; de 20-35, ansiedade moderada; e de 36-63, ansiedade grave (CUNHA, 2001).

Por sua vez, o Inventário de Depressão de Beck (BDI) é utilizado mundialmente para detectar sintomas depressivos. Inicialmente idealizado por Beck e colaboradores, esse questionário foi revisado em 1996 para se adequar aos critérios da quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) para episódio depressivo maior, criando-se uma segunda versão (BDI-II) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994; BECK et al., 1996).

Segundo Brown (2001), o BDI-II é um dos instrumentos mais utilizados em pesquisas para mensurar a presença e a gravidade da depressão e tem sido amplamente utilizado na prevenção do suicídio. O BDI-II foi traduzido da língua inglesa para vários outros idiomas passando por diferentes processos de validação e confiabilidade (GOMES-OLIVEIRA et al., 2012).

Gomes-Oliveira e colaboradores (2012) avaliaram a confiabilidade e validade da versão I em português-brasileiro do BDI-II em uma amostra não clínica de adultos. O questionário foi aplicado em duas ocasiões para 60 estudantes universitários. Em seguida, 182 adultos residentes na comunidade preencheram o BDI-II, o Questionário de Auto-Resposta e escala K10. Psiquiatras treinados entrevistaram pessoalmente os respondentes através da Entrevista Clínica Estruturada (SCID-I), a escala de depressão de Montgomery-Åsberg e a escala de ansiedade de Hamilton. Usando a SCID-I como padrão-ouro, concluiu-se que o BDI-II foi fidedigno e válido para mensurar sintomatologia depressiva na população brasileira, não clínica, falante do português.

O BDI-II é composto por um conjunto autoaplicável de 21 itens com 4 sentenças sobre sintomas depressivos, devendo o paciente escolher a sentença que melhor se enquadra no que vem sentindo na última semana, incluindo o dia do teste. Esses itens são classificados em uma escala ordinal de 0 a 3, produzindo um escore total variando de 0 a 63 (BECK et al., 1996). Sendo os níveis de severidade classificados como 0 a 13, mínimo (sem depressão), 14-19 (depressão leve), 20-28 (depressão moderada) e 29-63 (depresssão grave) (GORENSTEIN et al., 2011).

No BDI-II, as perguntas abordam sentimento de consternação, desvalorização pessoal, perda de expectativa sobre oportunidades futuras, mágoas, perda de interesse e regozijo nos afazeres do dia-a-dia e nas relações humanas. As alterações de sono e de alimentação também são avaliadas. No BAI, as perguntas enfatizam basicamente sinais e sintomas psicossomáticos: dormência e parestesia, palpitações, medo de morrer, nervosismo e dificuldade de respirar. Os dois instrumentos podem

ser administrados a grupos etários abrangentes (17 a 80 anos de idade), psiquiátricos ou não. A maneira de aplicar o BDI e o BAI é a mesma, sendo possível a realização individual ou em grupos e também por meio de questionamentos orais (SCHMIDT et al., 2013).

2.7.2 Escala de estresse percebido

O estresse pode ser mensurado de três formas. A primeira é direcionada para a identificação de agentes estressores específicos; a segunda para a percepção de sintomas físicos e psicológicos e, por fim, a terceira, pretende mensurar a percepção de estresse individual de forma global, independente dos agentes estressores causais (COHEN; WILLIAMSON, 1988). Há escalas projetadas para quantificar o impacto de fenômenos estressores particulares. Entretanto, a grande variabilidade dos eventos causadores de estresse limitam a aplicação desses instrumentos (COHEN; WILLIAMSON, 1988).

Cohen e outros (1983) elaboraram uma escala de mensuração de estresse percebido conhecida como *Perceived Stress Scale* – Escala de Estresse Percebido (SSP) contendo 14 itens que medem o grau no qual os indivíduos percebem as situações como estressantes. A escala sofreu reduções na quantidade de itens (SSP 10 e SSP 4) em diferentes processos de validação.

A SSP não é formulada com questões aplicáveis em contextos específicos, o que contribuiu para a popularização e validação da escala em diferentes culturas, podendo ser aplicada a grupos etários diversificados (HEWITT et al., 1992; MINURA, GRIFFITHS, 2004; REMOR et al., 2006).

A SSP possui 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) (CONCEIÇÃO et al., 2012). As questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm somatório invertido, 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 e os escores podem variar de 0 a 56 (LUFT et al., 2007).

Luft e colaboradores (2007) traduziram o SSP 14 o SSP 10 para a língua portuguesa e verificaram a sua validade. As características psicométricas da SSP 14 e da SSP 10 preencheram os critérios de consistência interna, validade de construto

e apresentaram resultados similares aos que deram origem à versão original da escala e às validações em diferentes culturas.

2.8 Relação entre fatores psicológicos e o líquen plano bucal

A associação entre os fatores psicológicos e o LPB vem sendo investigada, no entanto, os achados ainda são inconclusivos e controversos (PIPPI et al., 2016). Para alguns autores a mucosa bucal é uma região complexa, sendo altamente vulnerável e reativa a certas alterações de humor (SURESH et al., 2015).

Entre os primeiros estudos publicados sobre o tema na literatura científica, Andreasen (1968) observou que 49% dos indivíduos com LPB foram submetidos a eventos fortemente estressantes em suas vidas. Outros pesquisadores relacionaram histórias de estresse em indivíduos com LPB com a forma erosiva, em comparação com a forma reticular (LOWENTAL, PISANTI, 1984).

Estudos demonstraram um aumento da prevalência de LPB em pacientes psiquiátricos (5,3%) (DANGORE-KHASBAGE et al., 2012), quando comparados a população geral (0,02% a 1,2%) (SOUSA, ROSA, 2005; DANIELLI et al., 2010). Múltiplas razões podem explicar essas diferenças, uma delas é a interação entre fatores imunológicos locais e fatores psicológicos (RICHTER, VIDAS, TURFIINOVI, 2003).

Há relatos de que indivíduos com LPB observaram maior desenvolvimento e/ou exacerbação de lesões durante os períodos de maior tensão (RODSTROM et al., 2001; MANOLACHE et al., 2008). Para Valter e colaboradores (2013), os distúrbios psicológicos precedem o desenvolvimento do LPB ao invés de agravar o progresso e/ou permanência da doença.

McCartan (1995) avaliou níveis de estresse e ansiedade em 50 indivíduos com LPB. O perfil desta amostra mostrou uma ligeira tendência para a ansiedade, medida pelo Questionário 16 PF Cattell. Esses achados corroboraram com outros estudos realizados anteriormente (MACLEOD, 1992; HUMPHRIS, FIELD, 1992).

Na literatura, a ansiedade destaca-se como a alteração psicológica mais investigada na associação com o LPB. Diversos estudos encontraram uma associação/correlação positiva entre a presença de ansiedade e o LPB (ROJO-MORENO et al., 1998; GARCIA-POLA; HUERTA, 2001; KORAY et al., 2003; CHAUDHARY, 2004; SOTO ARAYA, ALCAYAGA, ESGUEP, 2004; LUNDQVIST et

al., 2006; SHAH et al., 2009; JATHANNA et al., 2011; WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; ALVES et al., 2014; GAVIC et al., 2014; NADENDLA et al., 2014; SURESH et al., 2014; ADAMO et al., 2015; ČANKOVIĆ; BOKOR-BRATICÍ; NOVOVIĆ, 2015; SURESH et al., 2015).

Os sintomas psicológicos de depressão também foram avaliados em indivíduos com LPB, evidências apontam significativa associação/correlação entre a ocorrência desses dois fenômenos (ROJO-MORENO et al., 1998; GARCIA-POLA, HUERTA, 2001; CHAUDHARY, 2004; IVANOVSKI et al., 2005; LUNDQVIST et al., 2006; SHAH et al., 2009; JATHANNA et al., 2011; WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; ALVES et al., 2014; GAVIC et al., 2014; SURESH et al., 2014; ADAMO et al., 2015; ČANKOVIĆ, BOKOR-BRATICÍ, NOVOVIĆ, 2015; PIPPI et al., 2016).

Um pouco menos numerosos que os anteriores, alguns estudos também demonstraram uma associação/correlação positiva entre exposição ao estresse e a manifestação clínica do LPB (CHAUDHARY, 2004; SOTO ARAYA, ALCAYAGA, ESGUEP, 2004; LUNDQVIST et al., 2006; SHAH et al., 2009; POURSHAHIDI et al., 2011; VALTER et al., 2013; GAVIC et al., 2014; MEHDIPOUR et al., 2014; PIPPI et al., 2014; ČANKOVIĆ, BOKOR-BRATICÍ, NOVOVIĆ, 2015).

Além dos fatores psicológicos supracitados, estudos também encontraram associações/correlações estatisticamente significativas entre LPB e condições psicológicas diversas, tais como: distúrbios mentais (HAMPF et al., 1987), sentimento de raiva (MEHDIPOUR et al., 2016), distúrbios do sono (ADAMO et al., 2015; LOPEZ-JORNET et al., 2016), hipocondria (IVANOVSKI et al., 2005), baixo autocontrole (PIPPI et al., 2016), solidão (PIPPI et al., 2014), histeria (IVANOVSKI et al., 2005), qualidade de vida (limitação funcional e deficiência física) (MOTALEB NEJAD et al., 2014) e deterioração da saúde mental (ALVES et al., 2014).

Hampf e colaboradores (1987), em um estudo de caso-controle, avaliaram o grau de distúrbio mental por meio do questionário psicológico Índice Médico de Cornell, em 56 indivíduos com LPB e 44 controles que não possuíam a doença. Foi observada diferença estatisticamente significativa no grau de distúrbio mental entre os dois grupos ($p < 0,01$). Constatou-se que a maioria dos indivíduos do grupo caso tinham a sensação subjetiva de que as manifestações clínicas do LPB, incluindo o desconforto, eram intensificadas durante períodos de estresse mental.

Rojo- Moreno e colaboradores (1998) conduziram um estudo de caso-controle com 100 indivíduos com LPB e 50 controles sem esta doença. Para mensurar os níveis

de ansiedade, depressão e vulnerabilidade a transtornos psicológicos, foram utilizados os seguintes instrumentos: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, Cattell Personality Questionnaire (16-PF), Hassanyeh Rating of Anxiety-Depression-Vulnerability (HAR), BDI, Raskin Depression Screen (RDRS) e Covi Anxiety Screen. Os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas nas médias dos escores de todos os testes psicológicos aplicados entre casos e controles ($p < 0,01$).

Garcia-Pola e Huerta (2001) realizaram um estudo de caso-controle com o objetivo de avaliar a depressão e a ansiedade como fatores de risco para o LPB. A amostra foi constituída por 40 indivíduos com LPB e 40 controles saudáveis pareados por idade e sexo em relação aos casos. Foram aplicados os seguintes instrumentos: Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) e Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Constatou-se que pessoas ansiosas e depressivas tem, respectivamente, quase 3 vezes mais chance ($OR = 2,82$, $IC = 1,01-7,41$) e 4 vezes mais chance ($OR = 4,4$, $IC = 1,81-10,62$) de desenvolver LPB quando comparadas a pessoas sem alterações psicológicas (ajuste para idade e sexo).

Koray e colaboradores (2003) realizaram um estudo de caso-controle para avaliar os níveis de ansiedade e cortisol salivar entre 80 indivíduos, sendo 40 indivíduos com LPB e 40 sem a doença. Para mensurar ansiedade foi aplicado o Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Os resultados apontaram níveis mais elevados do cortisol salivar ($p = 0,001$), nos escores de ansiedade ($p = 0,001$) e traço de ansiedade ($p = 0,001$) em indivíduos com LPB quando comparados aos controles.

Chaudhary (2004) realizou um estudo de caso-controle duplamente controlado. O grupo experimental foi formado por 41 indivíduos com LPB, 73 controles negativos e 36 controles positivos que apresentavam síndrome de ardência bucal, dor facial atípica, dor miofacial e síndrome de disfunção. Foram aplicados o General Health Questionnaire-versão 28 (GHQ-18) e a Hospital Anxiety and Depression (HADS) para mensuração dos níveis de estresse, ansiedade e depressão dos participantes. O grupo caso possuiu maiores valores das médias dos testes para mensurar tensão ($p < 0,05$), ansiedade ($p < 0,05$) e depressão ($p < 0,05$) do que controles negativos. Nenhuma diferença significativa foi observada entre o grupo caso e os controles positivos.

Soto Araya, Alcayaga e Esguep (2004) realizaram um estudo de caso-controle com 9 indivíduos com LPB, 18 com estomatite aftosa, 7 com síndrome da ardência

bucal e 20 controles saudáveis, tendo por objetivo determinar a relação existente entre essas doenças e fatores psicológicos. Os pesquisadores utilizaram o Teste da experiência recente (T.E.R) do Dr. Florenzano e o HADS para mensurar os níveis de estresse, ansiedade e depressão nos dois grupos. As médias dos escores do testes psicológicos para estresse ($p < 0,05$) e ansiedade ($p < 0,05$) foram maiores em indivíduos com LPB do que nos controles saudáveis.

Ivanovski e colaboradores (2005), em um estudo de caso-controle, compararam os escores do teste psicológico Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), os níveis de cortisol e de marcadores CD3, CD4, CD8 e CD16 séricos de 20 indivíduos com LPB reticular e 20 com a forma erosiva da doença, comparando-os a um grupo controle composto por 25 indivíduos. Os resultados apontaram que a hipocondria ($p < 0,001$), a depressão ($p < 0,001$) e a histeria ($p = 0,012$) foram maiores em indivíduos com LPB do que nos controles. Diferenças também maiores para os níveis de CD8 ($p < 0,001$) e CD16 ($p = 0,009$) foram encontradas no grupo com LPB quando comparado aos controles. No grupo com LPB erosivo, as médias dos níveis de cortisol e CD4 mostraram-se mais elevadas quando comparados ao grupo com LPB reticular e controles saudáveis ($p < 0,0001$).

Um estudo de caso-controle, realizado por Lundqvist e colaboradores (2006) na Suécia, comparou os escores dos testes SSP, BDI, e o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) para mensurar os níveis de estresse, depressão e ansiedade entre 31 indivíduos com LPB erosivo e genital e 357 controles saudáveis, pareados por sexo e idade. No grupo caso, as médias dos escores dos testes psicológicos para ansiedade ($p = 0,002$), depressão ($p < 0,001$) e estresse ($p = 0,001$) foram maiores. Indivíduos com dor bucal tiveram maiores pontuações no IDATE, sendo o resultado altamente significativo ($p = 0,006$).

Outro estudo de caso-controle foi conduzido com 57 indivíduos com LPB e 27 controles saudáveis para avaliar exposição dos participantes a fatores psicológicos. Diversos parâmetros sanguíneos para o estresse foram analisados em todos os participantes, além da aplicação do teste psicológico Family inventory of Life events and changes (FILE). Os casos diferiram dos controles nos níveis de neopterin ($p < 0,268$) e na expressão de CD25 ($p < 0,05$), CD16 ($p < 0,05$), CD8 ($p < 0,05$), CD45RA ($p < 0,01$), sIL-2R ($p < 0,05$), sFasL ($p < 0,05$), sIL-6R ($p < 0,05$) e IL-18 ($p < 0,01$) (KRASOWSKA et al., 2008).

Shah e colaboradores (2009) realizaram um estudo caso-controle com 30 indivíduos com LPB e 30 controles sem a doença pareados por sexo e idade. O Depression, anxiety, and stress scale (DASS) foi aplicado para mensurar o estado psicológico nos participantes. Amostras de salivas foram colhidas para mensurar níveis de cortisol salivar na população do estudo. Os resultados apontaram forte correlação positiva entre ansiedade ($p < 0,01$ apenas em controles), depressão ($p < 0,05$ em casos e controles) e estresse ($p < 0,001$ em casos e controles) e níveis de cortisol salivar em cada grupo, separadamente, e também em toda a amostra ($p < 0,001$). Na regressão logística múltipla foi constatado que ansiedade ($p < 0,002$), depressão ($p < 0,001$) e estresse ($p < 0,001$) e cortisol salivar ($p < 0,001$) relacionam-se de forma independente com o LPB.

Jathanna e colaboradores (2011) realizaram um estudo de caso-controle com 15 indivíduos com a forma não-erosiva do LPB, 15 indivíduos com a forma erosiva da doença e 10 controles saudáveis. Os autores compararam os níveis séricos de cortisol e a pontuação do questionário HADS entre os grupos para investigar diferenças nos níveis de estresse. Foi observado que houve diferença nas médias de cortisol entre o grupo com LPB e grupo controle saudável ($p = 0,001$). As médias dos escores do teste psicológico mostraram diferença ($p = 0,001$) entre casos e controles sem a doença. Diferença também foi encontrada nos níveis médios de cortisol entre o grupo com LPB erosivo e controles ($p = 0,001$). Porém, não houve variação significativa nos níveis de cortisol e os escores do teste psicológico entre os grupos com e sem LPB erosivo.

Pourshahidi, Ebrahimi e Andisheh Tadbir (2011), através de um estudo caso-controle, compararam níveis de estresse entre 52 indivíduos com LPB (28 da forma erosiva e 24 da forma reticular) e 47 controles sem a doença utilizando o General Health Questionnaire-version 12 (GHQ-12) e a SSP. Os autores perceberam que os indivíduos com LPB erosivo possuíam mais estresse ($p < 0,05$) quando comparados aos outros grupos juntos (controles e LPB reticular). Um nível maior de estresse no grupo caso (LPB reticular e erosivo) foi constatado quando comparado aos controles ($p < 0,05$), porém, não houve diferença significante entre os grupos de LPB erosivo e reticular quanto aos níveis de estresse.

Para explorar a relação entre LPB, fatores psicológicos e hormônios sexuais em indivíduos do sexo feminino, Wu e colaboradores (2011) conduziram um estudo de caso controle com 67 mulheres com LPB divididas em grupo de LPB erosivo ($n =$

25) e LPB não-erosivo (n = 42). Um grupo controle com 30 indivíduos do sexo feminino foi selecionado. Para mensurar os fatores psicológicos, foram usados os seguintes instrumentos: Self-rating Anxiety Scale, Self-rating Depression Scale (HAM-A) e The Hamilton Rating Scale For Depression (HRSD) e Life Event Scale (LES). Os resultados revelaram que as notas dos escores dos instrumentos foram maiores no grupo caso, quando comparados aos controles ($p < 0,05$), porém, não houve diferença significativa entre os grupos erosivo e não-erosivo.

Valter e colaboradores (2013) realizaram um estudo de caso-controle com 50 indivíduos com LPB e 50 controles saudáveis. Foram usados o IDATE e o BDI para mensurar os níveis de ansiedade e depressão entre os participantes. A análise estatística dos resultados revelou que os indivíduos com LPB foram mais ansiosos, deprimidos e estressados em ambas as fases da doença (aguda e período de remissão), em comparação com controles saudáveis ($p < 0,05$).

Alves e colaboradores (2014) realizaram um estudo de caso-controle com 48 indivíduos com LPB e 48 controles saudáveis, pareados por idade e sexo, para investigar as características emocionais de portadores da doença. O estado emocional dos pacientes foi avaliado utilizando o IDATE, o Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) e o Self Reporting Questionnaire- 20 (SRQ-20). Foi verificada associação entre LPB e depressão ($p = 0,045$), bem como índices elevados de ansiedade no grupo caso durante o tratamento ($p = 0,033$) e deterioração da saúde mental ($p = 0,007$) em indivíduos com LPB.

Gavic e colaboradores (2014) realizaram um estudo exploratório com 112 indivíduos com LPB e 110 com estomatite aftosa para avaliar uma possível correlação entre estresse, ansiedade e depressão e sintomas clínicos dessas doenças. Os fatores psicológicos foram mensurados pelos testes: BDI, IDATE e Ways of Coping Questionnaire (WCQ). O estudo apontou correlação entre: estresse e hiperqueratose ($p < 0,000$) depressão e grau de inflamação ($p < 0,002$); consumo de bebidas alcoólicas e sensação de ardor ($p < 0,031$) em indivíduos com LPB em comparação ao grupo com estomatite aftosa. Sensação dolorosa mostrou-se fortemente associada a ansiedade e idade ($p < 0,0043$) entre casos de LPB.

Mehdipour e colaboradores (2014) realizaram um estudo analítico do tipo caso-controle com 30 indivíduos diagnosticados com LPB e 30 controles saudáveis, pareados por sexo e idade. Foi usado o Holms and Rahe's Scale para mensurar níveis de estresse entre os participantes, além disso, coletas de saliva foram realizadas para

quantificar níveis de cortisol salivar. Os resultados apontaram maior prevalência do estresse no grupo caso do que entre controles ($p = 0,038$) e níveis de cortisol salivar também mais elevados entre casos ($p = 0,003$).

Um estudo de caso controle conduzido por Motaleb Nejad e colaboradores (2014), avaliou o grau de saúde mental e qualidade de vida em 35 indivíduos com LPB e 50 controles saudáveis, pareados por sexo e idade, através dos instrumentos: GHQ-28 e o Oral Health Impact Profile (OHIP-14). Os resultados apontaram nenhuma diferença significativa em relação aos distúrbios psicológicos nos dois grupos, porém, alguns aspectos da qualidade de vida (limitação funcional e deficiência física) obtiveram diferenças significativas, $p = 0,02$ e $p = 0,03$, respectivamente, para o grupo caso.

Com o objetivo de encontrar uma provável associação entre os níveis de ansiedade e cortisol salivar em pacientes com LPB, Nadendla e colaboradores (2014) realizaram um estudo de caso-controle envolvendo 20 indivíduos com LPB e 20 indivíduos sem a doença. Os níveis de ansiedade dos 40 indivíduos foram mensurados através da HAM-A. Constatou-se que a diferença entre médias de cortisol salivar foi altamente significativa ($p < 0,001$) bem como a diferença entre médias dos escores de ansiedade ($p < 0,001$). O estudo também apontou correlação positiva altamente significativa ($p < 0,001$) entre cortisol salivar e ansiedade.

Pippi e colaboradores (2014) investigaram traços de personalidade em portadores de LPB e a capacidade desses indivíduos em lidar com desafios de estresse, para tanto, foi realizado um estudo de caso-controle com 20 casos e 20 controles saudáveis. Os seguintes instrumentos foram utilizados: BDI, SSP, IDATE, Coping Orientation to Problems Experienced (COPE) e o UCLA Loneliness Scale. A concentração de cortisol e alfa-amilase também foi determinada em amostras de saliva coletadas. Casos de LPB tiveram escores mais elevados na percepção de estresse ($p = 0,031$) e solidão ($p = 0,037$). Grupo caso obteve média mais baixa quanto ao nível de cortisol quando comparados a controles ($p = 0,049$). Não houve variação significativa na produção e flutuação diurna da α -AS nos portadores de LPB e controles saudáveis.

Suresh e colaboradores (2014) realizaram um estudo de caso controle com 1320 indivíduos diagnosticados clinicamente com ansiedade, depressão, transtorno bipolar ou esquizofrenia (grupo caso) e 1320 controles sem doenças psiquiátricas conhecidas. Foi observada que a prevalência das doenças orais foi estatisticamente

significativa em pacientes com ansiedade ($p < 0,05$). A prevalência do LPB foi maior no grupo etário mais jovem (18-49 anos) e entre os indivíduos com ansiedade (5,7%).

Adamo e colaboradores (2015) investigaram a prevalência de distúrbios do sono, ansiedade e depressão bem como sua associação com o LPB através de um estudo de caso-controle, cuja amostra foi composta por 50 casos e 50 controles pareados por sexo e idade. Os autores usaram o Pittsburgh sleep quality index (PSQI) e o Epworth sleepiness scale (ESS) para mensurar o grau de distúrbios de sono, e aplicaram o HRSD para avaliar os níveis de ansiedade e depressão na amostra. Os resultados revelaram que os indivíduos com LPB possuíam grau maior de problemas do sono, depressão e ansiedade, em comparação com os controles saudáveis.

Čanković, Bokor-Bratić e Novović (2015) compararam os escores dos testes Big Five Plus Two and Holmes e Rahe's Social Readjustment Rating Scale entre 32 indivíduos com LPB (16 casos da forma erosiva e 16 casos da forma não erosiva), e 31 controles sadios, sem lesões orais, pareados por idade. Tendências neuróticas, intensidade da ansiedade, depressão, efeitos negativos, número e tipo de eventos estressantes foram investigados pelos instrumentos. Foram observadas diferenças ($p < 0,01$) entre os grupos com respeito à ansiedade, depressão, intensidade do estresse, o número e tipos de eventos estressantes. Os resultados de regressão logística (OR = 1,97, IC = 1,40 – 2,77/ $p < 0,001$) revelaram que, a cada nova experiência estressante, aumenta-se em quase duas vezes a chance de desenvolver LPB.

Fadler e colaboradores (2015) realizaram um estudo de corte transversal para verificar a ocorrência de fatores psicossociais, neuroticismo e qualidade de vida em pacientes com alterações da mucosa oral. Foram utilizados os seguintes instrumentos: Oral Health Impact Profile German version (OHIP-G) e o NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI). A amostra foi formada por 73 indivíduos com LPB e 76 indivíduos com outras alterações na mucosa bucal. Os resultados apontaram que aqueles com doenças erosivas, bolhosas e LPB, relataram maior impacto na saúde bucal relacionada a qualidade de vida quando comparados aos indivíduos com outras enfermidades orais ($p = 0,02$).

Lopez-Jornet e colaboradores (2016) averiguaram o perfil psicológico, a qualidade do sono e níveis salivares de marcadores biológicos (cortisol, imunoglobulina A e adiponectina) em 33 indivíduos com LPB e 32 controles sem a doença. Foram utilizados os seguintes instrumentos: ESS, HADS, PSQI e VAS para

mensurar fatores psicológicos. Os resultados apontaram que indivíduos com LPB apresentaram piores perfis psicológicos e distúrbios do sono quando comparados ao grupo controle. Casos de LPB obtiveram pontuação mais elevada no HADS ($p = 0,001$) e PSQI ($p = 0,012$) que controles. Constatou-se que a quantificação das proteínas salivares ($p = 0,001$) e a média de cortisol salivar ($p = 0,005$) foram mais elevadas no grupo caso.

Mehdipour e colaboradores (2016) utilizaram o State-Trait Anger Expression Inventory-2 (STAXI-2) e o VAS com o objetivo avaliar a associação entre "raiva" e LPB por meio de um estudo de caso-controle com 91 indivíduos divididos em três grupos: grupo A (indivíduos com LPB), grupo B (controle positivo), grupo C (controle negativo). Os resultados revelam uma correlação entre traços de raiva reacional e intensidade da dor ($p = 0,034$). Os indivíduos com dor mais severa expressavam, principalmente, sua raiva ao nível físico. Os achados deste estudo também indicaram que houve correlação significativa entre o controle da raiva e a supressão do desenvolvimento do LPB.

Com o objetivo de avaliar a associação entre fatores psicológicos e LPB, Pippi e colaboradores (2016) realizaram um estudo de caso-controle com 67 pacientes com LPB e 67 controles sem LPB pareados por idade e sexo. Foi utilizado o Short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWBIS) para medir os níveis de ansiedade, vitalidade, bem-estar negativo, depressão e baixo autocontrole. Os resultados mostraram que a depressão e o baixo autocontrole foram altamente associados ($OR = 4,78$, $p < 0,0001$) ao LPB, especialmente nas formas reticular e papular.

Há a possibilidade de que indivíduos com LPB não sejam mais expostos ao estresse que a população sem LPB, talvez estes apenas possuam uma maior sensibilidade imunológica quando submetidos as mesmas cargas estressantes que indivíduos saudáveis (NEVILLE et al., 2009).

Muitos estudos não encontraram evidências que corroborassem com a hipótese de associação entre LPB e fatores psicológicos (ALLEN et al., 1986; MACLEOD, 1992; HUMPHRIS, FIELD, 1992; MCCARTAN, 1995; RODSTROM et al., 2001; HIROTA et al., 2013; GIRARDI et al., 2011; MOTALEB NEJAD et al., 2014; NOSRATZEHI et al., 2014; KALKUR; SATTUR; GUTTAL, 2015).

Allen e colaboradores (1986) realizaram um estudo de caso-controle envolvendo 48 indivíduos com LPB, 32 controles com fibroma e 44 controles sem

nenhuma lesão bucal. Foram utilizados o IDATE e a Escala de Reajustamento Social para avaliar os níveis de estresse e ansiedade nos dois grupos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa no grau de alterações psicológicas entre os dois grupos. Os autores concluíram que estresse e ansiedade não estão associados a ocorrência do LPB.

Rodstrom e colaboradores (2001) utilizou a Escala analógica visual (VAS), coletas de urina, e mensuração dos níveis de cortisol salivar para investigar a associação entre estresse e ocorrência do LPB. O estudo de caso-controle foi conduzido com 10 indivíduos com LPB e 10 controles saudáveis sem nenhum histórico de doenças, incluindo as endócrinas ou metabólicas. Os resultados apontaram que não houve diferença estatisticamente significativa entre casos e controles.

Girardi e colaboradores (2011) realizaram um estudo de corte transversal no Brasil e compararam os níveis salivares de cortisol e os escores de depressão, ansiedade e estresse do BAI, BDI, Lipp's Inventory of Stress Symptoms for Adults (ISSL) entre 31 indivíduos com LPB e 31 controles. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a média dos escores dos testes psicológicos e os níveis de cortisol.

Um estudo de caso controle envolvendo 91 indivíduos com LPB e 87 controles saudáveis foi realizado para mensurar os níveis de ansiedade e depressão utilizando os instrumentos IDATE e o Center for Epidemiologic Studies Depression Scale. Os resultados não indicaram diferença estatisticamente significativa quando ao nível de ansiedade e depressão entre casos e controles (HIROTA et al., 2013).

Um estudo de caso controle realizado por Nosratzahi e colaboradores (2014) comparou os níveis de cortisol e imunoglobulina A (IgA) presentes na saliva de 20 indivíduos com LPB e 20 controles saudáveis. A ansiedade e a depressão foram mensuradas nos dois grupos através do questionário Symptom Checklist-90. Foi observado que o nível de cortisol salivar se apresentou menor no grupo caso e essa diferença foi estatisticamente significativa. Por sua vez, o nível médio de IgA foi superior no grupo caso, porém, o resultado não teve significância estatística. Também não foi observada diferença significativa nos níveis ansiedade e depressão entre os dois grupos.

Através da HADS, Sandhu e colaboradores (2014) mensuraram os níveis de ansiedade, depressão e ocorrência de eventos estressantes em 49 pacientes com

LPB e 49 controles sem LPB, pareados por sexo e idade. Os pesquisadores perceberam um elevado nível de ansiedade em indivíduos com LPB e uma forte relação entre eventos estressantes (problemas pessoais, conflitos no trabalho, problemas no relacionamento amoroso e na saúde) com o aparecimento e progressão do LPB, porém, não houve resultados significantes.

Para avaliar os níveis de estresse, depressão e ansiedade em indivíduos com LPB, Kalkur, Sattur e Guttal (2015) compararam, em um estudo piloto, os escores do DASS entre 25 indivíduos com LPB e 25 controles pareados por sexo e idade. A análise dos resultados revelou maior escore do teste psicológico no grupo caso. Concluindo-se que o grupo com LPB mostrou maior frequência de comorbidades psiquiátricas (depressão, ansiedade e estresse) em comparação ao grupo controle, porém os resultados não foram estatisticamente significantes.

Discrepâncias entre os resultados dos estudos envolvendo LPB e fatores psicológicos pode ser reflexo da falta de padronização metodológica (GIRARDI et al., 2011; PIPPI et al., 2016) e do uso de instrumentos de medições variados. Com efeito, mais de 20 testes psicológicos tem sido utilizados por vários estudos e, em alguns casos, mais do que um método foi utilizado ao mesmo tempo (PIPPI et al., 2016).

De acordo com Neville e colaboradores (2016), grupos controles não representativos da população de onde originaram os casos é um viés metodológico frequente na maioria dos estudos que encontraram associação entre fatores psicológicos e LPB, colocando em dúvida a provável relação existente entre esses dois fenômenos.

Para Pippi e colaboradores (2016), a maior parte dos estudos observacionais, que investigaram a associação entre fatores psicológicos e LPB, apresentaram baixo poder estatístico, devido ao pequeno tamanho amostral, o que pode ter comprometido a possibilidade de encontrar resultados significantes na diferença de exposição a fatores psicológicos entre casos de LPB e controles saudáveis.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar fatores psicológicos e salivares em indivíduos com LPB, correlacionando os níveis de estresse, ansiedade e depressão com fluxo salivar e concentrações salivares

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os níveis de estresse, ansiedade e depressão em indivíduos com líquen plano bucal.
- Determinar o fluxo salivar e os níveis de alfa-amilase salivar em indivíduos com líquen plano bucal.
- Avaliar se existe correlação entre os níveis de alfa-amilase salivar com o fluxo salivar e os escores de estresse, ansiedade e depressão em indivíduos com líquen plano bucal.
- Identificar o perfil sócio demográfico de indivíduos com Líquen Plano Bucal



MARCO TEÓRICO

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Dimensão social

A Comissão Nacional sobre os Determinantes Sociais da Saúde (CNDSS) adota uma definição segundo a qual os Determinantes Sociais de Saúde (DSS) compreendem fatores sociais, econômicos, culturais, étnicos/raciais, psicológicos e comportamentais, que influenciam a ocorrência de fatores de risco e de problemas de saúde em grupos populacionais (BUSS; PELEGRINO FILHO, 2007). Para a comissão homônima da OMS, os DSS são as condições sociais em que as pessoas vivem e trabalham (BUSS; FILHO, 2006). Conforme SANT'ANNA e colaboradores (2010), os DSS representam um conjunto de fatores que revelam as particularidades dos sujeitos e se interrelacionam, estabelecendo condições para o processo saúde-doença na especificidade do indivíduo e na amplitude do modo de vida coletivo.

Muitos modelos teóricos tem sido propostos para permitir a compreensão dos DSS. O modelo clássico de camadas ou níveis de Dahlgren e Whitehead (1991) 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 de saúde nacionais. Esse modelo distribui os DSS em cinco camadas (Figura 6), duas mais proximais (determinantes individuais) e três mais distais. Na 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 (GEIB, 2007; BUSS; PELEGRINO FILHO, 2007). A distribuição em camadas não tem como objetivo o estabelecimento de relações causais (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 (GEIB, 2007; BUSS; PELEGRINO FILHO, 2007).

A camada seguinte é formada pelas condições de vida e de trabalho, disponibilidade de alimentos e 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 (GEIB, 2007).

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).

Figura 6 - O modelo de camadas ou níveis de Dahlgren e Whitehead (1991).



Fonte: CNDSS, 2008

À luz do modelo teórico supracitado, O LPB é entendido como uma entidade multicausal, relacionando-se a fatores individuais (idade, sexo), genéticos, estilo de vida, questões culturais, ambientais, econômicas e sociais (Figura 7) (ARCE; PIAZZETA, 1995; CORTÉS-RAMÍREZ et al., 2009). O LPB acomete usualmente indivíduos entre a quarta e a sexta década de vida, demonstrando predileção pelo gênero feminino (SOUSA; ROSA, 2005).

Os papéis relacionados ao trabalho, à família, à renda e à inserção social, têm diferentes significados e realidades para homens e mulheres, dados os múltiplos

papéis desempenhados por estas últimas. Essas diferenças podem explicar a maior prevalência de transtornos psicológicos nas mulheres quando comparadas aos homens (SIMON, 1995).

Sabe-se que as mulheres estão mais sujeitas a situações estressantes: o estresse emocional devido a sobrecarga excessiva 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 (SPÍNDOLA, 2000). Para Scattarella e colaboradores (2011), além do estresse emocional causar a exacerbação do LPB, este também pode interferir na qualidade de vida do indivíduo. A violência baseada no gênero tem se constituído em um fenômeno social que influencia o modo de viver e adoecer das mulheres (GUEDES et al., 2009). A violência contra a mulher traz vulnerabilidade emocional e a desproteção, sentimentos estes que afetam a saúde mental (SILVA, 2003).

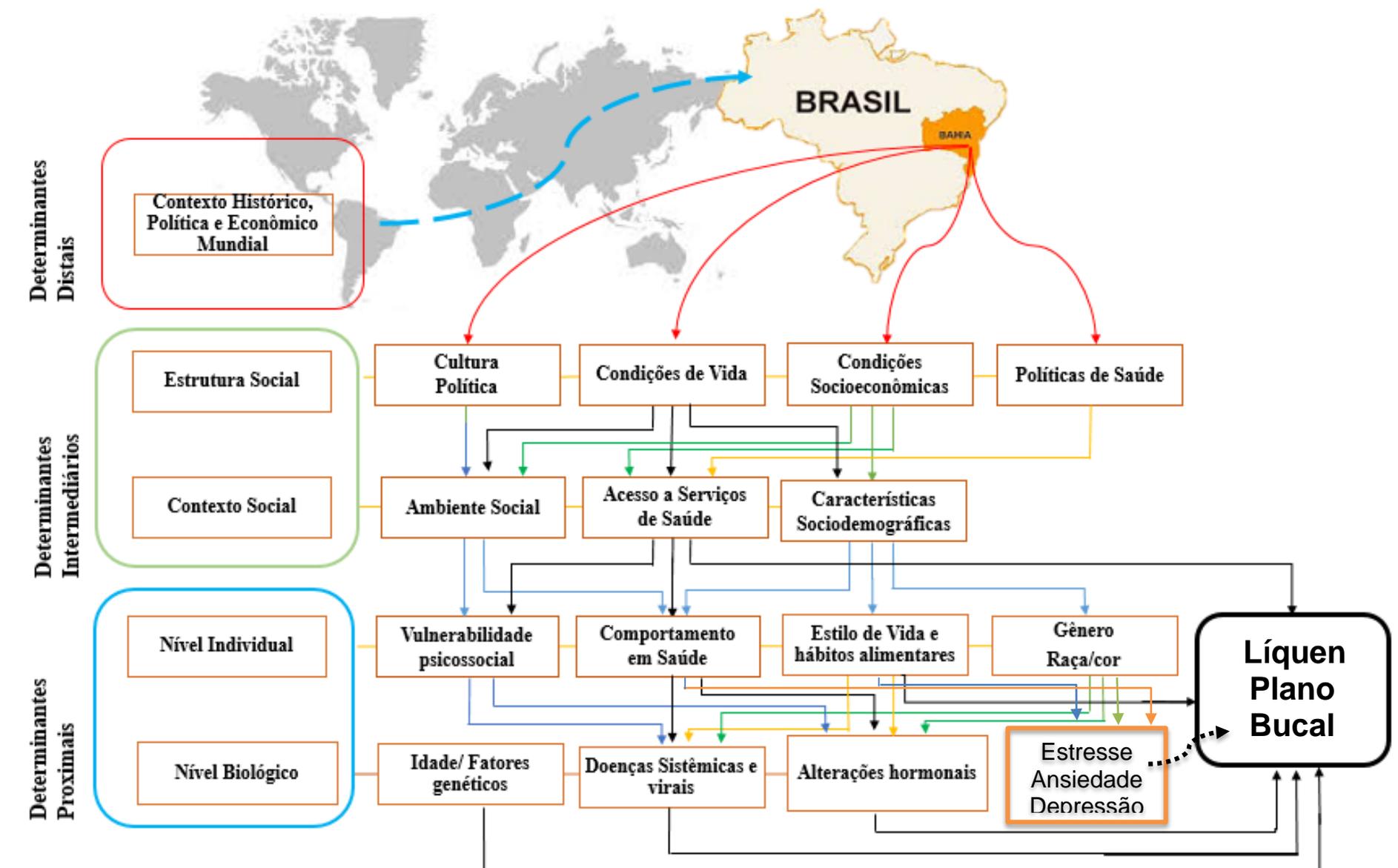
A literatura aponta associação entre menopausa e LPB (GILCHRIST; MURRAH, 1996). Sabe-se que mulheres climatéricas estão mais sujeitas a mudanças comportamentais, tais como: a redução da atividade sexual decorrente da queda da libido; a falta de paciência para lidar com os filhos; a menor motivação para o trabalho; a redução da autoestima e intensificação da insônia, o que predispõem a mulher à depressão e a outros transtornos psíquicos (SILVA et al., 2008). A predileção do LPB por mulheres de meia idade talvez tenha relação com as mudanças psíquicas e comportamentais dessa fase.

A indústria das substâncias psicoativas (álcool, tabaco e outras drogas) ocupa os espaços de difusão da oferta e da sedução ao consumo, e está atenta aos movimentos sociais, como os fenômenos da inserção das mulheres no mercado de trabalho e do aumento do mercado de mídia eletrônica (COSTA-E-SILVA; KOIFMAN, 1998). O café (uma das bebidas de efeito estimulante mais consumidas no Brasil e no mundo) (ARRUDA et al., 2009) tem o seu consumo perpassando dimensões além das biológicas: seu uso está inserido dentro de um contexto social e econômico (LIMA et al., 2010).

O uso de anabolizantes e bebidas energéticas associa-se a uma crescente valorização do corpo nas sociedades de consumo pós-industriais, refletindo-se nos meios de comunicação de massa, que expõem, como modelo de corpo ideal e de masculinidade, um corpo inflado de músculos (COURTINE, 1995). Doses suprafisiológicas de derivados da testosterona mostram-se associadas a efeitos

psiquiátricos adversos, especialmente episódios de impulsividade e aumento no comportamento agressivo (PELUSO et al., 2000).

Figura 7 - Modelo teórico da relação entre estresse/ ansiedade/ depressão e líquen plano bucal





METODOLOGIA

5 METODOLOGIA

5.1 Considerações éticas da pesquisa

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

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

5.2 Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa epidemiológica do tipo caso-controle exploratório. Neste tipo de estudo, o propósito da investigação é identificar características (exposições ou fatores de risco) que ocorrem em maior ou menor frequência entre casos do que controle. Se a proporção entre casos for maior que em controles, então é possível que esta exposição esteja relacionada a um aumento do risco para a doença em questão (MEDRONHO et al., 2011).

5.3 Campo do estudo

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

O Centro de Referência de Lesões Bucais do Núcleo de Câncer Oral da UEFS (CRLB-NUCAO-UEFS) é um local de referência para diagnóstico de desordens

potencialmente malignas e o câncer bucal, que oferta serviços na área de Odontologia para indivíduos provenientes da microrregião de Feira de Santana. O centro possui serviços de atendimento clínico, diagnóstico de lesões bucais, biópsias, exames anatomopatológicos e atendimento odontológico de pacientes que serão submetidos ou pós tratamento de radioterapia, quimioterapia e cirurgia na região de cabeça e pescoço. Enquanto que, na Clínica Integrada (CI) da UEFS, é ofertado atendimento clínico nas mais diversas especialidades da Odontologia.

A microrregião de Feira de Santana, pertencente à mesorregião Centro-Norte Baiano, possui uma área total de 12.602,610 km². Segundo o censo demográfico realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, a população de Feira de Santana foi estimada em 542.476 habitantes, sendo o segundo município mais populoso do estado da Bahia. Além disso, essa microrregião está dividida em 24 municípios (Água Fria, Anguera, Antônio Cardoso, Conceição da Feira, Conceição do Jacuípe, Coração de Maria, Elísio Medrado, Feira de Santana, Ipecaetá, Ipirá, Irará, Itatim, Ouriçangas, Pedrão, Pintadas, Rafael Jambeiro, Santa Bárbara, Santa Terezinha, Santanópolis, Santo Estevão, São Gonçalo dos Campos, Serra Preta, Tanquinho e Teodoro Sampaio).

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

5.4 População do estudo

A população do estudo foi constituída de 46 indivíduos distribuídos em dois grupos: casos e controles. O grupo de casos foi formado por 23 indivíduos, atendidos no CRLB-NUCAO-UEFS, com diagnóstico clínico/histopatológico de LPB, que obedecerem aos critérios de inclusão do estudo. O grupo controle foi constituído por 23 indivíduos, selecionados aleatoriamente da CI da UEFS, que não possuíram o diagnóstico de LPB, provenientes da mesma população de referência que originaram os casos, uma vez que todas as clínicas odontológicas da UEFS (CI, CRLB e outras)

atendem a populações da mesma microrregião, sendo pareados com o grupo de casos por sexo e idade (com variação de ± 5 anos, considerando-se a mesma idade fértil para mulheres).

Foi dada preferência a seleção controles atendidos na CI, pois esta clínica atende indivíduos para procedimentos odontológicos que não estão relacionados a doenças da cavidade oral, impedindo que prováveis vieses associados a estresse, ansiedade e/ou depressão provenientes de preocupações com patologias orais fossem incorporados na pesquisa.

5.4.1 Critérios de inclusão do grupo caso

Foram incluídos ao grupo caso:

- Indivíduos atendidos no CRLB-NUCAO-UEFS com o diagnóstico clínico e histopatológico de LPB;

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

- Indivíduos que concordaram em participar do estudo mediante a anuência do TCLE, respondendo ao formulário para obtenção de dados, aos testes psicológicos (SSP, BAI e BDI), bem como, permitiram realizar o exame clínico bucal, fotografias intrabucais para acompanhamento das lesões e se submeteram à coleta de saliva para o estudo do biomarcador salivar e mensuração do fluxo salivar.

5.4.2 Critérios de exclusão do grupo caso

Foram excluídos do estudo os participantes com diagnóstico apenas clínico de LPB sem confirmação histopatológica, que apresentavam alguma doença autoimune ou potencialmente maligna ou maligna da cavidade bucal ou que não apresentaram a anuência ao estudo pela assinatura do TCLE.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão além dos acima mencionados: indivíduos com queixa de dor orofacial, indivíduos que faziam uso de corticoide, anticoncepcionais, anabolizantes, drogas psicoativas e bloqueadores beta-adrenérgicos; mulheres grávidas ou em pós-parto, mulheres que faziam terapia de reposição hormonal, indivíduos tabagistas e etilistas.

5.4.3 Critérios de inclusão do grupo controle

O grupo controle foi constituído de participantes provenientes da mesma população de referência que originaram os casos, atendidos na CI da UEFS, selecionados aleatoriamente, emparelhados por idade (com variação máxima de 5 anos para mais ou para menos, levando-se em consideração mulheres com mesma idade fértil) e sexo em relação ao grupo caso, e que não apresentem LPB, nenhuma outra doença autoimune ou lesão potencialmente maligna ou maligna.

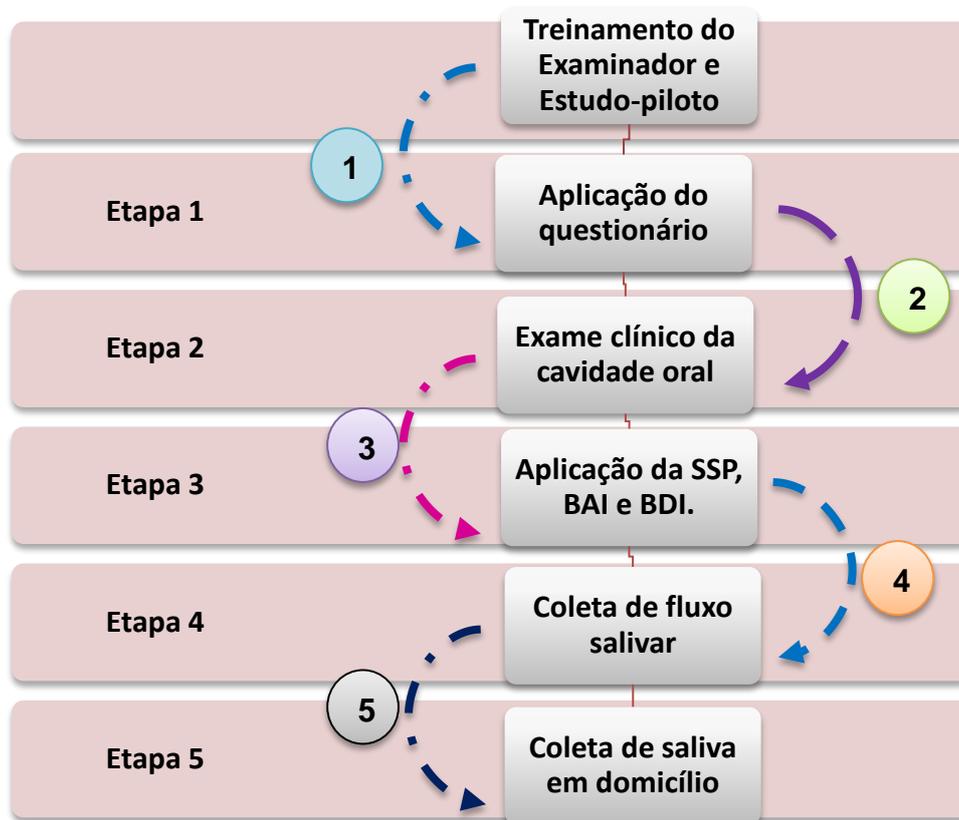
5.4.4 Critérios de exclusão do grupo controle

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: indivíduos com queixa de dor orofacial, indivíduos que faziam uso de corticoide, anticoncepcionais, anabolizantes, drogas psicoativas e bloqueadores beta-adrenérgicos; mulheres grávidas ou em pós-parto, mulheres que faziam terapia de reposição hormonal, indivíduos tabagistas e etilistas.

5.5 Procedimento de coleta de dados

Foi realizado, em todos os pacientes do grupo caso e controle os seguintes procedimentos, em ordem sequencial: aplicação de um formulário, exame clínico da cavidade bucal, aplicação da SSP, BAI e BDI, coleta de fluxo salivar, orientações e entrega de materiais para coleta de saliva em domicílio. Os instrumentos para coleta dos dados foram pré-testados em um estudo piloto, para avaliação, compreensão e aceitação dos indivíduos, só então, posteriormente aplicados em todos os participantes do estudo. A sequência lógica dos procedimentos de coleta de dados estão descritas na Figura 9.

Figura 9 - Sequência lógica dos procedimentos para a coleta de dados



Fonte: Própria

5.5.1 Instrumentos de coleta de dados

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

Para mensuração do grau de estresse foi aplicado a SSP de Cohen e colaboradores (1983) (Anexo B), para avaliação da ansiedade e depressão, foram aplicados ,respectivamente, o BAI (anexo C) e o BDI (Anexo D). Foram realizadas coletas de saliva para determinação do fluxo salivar e dos níveis salivares de alfa amilase, sendo que para análise laboratorial deste biomarcador foi utilizado um kit específico.

5.5.1.1 Treinamento do examinador

O exame clínico foi realizado por um único examinador previamente treinado para o diagnóstico de lesões bucais e em especial do LPB, no mesmo local e sob as mesmas condições de iluminação. A aplicação dos questionários individuais também foi realizada mediante o treinamento prévio do examinador, que recebeu instruções de como realizar esta aplicação e como deve se posicionar durante todo o procedimento.

5.5.1.1.1 Avaliação da condição dos tecidos bucais

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

5.5.1.1.2 Diagnóstico do líquen plano bucal

Para o diagnóstico clínico do LPB foram utilizados os critérios apresentados por Mollaoglu (2000), que propõe o diagnóstico para todas as formas clínicas da doença. Para LPB reticular foi considerada a presença de lesões bilaterais, mais ou menos simétricas e a presença de uma rede de estrias brancas acinzentadas cercadas por discretas bordas eritematosas, as estrias de Wickham. As lesões em forma de placa apresentam-se brancas, inespecíficas, ligeiramente elevadas e lisas, podendo ser multifocais e assemelhar-se a leucoplasia, estando associadas a lesões brancas reticulares com ou sem lesões atróficas ou erosivas.

A forma atrófica do LPB acomete comumente a gengiva inserida, sendo difusa, vermelha e normalmente há estrias brancas ao redor da lesão, podendo apresentar um padrão simétrico de distribuição nos quatro quadrantes e causar sensação de ardência, principalmente quando em contato com determinados alimentos.

Para o LPB bolhoso, consideraram-se as pequenas bolhas ou vesículas que tendem a se romper facilmente, deixando uma superfície ulcerada e dolorida, constituindo a forma mais rara de LPB e acomete, principalmente, a mucosa jugal em áreas adjacentes aos segundos e terceiros molares inferiores.

Por fim, para o LPB erosivo foram observadas as lesões, geralmente irregulares cobertas por uma placa de fibrina ou uma pseudomembrana no local em que há erosão, que causam dor, ardência, irritação e sangramento ao escovar os dentes. A periferia da lesão é cercada por estrias queratóticas e podem migrar, tendendo a ser multifocais.

O diagnóstico histopatológico inclui 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 da camada basal e ausência de displasia epitelial (VAN DER MEIJ; VAN DER WAAL, 2003).

5.5.1.2 Variáveis do estudo

Variável dependente

A variável dependente principal foi representada pelo LPB, de acordo com critérios clínicos e histopatológicos, sendo a amostra dividida em indivíduos com LPB ou sem LPB.

Covariáveis

As covariáveis propostas para o estudo foram extraídas do formulário (Anexo C) incluindo: sexo, idade, raça/cor, renda familiar, nível de escolaridade, situação conjugal, situação de trabalho, estado de ocupação, hábitos de vida e condição de saúde (histórico de doenças sistêmicas, tipo de doença, uso de medicamento, ingestão de bebidas alcoólicas, hábito e frequência de uso do café, uso de bebidas energéticas, menopausa e prática de atividade física). Para os indivíduos do grupo caso, foram ainda consideradas as seguintes variáveis clínicas: diagnóstico clínico do LPB e localização da lesão do LPB (Quadro 2).

Os escores do instrumento, BAI, BDI e PSS foram usados para mensurar os níveis de estresse, ansiedade e depressão. Desse modo, os participantes foram divididos da seguinte forma: 1. Grupo com e sem ansiedade e depressão 2. Grupo com e sem estresse (Quadro 2). As medidas do fluxo salivar e de α -AS foram também utilizadas como parâmetro para avaliar exposição a estresse, ansiedade e depressão.

Quadro 2 - Covariáveis do estudo e formas de avaliação.

VARIÁVEL	CODIFICAÇÃO	CATEGORIZAÇÃO
Idade	20 - 40 anos; 40 - 60 anos; 60 - 80 anos.	< 40 anos; ≥40 anos;
Sexo	Masculino; Feminino	Masculino; Feminino
Raça/cor	Branco; pardo e preto	Branco; Não branco (pardo e preto)
Renda Familiar	< 1 salário mínimo; 1 e 3 salários mínimos; ≥ de 3 salários mínimos	< 1 salário mínimo; ≥ de 2 salários mínimos.
Nível de escolaridade	Analfabeto; Ensino fundamental; Ensino Médio; Ensino Superior.	Baixa escolaridade (analfabeto; ensino fundamental); Alta escolaridade (ensino médio; ensino superior).
Situação conjugual	Casado; União estável; Viúvo; Solteiro; Divorciado.	Com companheiro (casado; união estável). Sem companheiro (solteiro; viúvo; divorciado).
Situação de trabalho	Sim; Não	Sim; Não
Estado de Ocupação	Trabalhador com carteira assinada; Servidor público; Trabalhador informal; Aposentado; Autônomo	Ocupacionalmente ativo (trabalhador com carteira assinada; servidor público, trabalhador informal, autônomo); Inativo (desempregado e aposentado).
Histórico de doenças sistêmicas	Sim; Não	Sim; Não
Tipo de doença	Nome da doença	Sim; Não
Uso de medicamento	Sim; Não	Sim; Não
Ingestão de bebidas alcoólicas	Sim; Não	Sim; Não
Hábito de beber café	Sim; Não	Sim; Não
Frequência que bebe café	1 vez ao dia; 2 vezes ou mais	1 vez ao dia; 2 vezes ou mais
Uso de bebidas energéticas	Sim; Não	Sim; Não
Menopausa	Sim; Não	Sim; Não
Atividade física	Sim; Não	Sim; Não
Diagnóstico clínico do LPB	LPB reticular; LPB em placa; LPB bolhoso; LPB atrófico; LPB erosivo.	LPB reticular e em placa; LPB erosivo e atrófico
Localização da lesão do LPB	Língua; mucosa jugal; região Retromolar; mais de um sítio	-----
Ansiedade e depressão	Presença de ansiedade e depressão; Ausência de ansiedade e depressão	Presença de ansiedade e depressão; Ausência de ansiedade e depressão
Estresse	Presença de estresse; Ausência de estresse	Presença de estresse; Ausência de estresse

Fonte: própria

Durante a análise dos dados, as variáveis foram preferencialmente dicotomizadas de acordo com a sua distribuição na amostra ou com estudos prévios sobre o tema para facilitar a realização dos testes estatísticos.

5.5.1.3 Condições para a testagem do teste psicológico

O ambiente onde foi aplicado o teste psicométrico proporcionou aos indivíduos uma adequada iluminação para a leitura e tranquilidade para a concentração.

5.5.1.4 Avaliação dos níveis de ansiedade por meio do teste psicológico

Foi utilizado o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), originalmente idealizado por Beck em (1990). O BAI, contém 21 itens apresentando quatro opções de respostas, o indivíduo escolheu a intensidade que melhor descreve o item apresentado, considerando o que veio sentindo na última semana, incluindo o dia do teste. A pontuação total foi somada ao final do teste e recebe uma classificação quanto ao escore: 0-10 pontos (ansiedade mínima), 11-19 pontos (ansiedade leve), 20-35 pontos (ansiedade moderada), 36-63 pontos (ansiedade grave).

Além da comparação das médias dos escores entre casos e controles, a classificação do BAI também foi categorizada para a análise de dados. Considerou-se o escore de 21 pontos como indicativo da existência de ansiedade clinicamente significativa (CUNHA, 2001), os dois primeiros níveis (ansiedade mínima e leve) foram agrupados representando a ausência de ansiedade, por sua vez os últimos níveis (ansiedade moderada e grave) também foram conjugados e representaram a presença da exposição estudada.

5.5.1.5 Avaliação dos níveis de depressão por meio de teste psicológico

O escore do BDI-II foi obtido somando as avaliações dadas pelo examinado a cada um dos 21 itens. Cada item compreendeu um grupo de afirmações avaliadas de 0 a 3. O escore total máximo foi de 63. Se um examinado escolheu mais de uma afirmação num grupo, foi 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 indicou que estava tentando perder peso, então, o valor dado não foi somado no

escore total. Conforme as normas americanas, a orientação geral para a interpretação em pacientes depressivos é a seguinte: 0-9 pontos (depressão mínima), 10-16 pontos (depressão leve), 17-29 pontos (depressão moderada), 30-63 pontos (depressão grave).

Além da comparação das médias dos escores entre casos e controles, a classificação do BDI-II também foi categorizada para a análise de dados. Os dois primeiros níveis (depressão mínima e leve) foram agrupados representando a ausência de depressão, por sua vez os últimos níveis (depressão moderada e grave) também foram conjugados e representaram a presença da depressão.

5.5.1.6 Avaliação do estresse

Para mensurar o grau de estresse foi aplicada à totalidade da população o seguinte teste psicométrico: a SSP desenvolvido por Cohen e colaboradores (1983), que foi validada no Brasil por Luft e colaboradores (2007) para avaliação do estresse percebido, apresentando índice de confiabilidade de 0,82.

O escore total deste teste resulta 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 foi diretamente proporcional ao escore assim obtido e foi comparado a um grupo controle, no entanto, também foi realizada a categorização da pontuação da SSP, os indivíduos que tiveram valores acima da média foram classificados como expostos ao estresse, por sua vez aqueles com pontuação abaixo da média foram classificados como não expostos ao estresse.

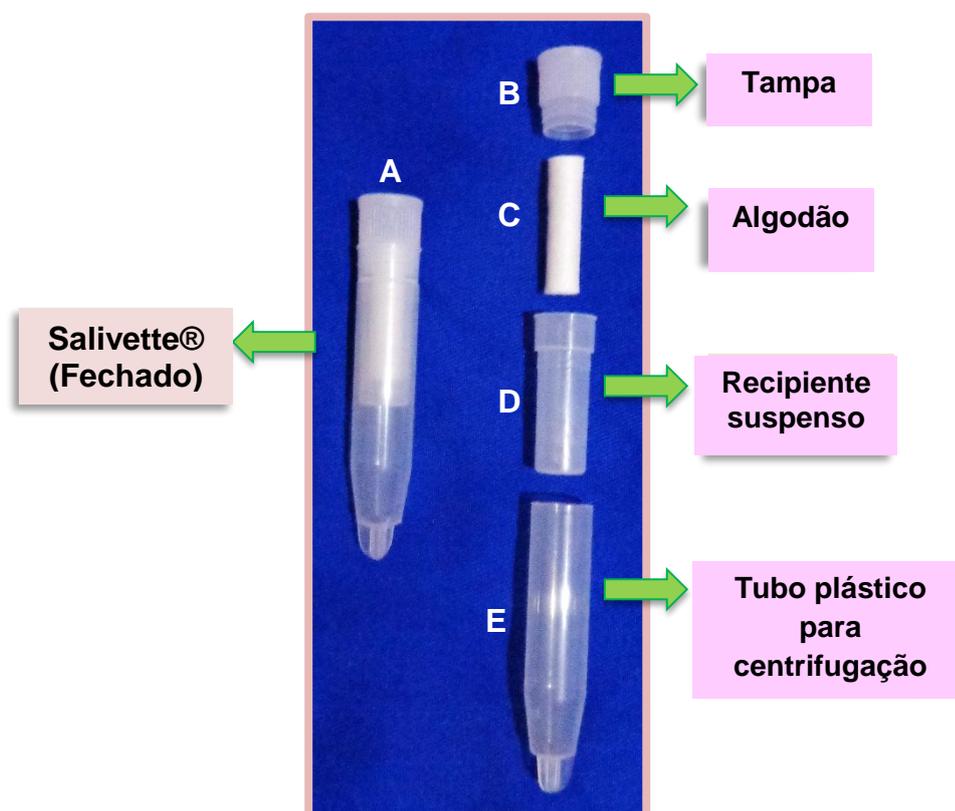
5.5.1.7 Dosagem do biomarcador salivar

5.5.1.7.1 Coleta de saliva

Foi utilizado o biomarcador salivar: alfa-amilase. Para isso, amostras de saliva foram coletadas ao acordar (momento 1), 30 minutos após acordar (momento 2) e antes de dormir (momento 3), em dois dias seguidos (GUSTAFSSON et al., 2010). Para tanto, os participantes receberam tubos próprios (Salivette®, Sarstedt, Alemanha). O tubo de Salivette® é constituído por um tubo plástico para centrifugação, um rolo de algodão de alta absorção, um recipiente suspenso e uma tampa (Figura 10).

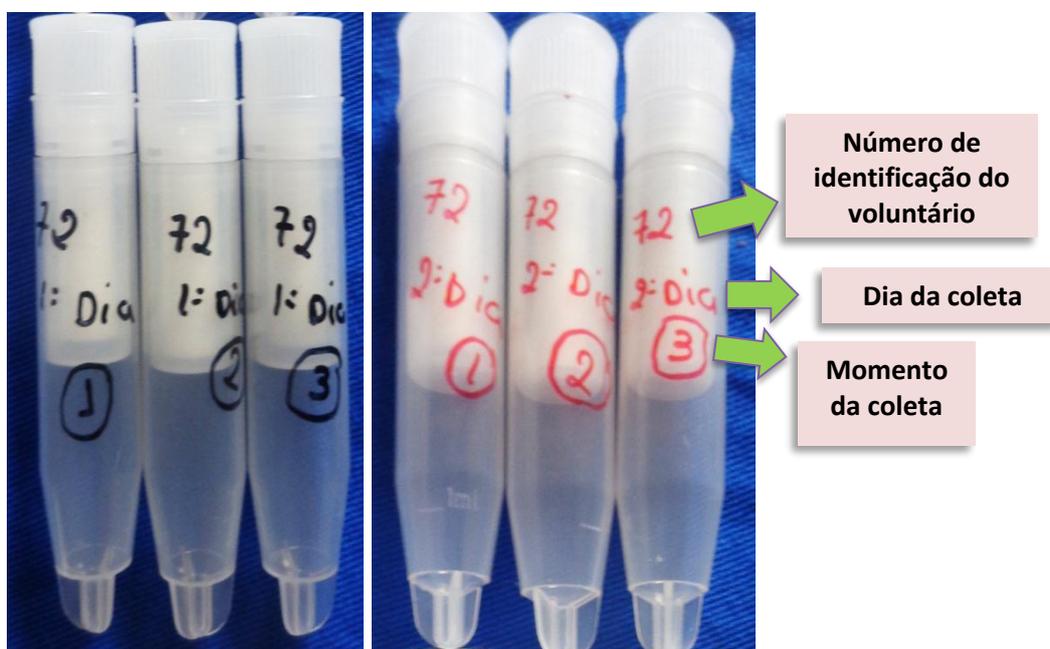
Os indivíduos foram previamente orientados para coletar a saliva em seus domicílios. Cada voluntário recebeu seis tubos de Salivette® devidamente identificados e pré-pesados (Figura 11). Também foi fornecido aos participantes, para armazenagem posterior dos tubos, uma caixa térmica de isopor com as instruções para a coleta aderidas na tampa.

Figura 10-Tubo de Salivette e suas partes constituintes. A, tubo fechado. B, tampa. C, Algodão. D, recipiente suspenso. E, Tubo plástico para centrifugação.



Fonte: Própria

Figura 11– Tubos de Salivette® entregues aos voluntários com registro da numeração de identificação do participante, dia da coleta e momento da coleta.



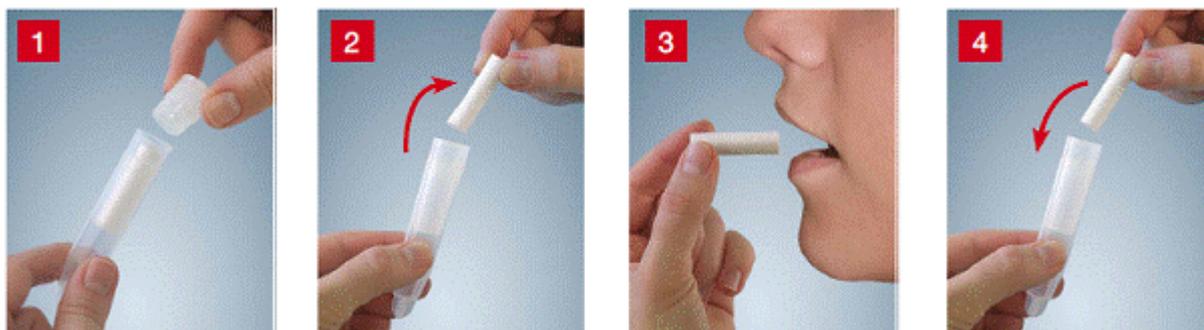
Fonte: Própria

Foram fornecidas, verbalmente e por escrito, as seguintes orientações para a coleta de saliva: abstinência de bebida alcoólica e cafeína por 12h anteriores à coleta; não ingerir alimentos ou bebidas, nem realizar exercício físico extenuante e higiene oral, por, no mínimo, uma hora antes da coleta (GUSTAFSSON et al., 2010).

Esses cuidados têm o objetivo de evitar influências desses fatores na produção de saliva. Durante a coleta, os sujeitos permaneceram confortavelmente sentados, com os olhos abertos e com a musculatura orofacial relaxada. A saliva foi coletada por meio do rolete de algodão estéril (contido no Salivette®) que foi colocado embaixo da língua, por um período exato de 3 minutos. Então, o rolete foi removido e recolocado no tubo plástico do Salivette® (Figura 12), o qual foi devidamente fechado e armazenado em congelador comum (-20°C).

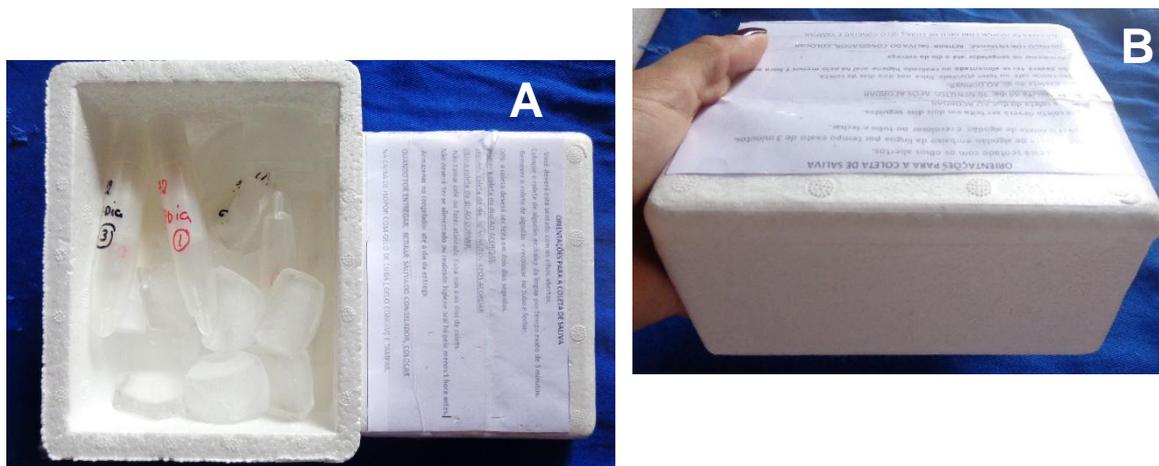
No dia agendado para a entrega, os tubos foram removidos do congelador e armazenados com cubos de gelo dentro da caixa de isopor, adequadamente tampada, para conservar a temperatura durante o deslocamento do domicílio até o laboratório (Figura 13).

Figura 12- Procedimento para coleta de saliva. 1, abertura da tampa. 2, remoção do rolete de algodão. 3, inserção do rolete de algodão embaixo da língua durante três minutos. 4, remoção do rolete de algodão da boca e recolocação dentro do tubo plástico.



Fonte: www.riagnosis.com

Figura 13- **A**, Tubos de Salivette® acomodados em caixa de isopor com gelo após serem removidos do congelador domiciliar. **B**, caixa de isopor já tampada e pronta para ser transportada do local de coleta domiciliar até laboratório.



Fonte: Própria

No laboratório, os tubos foram pesados para determinação do fluxo salivar ($\text{peso do tubo com saliva} - \text{peso do tubo sem saliva} / 3 \text{ minutos} = \text{mililitros de saliva por minuto}$). A densidade da saliva foi considerada = 1 grama/mililitro. Em seguida, os tubos com pesos similares foram inseridos em lados opostos (frente a frente), em grupos de quatro, no rotor da centrífuga refrigerada. Os tubos foram centrifugados a força centrífuga fixa de $1000 \times g$ por 3 minutos a temperatura de 4°C (Figura 14).

O sobrenadante das amostras foi aliqotado em quatro microtubos (ependorf®) devidamente identificados (Figura 15). Os microtubos foram congelados (-20°C) até o momento das análises. A obtenção de quatro alíquotas teve como

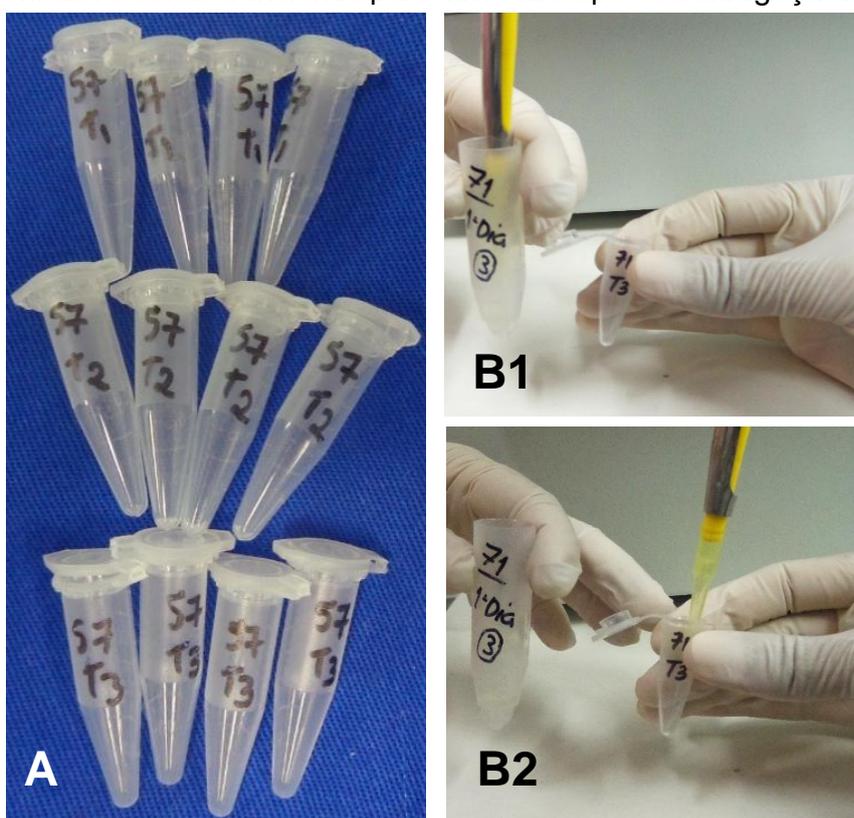
objetivo separar amostras para a dosagem de alfa-amilase e para outros biomarcadores que serão analisados em estudos futuros, evitando descongelar e recongelar as amostras, o que pode prejudicar a integridade das biomoléculas analisadas.

Figura 14- Etapa de centrifugação: **A**, tubos com pesos similares foram inseridos em lados opostos (frente a frente) no rotor da centrífuga. **B**, programação inserida no display.



Fonte: Própria

Figura 15 –Etapa de aliquotação: **A**, microtubos (ependorfs) devidamente identificados. **B1** e **B2**, sobrenadante sendo transferido para microtubo após centrifugação.



Fonte: Própria

5.5.1.7.2 Dosagem de alfa-amilase na saliva

Antes de iniciar a análise, foi organizada a bancada de trabalho: quatro pipetas monocanais e uma multicanal (8 canais), com os volumes ajustados para todas as etapas do ensaio, foram organizadas ponteiras amarelas em racks, equipamentos de proteção individual, caixa de descarte de ponteiras usadas, (Figura 16).

Figura 16 - Etapa de organização da bancada de trabalho

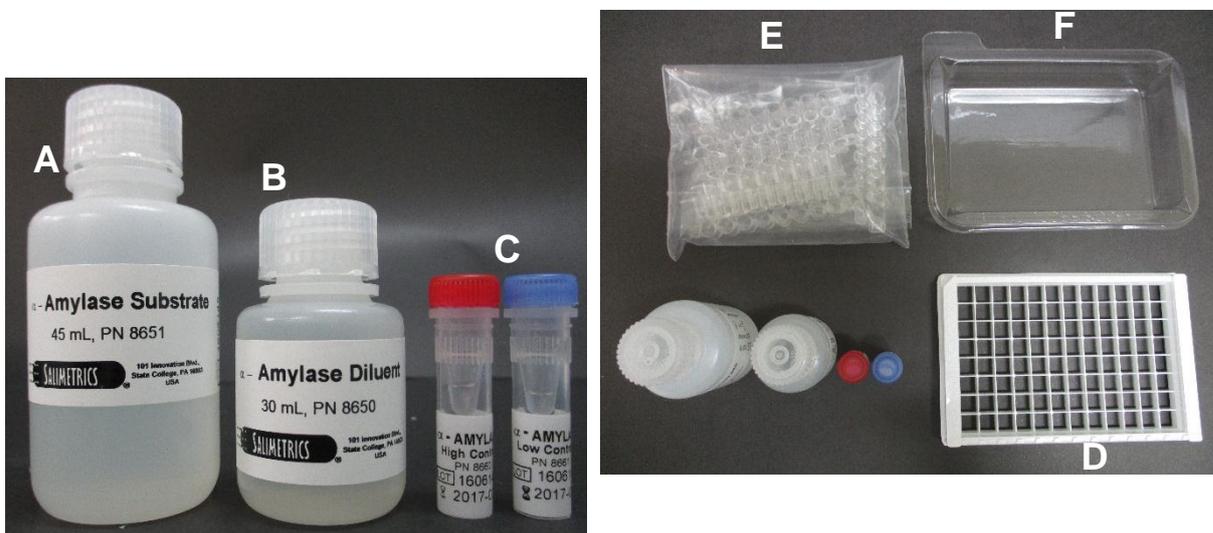


Fonte: Própria

A quantificação da α -AS ocorreu por método colorimétrico utilizando-se um kit comercial (Salivary A-Amylase Assay Kit; Salimetrics, State College, Pensilvânia, EUA) (Figura 17).

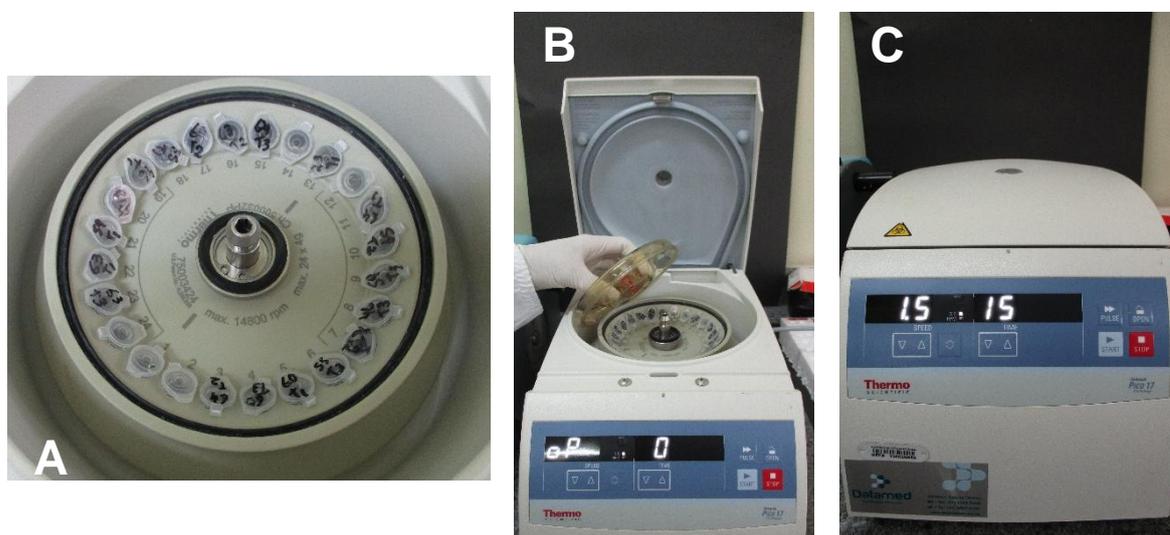
No dia da análise, as amostras de saliva foram descongeladas e pesadas. Os microtubos com pesos similares foram inseridos (frente a frente) no rotor da centrífuga. As salivas foram centrifugadas por 15 minutos a 1500 x g (Figura 18).

Figura 17 – Componentes do kit comercial (Salivary A-Amylase Assay Kit; Salimetrics, State College, Pensilvânia, EUA). Cada kit contém: **A**, um frasco contendo substrato. **B**, frasco com diluente **C**, frascos com controles Alto (H) e Baixo (L). **D**, uma placa de microtitulação. **E**, 96 poços para a placa. **F**, uma calha plástica para acomodação do substrato.



Fonte: Própria

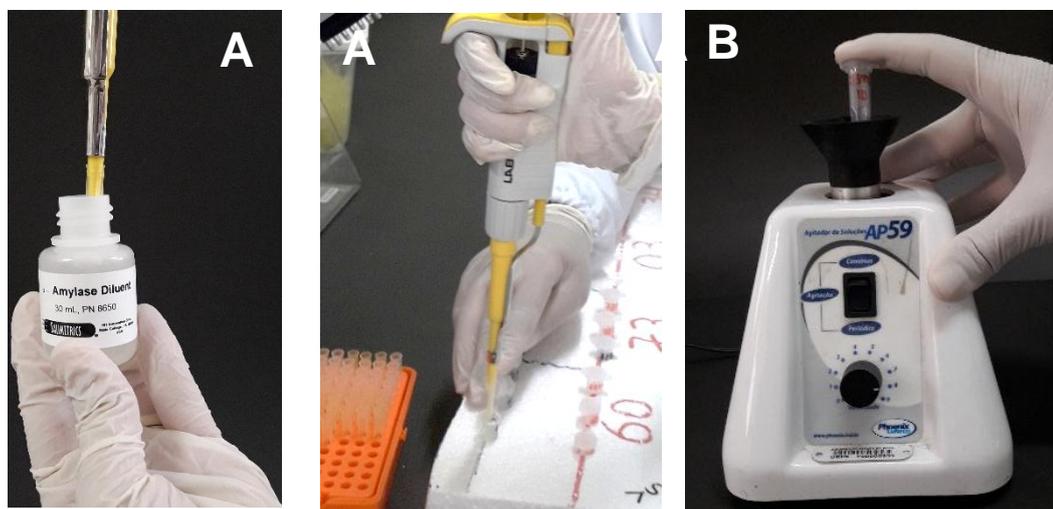
Figura 18- Etapa de centrifugação: **A**, ependorfs pré-pesados, inseridos no rotor da centrífuga. **B**, tampa de proteção sendo colocada. **C**, programação no display.



Fonte: Própria

Inicialmente, as amostras de saliva foram diluídas (10 μ L de saliva em 90 μ L de diluente de alfa-amilase). Após rigorosa agitação em vortex, as amostras foram novamente diluídas (10 μ L da amostra diluída 1:10) em 190 μ L de diluente de alfa-amilase (1:20), com uma diluição final de 1:200 (Figura 19).

Figura 19 –Etapa de diluição: **A**, Aspiração de diluente e Inserção de diluente nos eppendorfs. **B**, agitação dos eppendorfs no vórtex após primeira e segunda etapas da diluição.

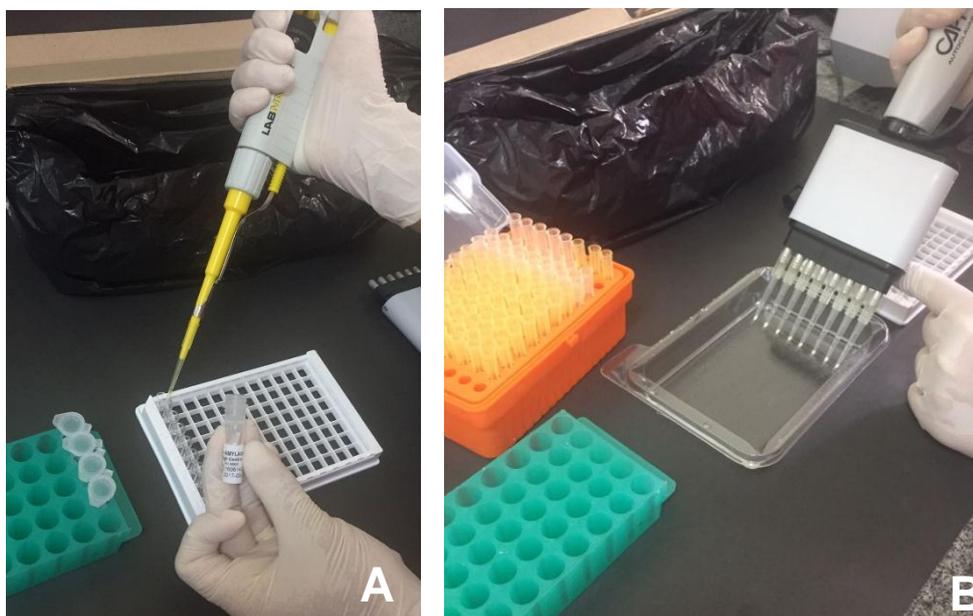


Fonte: Própria

A seguir, a solução contendo substrato para a alfa-amilase foi aquecida até 37°C. Na sequência, foram adicionados 8 μ L 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 μ L da solução de substrato de alfa-amilase aquecida a 37°C em todos os 96 poços da placa (Figura 20).

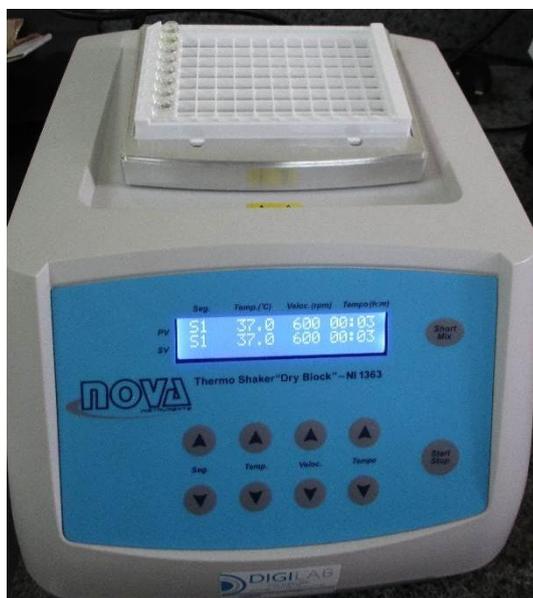
A microplaca foi mantida sob agitação a 600 RPM a temperatura de 37°C (Figura 21).

Figura 20 – Preparo da placa: **A**, Inserção de 8 μL controle no poço. **B**, pipetagem de 320 μL da solução de substrato.



Fonte: Própria

Figura 21 - Agitação da microplaca na incubadora e programação inserida no display digital.



Fonte: própria

A leitura foi feita a 405 nm, exatamente nos tempos de 1 e 3 min (Figura 22). A leitura de 1 min foi subtraída da de 3 min e multiplicada pelo fator de conversão, descrito na bula do kit. Por meio de um *software* apropriado, com base nos valores de

absorbância da curva de calibração, a concentração de alfa-amilase (unidades/mL) em cada amostra de saliva foi calculada.

Figura 22 – Inserção da microplaca no leitor de ELISA.



Fonte: própria

5.5.1.8 Dosagem do fluxo Salivar

Realizou-se a coleta de saliva no primeiro dia de encontro com o participante (todas simultaneamente, no período da manhã), após a aplicação do questionários e dos testes psicológicos. Os participantes enxaguaram a boca com 20 ml de água destilada e deionizada. A coleta da saliva foi não estimulada, em que os voluntários ficaram sentados em cadeiras comuns, com os cotovelos apoiados no joelho e a cabeça abaixada, sem realizar movimentos, inclusive com a língua, deixando a saliva escorrer em recipiente plástico pré-pesado, por 15 minutos (Figura 23). Cada recipiente plástico com a saliva foi pesado em balança de precisão. Descontando-se o peso do recipiente e dividindo-se pelo tempo de coleta da saliva, foi obtido o fluxo salivar (ml/ min). Considerou-se a densidade da saliva = 1g/ ml.

Figura 23 - Simulação de coleta de saliva não estimulada: voluntário permaneceu sentado em cadeira comum, com cotovelos apoiados no joelho, cabeça abaixada, sem realizar movimentos, deixando a saliva escorrer livremente em recipiente plástico pré-pesado.



Fonte: Própria

5.6 Procedimento de análise de dados

Para a análise dos dados, foi utilizado o pacote estatístico do Social Package for the Social Sciences – SPSS”, na versão 17.0 e as análises foram realizadas no programa STATA versão 10 e no SPSS 17.0. Inicialmente foi realizada a caracterização da amostra, comparando os grupos caso e controle, segundo as características sociodemográficas, condições de saúde e hábito de vida. Para variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. Para as variáveis quantitativas com distribuição normal: média e desvio-padrão e para variáveis quantitativas sem distribuição normal: mediana e intervalos interquartis. Foi aplicado o teste Shapiro-Wilk para verificar aderência para distribuição normal das variáveis quantitativas.

Na análise bivariada, para variáveis qualitativas, foi estimada a razão de chances (OR) da associação bruta entre estresse, ansiedade e depressão e LPB, bem como seu intervalo de confiança em 95%, com valor de significância estatística de $p \leq$

0,05, pelo teste X^2 de McNemar. Em seguida, foi realizada análise estratificada a fim de identificar possíveis confundidores e modificadores de efeito. Inicialmente, a interação foi avaliada a partir do teste de homogeneidade de Breslow-Day e, quando não presente, foi realizada a análise de confundimento pela obtenção das medidas ajustadas pelo método de Mantel-Haenszel. Foi considerada confundidora da associação principal a variável que obteve uma variação igual ou acima de 20% quando obtida a razão entre OR bruta menos a ajustada, dividida pela OR bruta.

Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, foi calculada a média e desvio-padrão e para variáveis quantitativas sem distribuição normal: mediana e intervalos interquartis. Foi aplicado o teste Shapiro-Wilk para verificar aderência para distribuição normal das variáveis quantitativas. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney para comparar as medianas do fluxo salivar, da resposta da alfa amilase ao acordar, e dos níveis de α -AS em cada um dos tempos de coleta entre casos e controles. Foi aplicado o teste Friedman para avaliar a concentração da α -AS de cada um dos três momentos de coleta da saliva ao longo do dia. Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para determinar correlação entre concentração de alfa amilase e scores dos testes de estresse, ansiedade, depressão e o fluxo salivar. O valor de significância estatística para todos os testes foi de $p \leq 0,05$.



RESULTADOS

Artigo

Fatores psicológicos, níveis de alfa-amilase salivar e líquen plano bucal: Um estudo de caso-controle

Psychological factors, salivary alpha-amylase levels and oral lichen planus: A case-control study.

Juliana Araújo da Silva Simoura*

Franco Arsati**

Valéria Souza Freitas***

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

**Cirurgião-dentista, Doutor em Odontologia, Professor da Universidade Estadual de Feira de Santana, Bahia, Brasil.

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

Endereço para contato: Valéria Souza Freitas

Núcleo de Câncer Oral

Universidade Estadual de Feira de Santana, Módulo VI, Centro de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, Bahia, Brasil. CEP: 44036-900.

e-mail: valeria.souza.freitas@gmail.com

RESUMO

Introdução: O líquen plano é uma doença inflamatória crônica de etiologia incerta que pode afetar pele e ou mucosas, especialmente a mucosa bucal. **Objetivo:** Avaliar fatores psicológicos (ansiedade, depressão e estresse) e salivares (fluxo e níveis de de alfa amilase) em indivíduos com líquen plano bucal. **Materiais e Métodos:** Realizou-se um estudo de caso controle exploratório. O grupo caso foi constituído por 23 indivíduos com diagnóstico clínico-histopatológico de líquen plano bucal, pareados por sexo e idade a um grupo controle, de igual quantidade de indivíduos saudáveis, oriundos da mesma população que originou os casos. A população foi submetida a exame clínico da cavidade bucal, testes psicológicos (escala de estresse percebido e inventários de ansiedade e depressão de Beck) e a coleta de saliva para determinação do fluxo salivar e dos níveis de alfa-amilase em três momentos ao longo do dia (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir). Os dados foram analisados estatisticamente, calculou-se a Odds Ratio e o seu intervalo de confiança a 95%. Foi utilizado o teste χ^2 de McNemar, considerando-se o nível de significância de 5%. Para variáveis quantitativas, foi utilizando o teste de Mann-Whitney para comparar as medianas do fluxo salivar, da resposta da alfa amilase ao acordar, e dos níveis de alfa amilase salivar em cada um dos tempos de coleta entre casos e controles. Foi aplicado o teste Friedman para avaliar a concentração da alfa amilase de cada um dos três momentos de coleta da saliva ao longo do dia. Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para determinar correlação entre concentração de alfa amilase e os escores dos testes de estresse, ansiedade, depressão e o fluxo salivar. **Resultados:** Encontrou-se correlação significativa entre ansiedade, depressão, estresse e LPB e entre o estresse e o declínio da alfa amilase salivar . Níveis mais elevados deste biomarcador foram encontrados no grupo caso no segundo tempo de coleta quando comparados aos controles. **Conclusão:** Os testes psicológicos aplicados indicaram que fatores como estresse, ansiedade e depressão estavam correlacionados ao líquen plano bucal. As análises salivares demonstraram uma maior concentração da alfa amilase trinta minutos ao acordar nos indivíduos com a doença e o declínio desta correlacionado ao estresse, sugerindo o papel da alfa amilase como um promissor biomarcador para novos estudos longitudinais sobre o tema.

Palavras-chave: Estresse. Ansiedade. Depressão. Líquen Plano Bucal.

ABSTRACT

Introduction: Lichen planus is a chronic inflammatory disease of uncertain etiology that can affect the skin and/or mucous membranes, especially the oral mucosa.

Objective: To evaluate psychological (anxiety, depression and stress) and salivary (flow and levels of salivary alpha amylase) factors in individuals with oral lichen planus.

Materials and Methods: An exploratory control case study was conducted. The case group consisted of 23 individuals with clinical and histopathological diagnosis of oral lichen planus, matched by sex and age to a control group, with an equal number of healthy individuals, from the same population that originated the cases. The population underwent clinical examination of the oral cavity, psychological tests (perceived stress scale and Beck depression and anxiety inventories) and saliva collection to determine the salivary flow and alpha-amylase levels at three moments along the day (on waking, thirty minutes after waking and before bed). The data were analyzed statistically. The Odds Ratio and its 95% confidence interval were computed. The McNemar χ^2 test was used, considering a significance level of 5%. For quantitative variables, the Mann-Whitney test was used to compare the medians of salivary flow, alpha amylase response on waking, and salivary alpha amylase levels at each of the collection times, between cases and controls. The Friedman test was applied to evaluate the concentration of the alpha amylase from each of the three moments of saliva collection throughout the day. Spearman's correlation coefficient was computed to determine correlation between alpha amylase concentration and the test scores of stress, anxiety, depression, and salivary flow. **Results:** There was a significant correlation between anxiety, depression, stress and oral lichen planus, as well as the stress and decline of salivary alpha amylase. Higher levels of this biomarker were found in the case group in the second collection time when compared to the controls. **Conclusion:** The applied psychological tests indicated that factors such as stress, anxiety and depression were correlated to oral lichen planus. Salivary analyses demonstrated a higher concentration of alpha amylase thirty minutes after waking on individuals with the disease and its decline correlated with stress, suggesting the role of alpha amylase as a promising biomarker for further longitudinal studies on the subject.

Key words: Stress. Anxiety. Depression. Oral Lichen Planus.

INTRODUÇÃO

O líquen plano bucal (LPB) é uma doença inflamatória, autoimune, que afeta de 1-2% da população mundial (CARBONE et al., 2009). Sendo considerada uma fonte de morbidade, o LPB ganha destaque como uma entidade potencialmente maligna (SOUSA; PARADELLA, 2009) de etiologia ainda incerta (WANG et al., 2016).

Estudos apontam evidências de que ansiedade (ADAMO et al., 2015), depressão (IVANOVSKI et al., 2005; PIPPI et al., 2016) e estresse (LUNDQVIST et al., 2006) podem ser condições desencadeantes de manifestações clínicas do LPB. Outros estudos, no entanto, revelam resultados controversos quanto a associação desta doença com fatores psicológicos (HIROTA et al., 2013; GAVIC et al., 2014).

Testes psicológicos foram utilizados para avaliar a relação entre fatores psicológicos e a ocorrência do LPB (WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; GAVIC et al., 2014), porém, alguns estudos apresentaram resultados discordantes quanto a esta associação (HIROTA et al., 2013; SANDHU et al., 2014; KALKUR; SATTUR; GUTTAL, 2015).

Por ser um fenômeno multifacetado, cada vez mais a mensuração da resposta ao estresse exige uma abordagem de medição multidimensional. A subjetividade dos testes psicológicos pode ser superada associando a sua utilização ao uso de biomarcadores como uma medida psicofisiológica de estresse de maior precisão (KELLER, SILVA, COELHO, 2013).

A saliva humana é um meio cada vez mais atraente para a utilização de biomarcadores devido a sua coleta ser não invasiva (WANG et al., 2015). Alguns estudos tem utilizado biomarcadores salivares para mensurar o estresse em indivíduos com LPB (NADENDLA et al., 2014; LOPEZ-JORNET et al., 2016), especialmente envolvendo o uso do cortisol, mas ainda com resultados conflitantes (GIRARDI et al., 2011; PIPPI et al., 2014).

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 a fatores estressantes, mas sim resultante de alterações inflamatórias locais que culminam com aumento da atuação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e, conseqüentemente, maior produção de cortisol (NOSRATZEHI et al., 2014).

Por sua vez, a alfa-amilase salivar (α -AS) tem sido utilizada como uma indicadora da resposta ao estresse mediada pelo sistema nervoso autônomo (SNA). A secreção da saliva está sob forte controle do SNA, sendo que a estimulação simpática de receptores beta-adrenérgicos e alfa-adrenérgicos aumenta a secreção de proteínas na saliva, como a α -AS e diminui o fluxo salivar. Por outro lado, a divisão parassimpática diminui a produção deste biomarcador e aumenta o fluxo salivar (COSTANZO, 2007; WOLF, CHEN 2008).

A α -AS 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). Porém, até o momento, apenas um estudo avaliou os níveis de α -AS em indivíduos com LPB (PIPPI et al., 2014). Assim, o propósito desse estudo foi avaliar fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e salivares (fluxo e níveis de alfa-amilase) em indivíduos com LPB de forma a melhor compreender o papel dos fatores psicológicos na etiologia da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo e considerações éticas

Foi realizado um estudo de caso-controle exploratório, conduzido no Centro de Referências em Lesões Bucais (CRLB) e nas Clínicas Integradas (CI) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), no período de 2014 a 2016, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos desta instituição (CAAE: 05590612.7.0000.0053; parecer 114.132).

População do estudo

Participaram do estudo 46 indivíduos de ambos o sexo, maiores de 18 anos, lúcidos e que concordaram em participar do estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A população do estudo foi dividida em dois grupos: caso e controle. O grupo caso foi composto por 23 indivíduos, atendidos no CRLB, com diagnóstico clínico e histopatológico de LPB, segundo os critérios definidos por Mollaoglu (2000) e Van der Meij, Van der Waal (2003). Para cada caso foi selecionado aleatoriamente um controle sem esta doença, do mesmo sexo e idade em quinquênios, considerando a mesma idade fértil para as participantes do sexo

feminino. O grupo controle foi composto por 23 indivíduos saudáveis, selecionados nas CI e provenientes da mesma população que originou os casos. Foram excluídos da pesquisa os portadores de doença autoimune, potencialmente maligna ou maligna, indivíduos sob tratamento oncológico, tabagistas, participantes com queixa de dor orofacial, usuários de corticosteróides, anticoncepcionais, anabolizantes, drogas psicoativas e bloqueadores beta-adrenérgicos, mulheres grávidas, em pós-parto ou sob terapia de reposição hormonal.

Aplicação de instrumentos para coleta de dados

Inicialmente, dados sociodemográficos foram obtidos através de entrevista com os indivíduos para preenchimento de um formulário. As variáveis foram categorizadas, onde raça/cor foi classificada como “branco” e “não branco” (pretos e pardos); situação conjugal, como “com companheiro” (casado, união estável) e “sem companheiro” (solteiro, viúvo ou divorciado); nível de escolaridade, classificada em “baixa escolaridade” (analfabeto ou ensino fundamental) e “alta escolaridade” (ensino médio ou ensino superior); estado de ocupação, dicotomizada em “ocupacionalmente ativo” (trabalhador com carteira assinada, informal, autônomo ou servidor público) e “ocupacionalmente inativo” (desempregado ou aposentado) e renda mensal, como em “menor que um salário mínimo” e “maior ou igual a um salário mínimo”.

Para mensurar a exposição ao estresse, foi aplicada a Escala de Estresse Percebido (SSP) (COHEN et al., 1983). O teste é composto por 14 questões com opções de resposta que variam de zero a quatro. O total da escala é a soma das pontuações e os escores podem variar de 0 a 56 (Luft et al., 2007). O nível de estresse percebido é diretamente proporcional ao escore assim obtido, no entanto, além da avaliação quantitativa dessa variável, também foi realizada a dicotomização da pontuação da SSP: os indivíduos que apresentavam escores acima da média do seu grupo foram definidos como expostos ao estresse.

Para mensurar exposição à ansiedade e depressão, aplicou-se, respectivamente, o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI) (BECK et al., 1990) e o Inventário de depressão de Beck (BDI-II) (BECK et al., 1996). Para ambos os testes, a pontuação foi obtida somando-se 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. Conforme as normas americanas, a orientação geral

para a interpretação em pacientes depressivos e ansiosos é a seguinte: 0-9 pontos (depressão/ansiedade mínima), 10-16 pontos (depressão/ansiedade leve), 17-29 pontos (depressão/ansiedade moderada), 30-63 pontos (depressão/ansiedade grave).

Além da comparação das médias dos escores entre casos e controles, realizou-se também a classificação da pontuação do BAI e do BDI: Os dois primeiros níveis (mínimo e leve) foram agrupados, representando a ausência de depressão e ansiedade, por sua vez, os últimos níveis (moderado e grave) também foram conjugados e representaram a presença da depressão e ansiedade, constituindo-se uma nova variável denominada “componente ansioso-depressivo”.

Determinação do fluxo salivar

Foi realizada a coleta de saliva no período da manhã. Os participantes foram orientados a enxaguar a boca com 20 ml de água destilada e deionizada. A coleta da saliva foi não estimulada, onde os indivíduos ficaram sentados em cadeiras comuns, com os cotovelos apoiados no joelho e a cabeça abaixada, sem realizar movimentos, inclusive com a língua, deixando a saliva escorrer em recipiente plástico pré-pesado, por 15 minutos. Cada recipiente plástico com a saliva foi pesado em balança de precisão. Descontando-se o peso do recipiente e dividindo-se pelo tempo de coleta da saliva, foi obtido o fluxo salivar (ml/min). Foi considerado reduzido quando $> 0,1$ e $< 0,2$ ml/min e fluxo normal quando foi maior ou igual a $0,2$ ml/min (SOARES; LIMA; PEREIRA, 2008).

Determinação dos níveis de alfa-amilase salivar

Para a dosagem da alfa-amilase salivar, amostras de saliva foram coletadas ao acordar (T1), 30 minutos após acordar (T2) e antes de dormir (T3). Para tanto, os participantes receberam algodões esterilizados, armazenados em três tubos próprios, previamente identificados (Salivette®, Sarstedt, Alemanha).

Em cada um dos momentos da coleta, os participantes mantiveram os algodões embaixo da língua, durante três minutos, coletando assim amostras de saliva de cada um dos três momentos. Após esse período, o algodão foi recolocado no Salivette®, o qual foi armazenado em congelador comum.

Foram fornecidas, verbalmente e por escrito, as seguintes orientações para a coleta de saliva: abstinência de bebida alcoólica e cafeína nas 12h anteriores a coleta, não ingestão de alimentos ou bebidas e a não realização de exercício físico extenuante e higiene oral, por, no mínimo, uma hora antes da coleta (Gustafsson et al., 2010).

No laboratório, os tubos de Salivette® foram centrifugados a força centrífuga fixa de 1000 xg por 3 minutos a temperatura de 4°C. O sobrenadante das amostras foi aliquoteado em microtubos (Eppendorf) e devidamente identificados. Os microtubos foram congelados (-20°C) até o momento das análises. A quantificação da α -AS foi realizada por método colorimétrico utilizando-se um kit comercial (Salivary A-Amylase Assay Kit; Salimetrics, State College, Pensilvânia, EUA). O protocolo do ensaio seguiu as recomendações especificadas pelo fabricante.

Análise estatística

O banco de dados foi construído utilizando-se o programa estatístico “Social Package for the Social Sciences – SPSS”, na versão 17.0 e as análises foram realizadas no programa STATA versão 10 e no SPSS 17.0. Inicialmente, foi realizada a descrição dos dados, a determinação de frequências relativas e absolutas das exposições e a análise bivariada para o teste das hipóteses de interesse e estimativa do efeito das variáveis de exposição sociodemográficas sobre casos e controles. Procedeu-se também a análise bivariada para testar a presença do LPB (variável dependente) com os fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão).

Para determinação da força da associação, calculou-se a Odds Ratio (OR) e o seu intervalo de confiança a 95% (IC 95%). Foi utilizado o teste χ^2 de McNemar, considerando-se o nível de significância de 5%. Em seguida, realizou-se a análise estratificada a fim de identificar possíveis confundidores e modificadores de efeito. A interação foi avaliada a partir do teste de homogeneidade e quando não presente, realizou-se a análise de confundimento pela obtenção das medidas ajustadas pelo método de Mantel-Haenszel, considerando que seria confundidora quando houvesse uma variação de 20% em relação a medida bruta encontrada.

Para as variáveis quantitativas com distribuição normal, foi calculada a média e desvio-padrão e para variáveis quantitativas sem distribuição normal: mediana e intervalos interquartis. Foi aplicado o teste Shapiro-Wilk para verificar aderência para distribuição normal das variáveis quantitativas. Foi utilizado o teste de Mann-Whitney

para comparar as medianas do fluxo salivar, da resposta da α -AS ao acordar, e dos níveis deste biomarcador em cada um dos tempos de coleta entre casos e controles. Foi aplicado o teste Friedman para avaliar a concentração da α -AS de cada um dos três momentos de coleta da saliva ao longo do dia. Foi calculado o coeficiente de correlação de Spearman para determinar correlação entre concentração de α -AS e escores dos testes de estresse, ansiedade, depressão e o fluxo salivar. O valor de significância estatística para todos os testes foi de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Caracterização da população do estudo

A população do estudo foi constituída por 46 indivíduos, sendo a maioria mulher (73,9%), autodeclaradas não brancas (84,8%), com companheiros (62,2%) e idade acima de 40 anos (69,6%). Quanto ao nível de escolaridade, 50% da população possuía baixa escolaridade e 50% alta escolaridade. A análise da situação de trabalho demonstrou que 76,1% estavam ocupacionalmente ativos e 73,9%% tinham renda familiar superior a dois salários mínimos (Tabela 1).

Não houve diferença entre o sexo e a média de idade entre casos e controles, uma vez que o pareamento utilizado manteve constante estas proporções. O grupo caso apresentou maior frequência de indivíduos não brancos (91,30% vs 82,61%), ocupacionalmente ativos (78,26% vs 73,91%), com renda mensal superior a um salário mínimo (78,26% vs 69,57%) (Tabela 2). Quanto à situação conjugal e nível de escolaridade, o grupo caso revelou um percentual ligeiramente maior de indivíduos com companheiro (69,57% vs 52,17%) e de indivíduos com baixa escolaridade (52,17% vs 47,83%). Essas características não apresentaram valores de OR estatisticamente significativos, conforme observado na Tabela 2.

Tabela 1. Frequência (n) e percentual (%) das características sociodemográficas dos indivíduos com LPB e controles, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

Características sociodemográficas	n	%
Idade (n=46)		
< 40 anos	14	30,4
≥ a 40 anos	32	69,6
Gênero (n=46)		
Feminino	34	73,9
Masculino	12	26,1
Raça/cor (n=46)		
Branco	07	15,2
Não branco	39	84,8
Situação conjugal (n=46)		
Com companheiro	28	60,9
Sem companheiro	18	39,1
Nível de escolaridade (n=46)		
Baixa escolaridade	23	50,0
Alta escolaridade	23	50,0
Situação de trabalho (n=46)		
Inativo	11	23,9
Ativo	35	76,1
Renda mensal (n=46)		
< a 1 salário**	12	26,1
≥ a 1 salário**	34	73,9

LEGENDA: ** Salário mínimo na época R\$ 880,00
Fonte: própria

Tabela 2. Distribuição dos casos e controles, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%) e valor de p (p), segundo características sociodemográficas. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

Características Sociodemográficas	Casos		Controles		Odds ratio	Int. De confiança	Valor de p
	n (n =23)	%	n (n =23)	%	OR	IC 95%	p*
Raça/cor							
Branco	02	08,70	04	17,39	0,25	0,02 – 2,23	0,21
Não branco	21	91,30	19	82,61			
Situação conjugal							
Com companheiro	16	69,57	12	52,17	1,71	0,62 – 5,13	0,25
Sem companheiro	7	30,43	11	47,83			
Nível de escolaridade							
Baixa escolaridade	12	52,17	11	47,83	1,00	0,39 – 2,54	1,00
Alta escolaridade	11	47,83	12	52,17			
Situação de trabalho							
Inativo	05	21,74	06	26,09	1,5	0,25 – 8.97	0,65
Ativo	18	78,26	17	73,91			
Renda mensal							
< a 1 salário**	05	21,74	07	30,43	0,6	0,14 – 2,51	0,48
≥ a 1 salário**	18	78,26	16	69,57			

LEGENDA:* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, teste X^2 de McNemar

** Salário mínimo na época R\$ 880,00

Fonte: própria

As formas clínicas do LPB encontrados no grupo de casos foram as seguintes (Tabela 3): reticular (69,7%), em placa (13%), erosivo (13%) e atrófico (4,3%).

Tabela 3- Frequência (n) e percentual (%) das lesões de líquen plano bucal, segundo apresentação clínica. Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

LESÕES DE LPB Apresentação clínica (n = 23)	n	%
Reticular	16	69,7
Em placa	03	13,0
Atrófico	01	04,3
Erosivo	03	13,0
TOTAL	23	100,0

Fonte: própria

Ansiedade, depressão e estresse

O escore do BAI variou de 0 a 21 pontos, com mediana de 11 (6-20), no grupo caso e de 0 a 21 pontos, com mediana de 4 (3-8) no grupo controle. O escore do BDI variou de 0 a 18 pontos, com mediana de 12 (3-25) no grupo caso, e de 0 a 19 pontos, com mediana de 4 (1-8) no grupo controle. Houve diferença significativa ($p = 0,00$ e $p = 0,01$, respectivamente) entre casos e controles quanto a estas variáveis. Os escores do estresse variaram de 0 a 41 pontos, com mediana de 26 (14-31) no grupo caso, e de 3 a 33 pontos no grupo controle, com mediana de 18 (14-24), a diferença entre os grupos foi significativa ($p = 0,04$) (Tabela 4).

Tabela 4. Escores de ansiedade, depressão e estresse dos indivíduos com LPB e controles em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

VARIÁVEIS	GRUPO CASO Mediana (Intervalo Interquartil)	GRUPO CONTROLE Mediana (Intervalo Interquartil)	p
Estresse	26 (14-31)	18 (14-24)	0,04*
Ansiedade	11 (06-20)	04 (01-08)	0,00*
Depressão	12 (03-15)	04 (01-08)	0,01*

LEGENDA: * Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, teste de Mann-Whitney

Fonte: Própria

Quando foi analisada a associação do LPB com o componente ansioso-depressivo e a variável estresse categorizada, observou-se que a frequência de ansiedade e depressão entre casos foi de 34,7% (n =8) e 8,7% (n=2) nos controles. Houve associação significativa entre o componente ansioso-depressivo e LPB (OR = 5,6, p = 0,03). Controles tiveram menor frequência de estresse (39,13%) do que os casos (69,57%), com uma OR de 3,5, estatisticamente significante (p =0,03) (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle, odds ratio (OR), intervalo de confiança (IC 95%), quanto ao componente ansioso-depressivo e presença de estresse em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

CARACTERÍSTICAS	CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	P*
	n	%	n	%			
Componente ansioso-depressivo							
Presença de ansiedade-depressão	08	34,78	02	08,70	5,6	1,03- 30,2	0,03
Ausência de ansiedade-depressão	15	65,22	21	91,30			
Estresse							
Presença de estresse	16	69,57	09	39,13	3,5	1,04 – 12,05	0,03
Ausência de estresse	07	30,43	14	60,87			

LEGENDA: * Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, Teste X^2 de McNemar
Fonte: Própria

Determinação do fluxo salivar e dos níveis de alfa-amilase salivar

Os indivíduos com LPB apresentaram mediana de fluxo salivar de 0,204 (0,097 – 0,394) ml/min, enquanto que os controles de 0,207 (0,124 – 0,323) ml/min (Gráfico 2), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Tabela 6).

Gráfico 2 - Boxplot da variação do fluxo salivar (ml/min) entre controles e casos, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

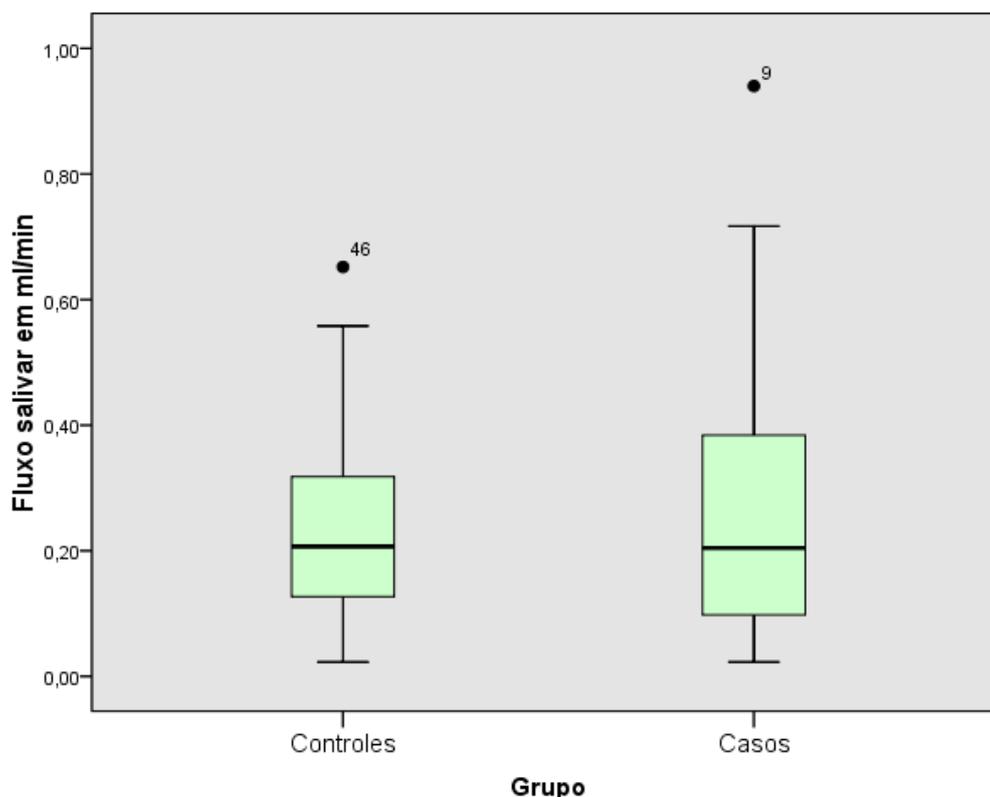


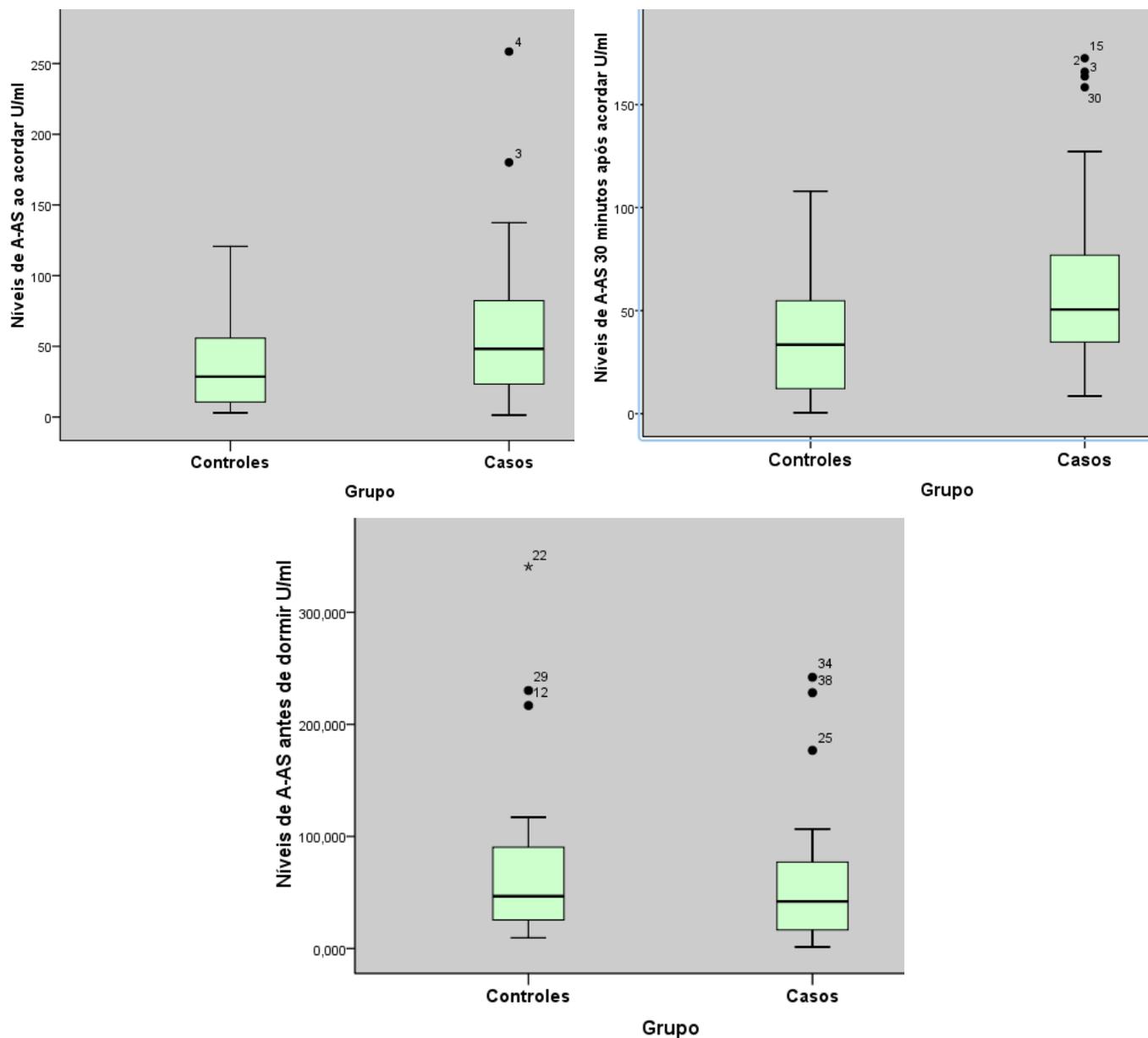
Tabela 6- Distribuição dos indivíduos dos grupos caso e controle quanto ao fluxo salivar (ml/min) em Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

GRUPO	MEDIANA	INTERVALO INTERQUARTIL	MÍNIMO	MÁXIMO	p*
Casos	0,204	0,097 – 0,394	0,02	0,94	0,69
Controles	0,207	0,124 – 0,323	0,02	0,65	

LEGENDA:* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, Teste de Mann-Whitney
Fonte: Própria

As medianas das concentrações de α -AS ao acordar e trinta minutos após acordar foram de 48,21 U/ml (19,68 – 82,32), 50,51 U/ml (32,47 – 80,36) no grupo caso e de 28,53 U/ml (6,88- 59,04), 33,45 U/ml (10,16- 55,76) no grupo controle respectivamente. Nas amostras salivares coletadas à noite, as medianas das concentrações de α -AS foram de 41,98 U/ml (14,10 – 80,68) nos indivíduos com LPB e de 46,57 U/ml (25,25 – 90,52) no grupo sem LPB (Gráfico 3).

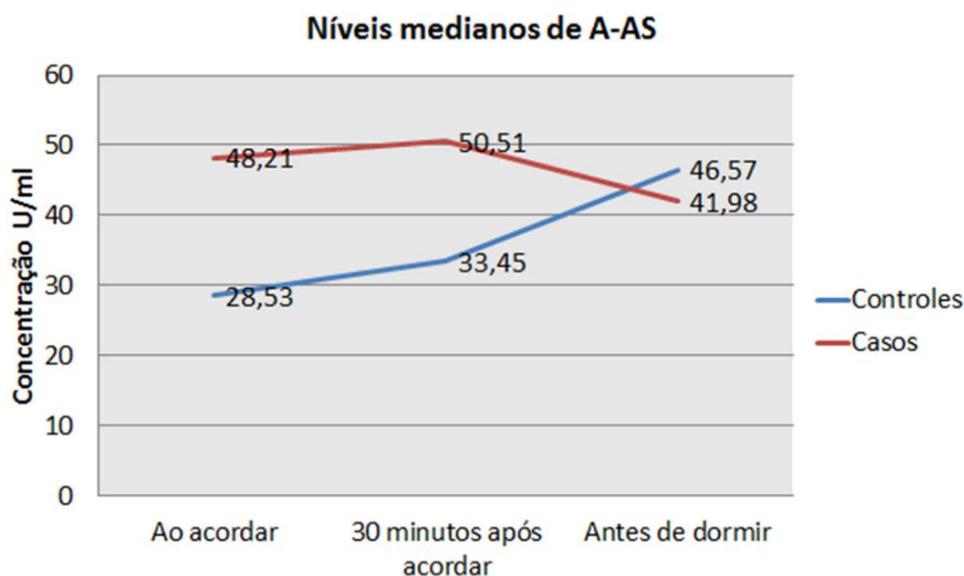
Gráfico 3 – Boxplot dos níveis de α -AS (U/ml) ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.



Quando realizado o teste de Friedman para verificar a variação dos níveis de α -AS, constatou-se que não houve diferença significativa ao longo do dia ($p = 0,23$).

No Gráfico 3, tem-se os níveis medianos de α -AS nos diferentes horários de coleta.

Gráfico 4 – Níveis medianos de α -AS ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.



Ao comparar os grupos, na Tabela 7, não foi observada diferença significativa entre as concentrações ao acordar e antes de dormir. No entanto, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos dois grupos ($p = 0,04$) com relação a atividade de α -AS trinta minutos após acordar.

Tabela 7 – Comparação dos níveis medianos de α -AS (U/ml) entre casos de LPB e controles saudáveis em cada um dos momentos de coleta (ao acordar, trinta minutos após acordar e antes de dormir), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

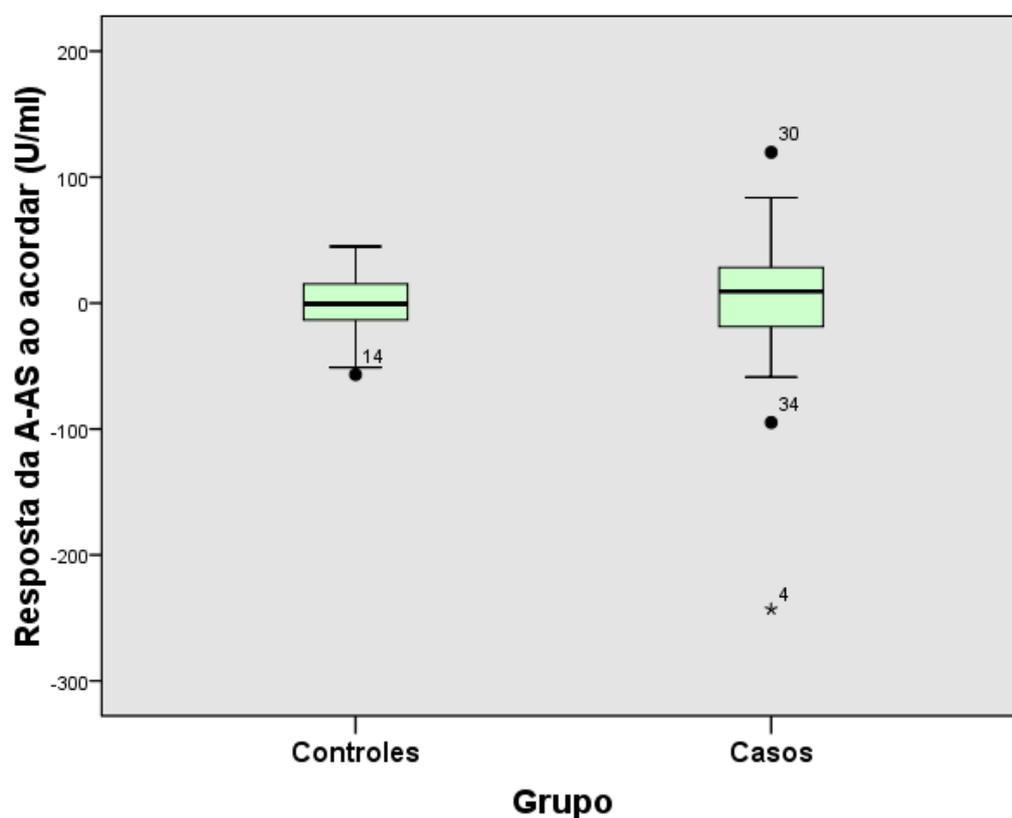
Horário da coleta	CASOS Mediana (intervalo interquartil)	CONTROLES Mediana (intervalo interquartil)	p^*
Ao acordar	48,21 (19,68 - 82,32)	28,53 (6,88 - 59,04)	0,07
Trinta minutos após acordar	50,51 (32,47 - 80,36)	33,45 (10,16 - 55,76)	0,04
Antes de dormir	41,98 (14,10 - 80,68)	46,57 (25,42 - 90,36)	0,32

LEGENDA:* Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, Teste de Mann-Whitney
Fonte: Própria

Os valores de α -AS de cada indivíduo ao acordar (T1) e trinta minutos após acordar (T2) foram subtraídos a fim de se obter a resposta da α -AS ao acordar (T2-T1). A média da resposta da α -AS ao acordar foi de 9,18 U/ml (-20,33 a 29,19) no grupo caso e de -0,60 U/ml (-15,74 a 19,02) no grupo controle (Gráfico 5). Quando

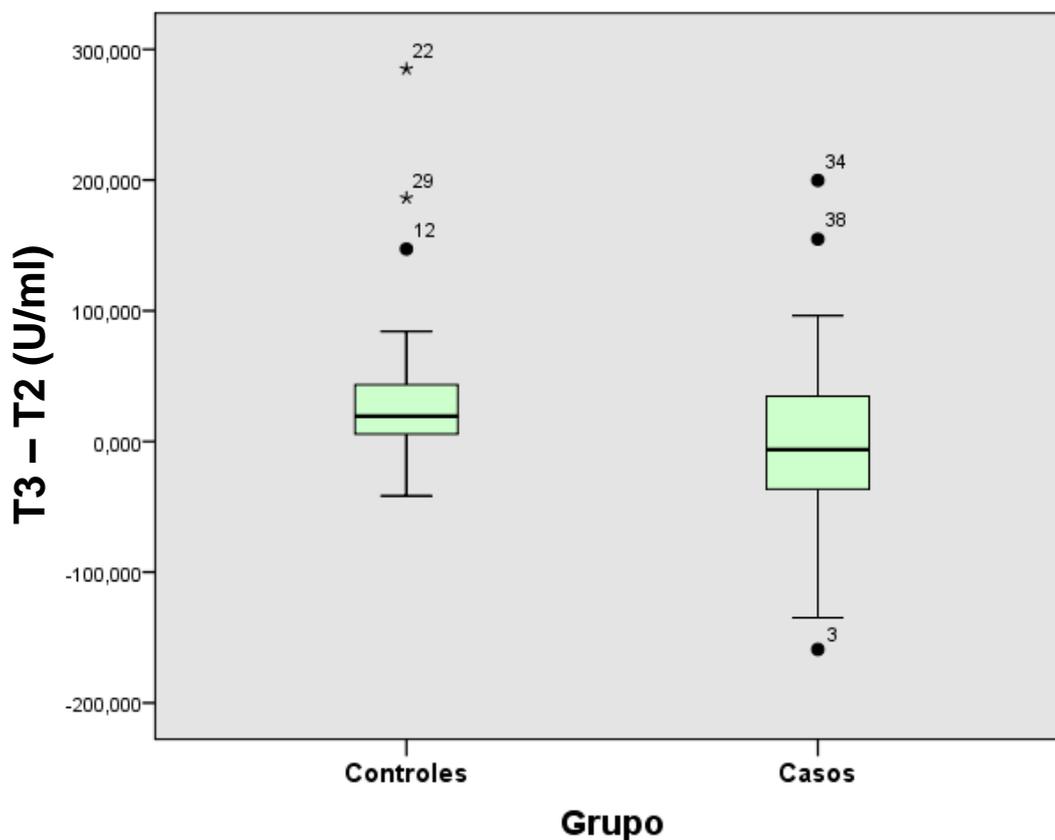
feita a comparação entre os grupos (Mann-Whitney), não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,47$).

Gráfico 5 – Boxplot da resposta da α -AS ao acordar (U/ml) dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.



Os valores do tempo T3 (antes de dormir) foram subtraídos do tempo T2 (trinta minutos após acordar) para obter a diferença da α -AS entre esses dois tempos (T3-T2). A mediana T3-T2 entre casos foi de -6,23 U/ml (-39,03 - 41,32) e de 19,35 U/ml (3,28 - 44,60) no grupo controle (Gráfico 6). Quando feita a comparação entre os grupos (Mann-Whitney), foi constatada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,02$).

Gráfico 6 – Boxplot da diferença nos níveis de α -AS (U/ml) entre os tempos T3 e T2 (T3-T2) dos indivíduos sem LPB (controles) e com LPB (casos), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.



O coeficiente de correlação de Spearman foi empregado para verificar a correlação entre as concentrações de α -AS e os escores de estresse, ansiedade, depressão e fluxo salivar. Foi observada correlação negativa significativa entre T3-T2 e o escore do estresse ($p = 0,03$) (Tabela 8). O grau de relacionamento linear entre essas duas variáveis é melhor visualizado no digrama de dispersão descrito no gráfico 7, ficando evidente que estas variáveis variam em sentidos contrários.

Tabela 8 - Correlação entre os níveis de α -AS e os escores de estresse, ansiedade, depressão e fluxo salivar entre indivíduos com LPB (casos) e sem LPB (controles), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.

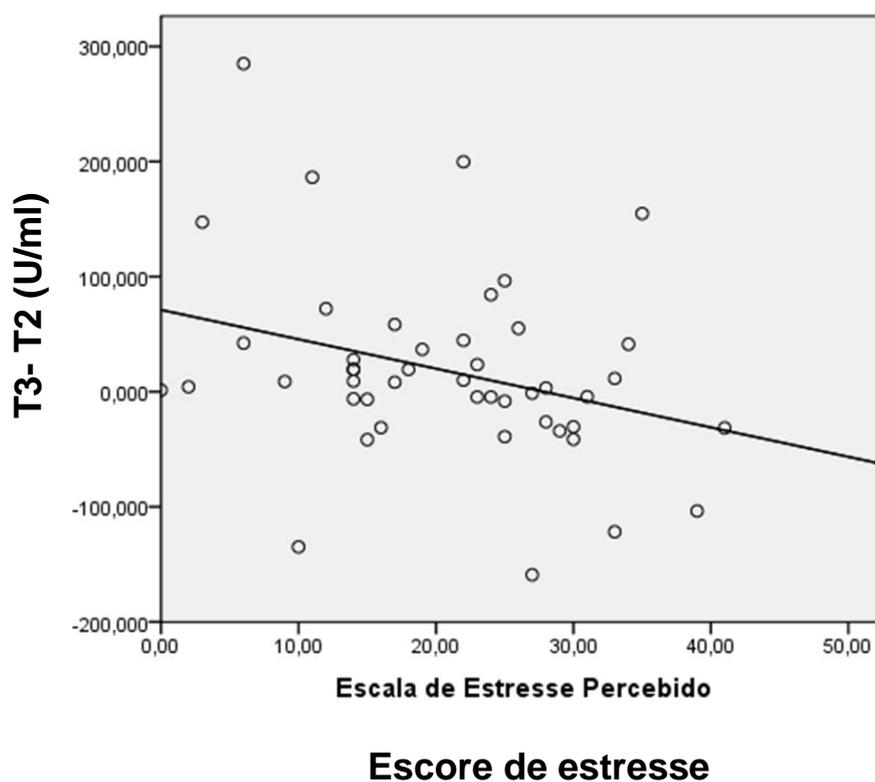
Turno da coleta	Escore de estresse		Escore de ansiedade		Escores de depressão		Fluxo salivar (ml/min)	
	Correlação	p**	Correlação	p**	Correlação	p**	Correlação	p**
α -AS manhã*	0,21	0,14	0,18	0,20	0,28	0,05	-0,16	0,27
α -AS noite	-0,24	0,10	-0,19	0,20	-0,22	0,14	-0,14	0,35
T3-T2 α -AS	-0,32	0,03	-0,25	0,08	-0,28	0,05	0,01	0,94

LEGENDA:* Resposta da α -AS ao acordar

** Nível de significância estatística: $p \leq 0,05$, Coeficiente de correlação de Spearman

Fonte: Própria

Gráfico 7 – Diagrama de dispersão evidenciado correlação negativa entre os valores de T3-T2 e o escore total de estresse dos indivíduos com LPB (casos) e sem LPB (controles), Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2014-2016.



DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliado a relação entre fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e salivares (fluxo e padrão de secreção da alfa-amilase) e o LPB, de forma a melhor compreender o papel desses fatores psicológicos na etiologia da doença. Nossos resultados mostraram que a forma clínica de LPB mais prevalente nos casos foi a forma reticular, havendo uma associação entre estresse, ansiedade, depressão e LPB, bem como diferenças significativas nos níveis de α -AS 30 minutos após os indivíduos acordarem e em T3 – T2. Em acréscimo, foi encontrada correlação negativa entre T3-T2 e o escore de estresse.

No nosso estudo, a forma clínica mais prevalente foi o LPB reticular (69,7%), corroborando os resultados de outros estudos (DORTA et al., 2001; SOARES et al., 2011). A forma erosiva (13%) e em placa (13%) mantiveram-se como segundas mais frequentes, concordando com os achados de Budimir e colaboradores (2014). No entanto, esses achados discordam dos resultados encontrados por Fenoll e colaboradores (2010), que observaram predominância da forma erosiva em detrimento da forma reticular. O quadro sintomatológico de algia é mais evidente na forma erosiva, o que pode contribuir para uma maior procura de indivíduos com essa forma clínica da doença em serviços de saúde (BARBOSA et al., 2014).

Os primeiros achados do nosso estudo indicaram que os indivíduos com LPB foram mais expostos ao estresse, ansiedade e depressão do que o grupo controle, com diferenças estatisticamente significantes entre as medianas dos escores dos testes psicológicos aplicados de estresse ($p=0,04$), ansiedade ($p = 0,00$) e depressão ($p =0,01$).

A mediana dos escores da SSP encontrado no nosso estudo entre casos foi de 26 (14-31), resultado semelhante ao observado por Pippi e colaboradores (2014), cujo valor médio do escore deste teste a uma população de casos de LPB foi igual a 25,4 (± 2). O valor mediano do escore do BAI no grupo caso do nosso estudo foi de 11 (06-20), sinalizando presença de ansiedade leve, embora alguns casos tenham se aproximado dos 20 pontos, pontuação considerada indicativa de ansiedade moderada. Em acréscimo, o valor mediano do escore do BDI entre casos foi de 12 (03-15), valor considerado indicativo de depressão leve, embora alguns indivíduos tenham alcançado escores mais baixos, conforme observado no intervalo interquartil.

Resultados similares foram encontrados em um estudo de corte transversal realizado no Brasil, conduzido por Girardi e colaboradores (2011), cujo valor mediano do escore do BDI entre casos de LPB foi igual a 10 (05-14). No mesmo estudo, o valor mediano do escore do BAI foi ligeiramente menor, totalizando 9(06-13) pontos. Em um outro estudo o escore médio do BDI na população de casos de LPB foi um pouco menor, totalizando 8.9 (\pm 0.19) pontos (PIPPI et al., 2014).

Diversos estudos utilizando testes psicológicos também encontraram uma associação/correlação positiva entre a presença de ansiedade e LPB. (SHAH et al., 2009; JATHANNA et al., 2011; WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; ALVES et al., 2014; GAVIC et al., 2014; NADENDLA et al., 2014; SURESH et al., 2014; ADAMO et al., 2015; ČANKOVIĆ; BOKOR-BRATICÍ; NOVOVIĆ, 2015; SURESH et al., 2015), depressão (SHAH et al., 2009; JATHANNA et al., 2011; WU et al., 2011; VALTER et al., 2013; ALVES et al., 2014; GAVIC et al., 2014; SURESH et al., 2014; ADAMO et al., 2015; ČANKOVIĆ; BOKOR-BRATICÍ; NOVOVIĆ, 2015; PIPPI et al., 2016).

Os nossos resultados também evidenciaram que a medida de associação epidemiológica do componente ansioso-depressivo mostrou-se estatisticamente significativa (OR = 5,6, p = 0,03), sugerindo que indivíduos ansiosos ou depressivos possuem uma chance 5,6 vezes maior de desenvolver o LPB. Medidas de OR semelhantes também foram encontradas em outros estudos prévios de caso-controle (GARCIA-POLA; HUERTA, 2001; PIPPI et al., 2016).

Um estudo de caso-controle realizado por Garcia-Pola e Huerta (2001), constatou que pessoas ansiosas e depressivas tem, respectivamente, quase 3 vezes mais chance (OR = 2,82, IC = 1,01- 7,41) e 4 vezes mais chance (OR = 4,4, IC = 1,81- 10,62) de desenvolverem LPB quando comparadas a pessoas sem alterações psicológicas (ajuste para idade e sexo). No estudo de caso-controle realizado 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 da doença.

Quanto ao estresse, os achados do nosso estudo indicam que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação aos valores medianos dos escores da SSP entre casos e controles ($p=0,04$), com maior frequência do fenômeno na população de casos. Outros estudos também demonstraram uma associação/correlação positiva entre exposição ao estresse e a manifestação clínica do LPB (CHAUDHARY, 2004; SOTO ARAYA; ALCAYAGA; ESGUEP, 2004; LUNDQVIST et al., 2006; SHAH et al., 2009; POURSHAHIDI et al., 2011; VALTER et

al., 2013; GAVIC et al., 2014; MEHDIPOUR et al., 2014; PIPPI et al., 2014; ČANKOVIĆ; BOKOR-BRATIĆ; NOVOVIĆ, 2015).

No nosso estudo, a medida de associação epidemiológica para o estresse foi estatisticamente significativa (OR = 3,5, $p = 0,03$), ou seja, os expostos ao estresse apresentam uma chance 3,5 vezes maior de desenvolvimento de LPB quando comparados aos não expostos. Um estudo de caso-controle realizado por Čanković, Bokor-Bratić e Novović (2015) calculou uma OR de 1,97 ($p < 0,001$) revelando que, a cada nova experiência estressante, aumenta-se em quase duas vezes a chance de desenvolver LPB.

Por outro lado, estudos epidemiológicos realizados anteriormente contradizem os nossos achados, não sendo encontradas evidências que corroborem com a hipótese de associação entre LPB e fatores psicológicos (ALLEN et al., 1986; MACLEOD, 1992; HUMPHRIS; FIELD, 1992; MCCARTAN, 1995; RODSTROM et al., 2001; HIROTA et al., 2013; GIRARDI et al., 2011; MOTALEB NEJAD et al., 2014; NOSRATZEHI et al., 2014; KALKUR; SATTUR; GUTTAL, 2015).

Discrepâncias entre os resultados dos estudos envolvendo LPB e fatores psicológicos podem ser reflexo da falta de padronização metodológica (GIRARDI et al., 2011) e do uso de instrumentos de medições variados, onde mais de 20 testes psicológicos têm sido utilizados em estudos e, em alguns casos, mais de um método utilizado ao mesmo tempo (PIPPI et al., 2016).

Para Pippi e colaboradores (2016), a maior parte dos estudos observacionais, que investigaram a associação entre fatores psicológicos e LPB, apresentaram ainda baixo poder estatístico, devido ao pequeno tamanho amostral, o que pode comprometer a possibilidade de encontrar resultados significantes na diferença de exposição a fatores psicológicos entre casos de LPB e controles saudáveis.

O nosso estudo também avaliou fatores salivares (fluxo salivar e concentrações de α -AS) na tentativa de melhor esclarecer a sua correlação com o estresse, ansiedade e depressão em indivíduos com LPB.

Estudos anteriores têm indicado que em situações de medo, estresse ou depressão mental pode ocorrer uma redução do fluxo salivar como resultado da ativação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS) em resposta a um estímulo estressor (COSTANZO, 2007; WOLF; NICHOLLS; CHEN, 2008).

No nosso estudo, os valores medianos de fluxo salivar em repouso foram considerados normais (maior ou igual a 0,2 ml/min), de acordo ao preconizado por

Soares e colaboradores (2008), onde a maioria dos indivíduos com LPB apresentaram este fluxo entre 0,204 ml/min, 0,097 – 0.394 ml/min, embora tenham existido valores bem abaixo da normalidade, como evidenciando nos valores mínimos demonstrados anteriormente. Esses achados evidenciaram que não houve diferença entre os grupos quanto a taxa de fluxo salivar não estimulado, o que sugere uma função normal das glândulas salivares, corroborando com resultados de outros autores (GANDARA et al., 1987; RAGA, 2003; SOARES et al., 2011).

Em relação a correlação do fluxo salivar e os níveis de α -AS, não foi observado nos nossos achados uma correlação significativa entre estas variáveis, contradizendo alguns autores (QUEIROZ et al., 2002; LI; GLEESON, 2004) e concordando com os resultados de estudos anteriores (BOSH et al., 1996; ROHLERDER et al., 2006).

Um estudo realizado por Bosh e colaboradores (1996) observou um aumento na concentração e saída de α -AS durante condição de tensão, enquanto que a taxa de fluxo salivar permaneceu constante. Em contradição a estes achados, os resultados de um estudo realizado por Rohlerder e colaboradores (2006) mostraram que o estresse induziu ligeiros aumentos no fluxo de saliva, embora não tenha sido encontrada correlação entre o aumento da taxa de fluxo e os níveis de α -AS. Para esses autores, o aumento induzido pelo estresse nos níveis de α -AS é independente do fluxo de saliva. No entanto, para outros autores, o fluxo salivar é capaz de alterar a concentração de α -AS devendo ser também mensurado em estudos que analisam esse biomarcador (BELTZER et al., 2010).

A provável independência entre o fluxo salivar e os níveis de α -AS em situações estressantes pode ter diferentes causas, uma das possíveis explicações é a influência, ainda pouco esclarecida, do sistema nervoso parassimpático na produção de α -AS e estimulação do fluxo salivar em condições de estresse (BOSCH et al., 2011). No nosso estudo foi coletada saliva não estimulada, o que pode refletir com mais precisão a atuação de mecanismos autonômicos basais do estresse, incluindo uma provável resposta, ainda incerta, da participação de contribuições parassimpáticas (NADER et al., 2013), assim, talvez esta seja uma explicação que justifique a não correlação entre essas variáveis. Apesar disso, mais estudos longitudinais devem ser realizados visando um melhor esclarecimento desses mecanismos.

Os achados do nosso estudo também indicaram as concentrações de α -AS e as flutuações da concentração deste biomarcador ao longo do dia em indivíduos com LPB e controles sem a doença. Os resultados indicaram que não foi observada

diferença significativa nas medianas das concentrações de α -AS nos tempos T1 e T3 entre os grupos de comparação, também não houve diferença significativa quanto a resposta da α -AS ao acordar. No entanto, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos níveis de α -AS dos grupos em T2 ($p = 0,04$) e em T3 – T2 ($p = 0,02$).

De acordo com alguns autores, as flutuações diurnas normais de α -AS geralmente evidenciam valores baixos atingidos dentro de 60 min após despertar (NATER et al., 2005; YOUNG et al., 2004) e até mesmo 15 minutos após despertar (GHICIUC et al., 2011) com valores muito mais elevados alcançados à noite (YAMAGUCHI et al., 2006). Indivíduos expostos a estresse podem acordar mais preocupados e apreensivos, o que pode resultar em rápida alteração do padrão normal de secreção da α -AS ao acordar, tendo seus níveis aumentados logo nos primeiros minutos da manhã (YOUNG et al., 2004; GHICIUC et al., 2011).

Estudos sugerem que a flutuação diária de α -AS é mais comumente alterada em indivíduos que relatam estresse crônico, uma vez que esse exerce uma influência fisiológica mais duradoura (NATER et al., 2005; WOLF; CHEN, 2008), assim, no presente estudo, também buscou-se comparar os níveis globais de α -AS entre os grupos de comparação.

No Gráfico 3 observa-se que a variação dos níveis da variação diária da α -AS, no grupo caso e no grupo controle, apresenta um padrão crescente entre os dois primeiros tempos de coleta, T1 (ao acordar) e T2 (30 minutos após acordar). Entre os tempos T2 e T3 (antes de dormir), o padrão crescente é mantido no grupo controle e, no grupo caso, é observado um comportamento oposto, ocorrendo a diminuição dos níveis de α -AS.

Embora a α -AS não apresente um ciclo circadiano bem definido como o cortisol, o padrão já descrito de secreção diária de α -AS demonstra o mesmo comportamento observado no nosso estudo até o tempo T2 para casos e controles, ou seja, uma diminuição acentuada é normalmente observada ao despertar seguido por um aumento na atividade ao longo do dia (RANTON; MEURMAN, 2000; NATER et al., 2005; ROHLERDER et al., 2006). Nossos achados opoem-se ao resultados encontrados por Nater e colaboradores (2007), quanto a variação da α -AS até o tempo T2, sendo constatado um padrão de perfil diurno distinto, com uma diminuição acentuada dentro de 60 minutos após o despertar e um aumento constante da atividade ao longo do dia em indivíduos saudáveis.

Por outro lado, sabe-se que o cortisol salivar e α -AS podem apresentar flutuações diárias opostas em indivíduos saudáveis. Tal achado pode refletir mecanismos fisiológicos distintos de secreção das duas substâncias, sendo a secreção do cortisol salivar influenciada pelo eixo HHA e a secreção da α -AS pelo SNAS. Estudos encontraram um aumento significativo de α -AS à noite em comparação com o turno da manhã (NATER et al., 2005). Outros estudos encontraram um aumento constante da atividade de α -AS ao longo do dia, com menores níveis encontrados ao despertar (ROHLEDER et al., 2004; NATER et al., 2007), enquanto que os níveis de cortisol parecem desempenhar comportamento oposto, diminuindo à noite e aumentando pela manhã (GHICIUC et al., 2011). Sob a premissa do raciocínio supracitado, percebe-se que, no nosso estudo, os casos tiveram flutuações anormais de α -AS entre T2 e T3 quando comparados aos controles saudáveis.

Em acréscimo, foi observada diferença estatisticamente significativa entre as medianas de T3-T2 nos grupos de comparação ($p=0,02$), o que evidencia uma diferença acentuada na produção de α -AS entre os tempos T3 e T2, sendo que no grupo caso houve uma diminuição e no grupo controle houve um aumento de α -AS no final do dia. Ademais, o aumento na diferença nos valores de α -AS entre os tempos T3 e T2 (T3-T2) foi considerado inversamente proporcional ao aumento na pontuação do escore de estresse no total da população ($p =0,03$). Ou seja, no grupo controle, onde a diferença entre T3 e T2 é significativamente maior do que no grupo caso, pode-se esperar menores escores de estresse e maiores níveis no grupo caso, resultados esses que podem ser observados na Tabela 5.

Os achados acima trazem evidências de que o estresse pode ser um fator influenciador dessa variação. Achados de estudos comparativos mostram que alterações nos padrões normais de α -AS são indicadores mais precisos da resposta de um indivíduo ao estresse em comparação com as alterações de cortisol salivar, devido à maior sensibilidade e rapidez na resposta do SNAS comparado ao complexo sistema HHA frente a estímulos estressores (KIVLIGHAN; GRANGER, 2006; ROHLEDER; NATER, 2009; ALLWOOD et al., 2011).

Entretanto, a diferença na variação dos níveis de α -AS ao longo dos três tempos de coleta entre os grupos de comparação não foi estatisticamente significativa. Esse achado corrobora com o estudo de Pippi e colaboradores (2014), não sendo também encontrada diferença no padrão diário de secreção da α -AS entre casos de LPB e controles saudáveis.

Outros estudos com doenças crônicas encontram-se em acordo (ARTINO et al., 1998) e em contradição (WOLF; CHEN, 2008; JUNG et al., 2015; HARIRIAN et al., 2012) com nossos resultados. Um estudo comparou uma população exposta ao diabetes melitus e controles saudáveis quanto as variações diárias de α -AS, não encontrando diferenças significativas entre as populações estudadas (ARTINO et al., 1998).

Em contraste, níveis significativamente mais elevados de α -AS foram encontrados em indivíduos com lupus eritematoso quando comparados a controles saudáveis (JUNG et al., 2015). Um estudo com crianças portadoras de asma e controles saudáveis também encontrou diferenças nos níveis de α -AS ao longo do dia entre os grupos de comparação (WOLF; CHEN, 2008). Pacientes com doença periodontal também apresentaram maiores níveis de α -AS em saliva não estimulada quando comparados a controles saudáveis (HARIRIAN et al., 2012).

Em condições normais, o SNAS e o HHA podem funcionar de forma cooperativa e complementar. Porém, de acordo com alguns autores, nos casos de algumas doenças autoimunes, pode haver uma redução da atividade do eixo HHA e aumento da atividade do SNAS, o que pode contribuir para a manutenção de um processo inflamatório continuado, devido à baixa produção de cortisol (JUNG et al., 2015) e maior produção de α -AS. Assim, qualquer disfunção na HHA, pode gerar uma redução na produção de cortisol salivar e conseqüentemente, aumento dos níveis de α -AS, podendo posteriormente causar doenças que afetam o sistema imune, como o LPB (SHAH et al., 2009).

Embora os achados do nosso estudo possam contribuir para um melhor entendimento sobre o papel de fatores psicológicos como estresse, ansiedade e depressão no desenvolvimento do LPB, os resultados devem ser considerados a luz de algumas limitações por tratar-se de um estudo exploratório, envolvendo uma amostra de conveniência em que generalizações devem limitar-se a população investigada, além de contar com viés de memória, inerente ao próprio modelo de estudo de caso controle. Ademais, pelo LPB ainda ser uma doença de etiologia incerta, fatores desencadeadores ainda pouco conhecidos podem inserir vieses em estudos que tentam encontrar um biomarcador fisiológico confiável para mensurar exposição a fatores psicológicos em pacientes com LPB. Desta forma, são recomendados novos estudos longitudinais envolvendo maiores populações expostas a estes fatores de risco.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados da aplicação dos testes psicológicos no presente estudo coincidem com a maioria dos estudos, mostrando uma correlação positiva entre fatores psicológicos (estresse, ansiedade e depressão) e ocorrência do LPB, sugerindo que a combinação do tratamento psicológico, juntamente com tratamento tradicional, deva ser recomendado para os indivíduos com LPB. Entretanto, não foi observado um aumento do fluxo salivar nos indivíduos com a doença e um aumento dos níveis de α -AS foi constatado nos 30 minutos após acordar, com declínio mais acentuado de α -AS nos últimos tempos de coleta, sendo também encontrada correlação negativa entre T3-T2 e o escore da escala de estresse.

Os resultados deste estudo fornecem uma contribuição quanto aos caminhos pelos quais o estresse pode ser detectado através do aumento dos níveis de α -AS em indivíduos com LPB, um promissor biomarcador, apontando para a necessidade de novos estudos longitudinais envolvendo o tema.

REFERÊNCIAS

- Adamo D et al (2015). Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. (Report). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v: 29, 291-297.
- Allen CM et al (1986). Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, v: 61, 44-46.
- Alves MG et al (2014). Emotional assessment of patients with oral lichen planus. *International Journal of Dermatology*, v: 54, 29-32..
- Artino M et al (1998). Diurnal behaviour of some salivary parameters in patients with diabetes mellitus (protein concentration, amylase activity, density). *I. Rom. J. Physiol* v:35, 79-84.
- Barbosa NG et al (2014). Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. *International Journal of Dermatology*, v: 54, 1-6.
- Bardow A et al (2003). Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries. *Caries Research* v: 37, 232-236.

Beck A T, Steer RA (1990). Manual for the Beck Anxiety Inventory. San Antonio, TX: *Psychological Corporation*.

Beck AT et al (1996). BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. *Psychological Corporation*, v: 10, 34-37.

Beltzer EK et al. (2010) Salivary flow and alpha-amylase: Collection technique, duration, and oral fluid type. *Physiology & Behavior*, v: 101, 289–296.

Bosch JA et al (2011). Alpha-amylase as a reliable and convenient measure of sympathetic activity: don't start salivating just yet! *Psychoneuroendocrinology* v: 36, 449-453.

Budimir V et al (2014). Oral lichen planus – retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* , v:19, 255-60.

Čanković , M, .; Bokor-bratic ć. M, .; Novović, Z (2015). Stressful Life Events and Personality Traits in Patients with oral lichen planus. *Acta dermatovenerologica Croatica*, v.: 23, n. 4, p. 270-276.

Carbone M et al (2009). Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Diseases* v: 15, 235-243.

Chaudhary S (2004). Psychosocial stressors in oral lichen planus. *Australian Dental Journal*, v.: 49, n. 4, p. 192-195.

Cooper RA (1984). Note on the biologic concept of race and its application in epidemiologic research. *Am. Heart J.*, v: 108, 715-22.

Costanzo LS (2007). Fisiologia. *Rio de Janeiro: Elsevier*, 2007, v: 3.

Dalstra J et al (2005). Socioeconomic differences in the prevalence of common chronic diseases an overview of eight. *Int. J. Epidemiology*, v: 34, 316-26.

Dorta RG, Souza JB, Oliveira DT (2001). Gingival Erosive Lichen Planus: Case Report. *Braz Dent J*, v: 12, 63-66.

Fenoll AB et al. (2010). Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain, v:45, 54-56.

Gandara B et al (1987). Sialochemistry of whole, parotid, and labial minor gland saliva in patients with oral lichen planus. *J Dent Res* v: 66, 1619-22.

Garcia-pola, V. M. J, .; Huerta (2001) . Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology*, v.: 203, n. 4, p. 303-307, 2001.

Gavic, L. et al (2014). The role of anxiety, depression and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v: 43, 410-417.

Ghiciuc CM, Cozma-Dima CL et al (2011). Awakening responses and diurnal fluctuations of salivary cortisol, DHEA-S and alpha-amylase in healthy male subjects. *Neuroendocrinology Letters* v: 32, 475-80.

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

Gotoh S, Watanabe Y, Fujibayashi T (2005). Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, St. Louis, v: 99, 299-302.

Groza P, Zamfir V, Lungu D (1971). Postoperative salivary amylase changes in children. *Rev Roum Physiol* v: 8, 307–12.

Haririan H et al (2012). Salivary and Serum Chromogranin A and a-Amylase in Periodontal Health and Disease. *J. Periodontol* v: 83, 1314-21.

Hirota SK et al (2013). Psychological profile (anxiety and depression) in patients with oral lichen planus: a controlled study. *Minerva Stomatologia*, v: 62, 51-56.

Hirota SK et al (2013) Psychological profile (anxiety and depression) in patients with oral lichen planus: a controlled study. *Minerva Stomatologia*, v: 62, 51-56.

Humphris G, Field EA (1992). Psychological factors in oral lichen planus. *British Dental Journal*, v: 173, 331.

Ivanovski K, et al (2005). Psychological profile in oral lichen planus. *Journal of clinical periodontology*, v: 32, 1034–1040.

Jathanna RV et al (2011). 476 stress and Serum Cortisol Levels in Oral Lichen Planus – A South Indian Study. *Asian Journal of Psychiatry*, v:4, 580.

Jung JY et al (2015). 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 (Baltimore)* v: 94, p. 1184.

Jutta M, Wolf EN, Edith C (2008). Chronic stress, salivary cortisol, and a-amylase in children with asthma and healthy children. *Biological Psychology* v: 78, 20–28.

Kalkur C, Sattur , AP, Guttal KS (2015). Role of depression, anxiety and stress in Patients with oral lichen planus A Pilot Study. *Indian journal of dermatology*, v: 60, 445-449.

Keller B, Silva AMB, Coelho RW (2013). Associação entre pressão arterial e estresse percebido em motoristas de ônibus. *J Health Sci Inst.*, v: 31, 75-78.

Li TL, Gleeson M (2004). The effect of single and repeated bouts of prolonged cycling and circadian variation on saliva flow rate, immunoglobulin A and alpha-amylase responses. *Journal of Sports Science* v: 22, 1015–1024.

Lopez-Jornet P et al (2016). Oral lichen planus: salivary biomarkers cortisol, immunoglobulin A, adiponectin. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v: 45, 211-217.

Lundqvist EN et al (2006). Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v.: 20, 661-666.

Lundqvist , E. N. et al (2006). Psychological health in patients with genital and oral erosive lichen planus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v.: 20, 661-666.

Macleod RI (1992). Psychological factors in oral lichen planus. *British Dental Journal*, v: 1,173-88.

Mccartan BE (1995). Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, v: .24, 273-5.

Mccartan BEE, Healy CM (2008). The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med*, v.: 37,447–53.

Mehdipour M et al (2014). Evaluation of the serum zinc level in erosive and non-erosive oral lichen planus. *J Dent (Shiraz)*, v: 15, 52-56.

Melchior M et al (2006) Lifelong socioeconomic trajectory and premature mortality (35-65 years) in France: findings from the GAZEL Cohort Study. *J. Epidemiol. Community Health*, v: 60, 937-44.

Mollaoglu N (2000). Oral lichen planus: a review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v: 38, 370-377.

Motaleb Nejad M et al (2014). Evaluation of Mental Health and Oral Health Related Quality of Life in Patients with lichen planus oral. *Journal of Research in Dental Sciences*, v: 10, 252-259.

Nadendla LKK et al (2014). Association of salivary cortisol and anxiety levels in lichen planus patients. *Journal of clinical and diagnostic research*, v. 8, 01-03.

Nater UM et al (2005). Human salivary alpha amylase reactivity in a psychosocial paradigm. *International Journal of Psychophysiology*, v: 55, 333-342.

Nater UM et al (2007). Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, v: 32, 392-401.

Nater UM, Rohleder N (2009). Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinol* , v: 34, 486-496.

Nater UM, Skoluda N, Strahler J (2013). Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Curr Opin Psychiatry*, v: 26, 440-445.

Nosratzahi , T . et al (2014). The Evaluation of Psychological Factor and Salivary Cortisol and IgA Levels in. *Journal of Research in Medical Sciences*, v: 16, 31-34.

Pippi ,R R. et al (2014). Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary α -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, v: 28, 147-154.

Pippi R et al (2016). Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review. *Oral Diseases*, v: 22, 226-234.

Pourshahidi S et al (2011). Evaluation of the Relationship between Oral Lichen planus and stress. *Journal of Dentistry*, v: 12, 43-47.

Queiroz CS et al (2002). Relationship between stressful situations, salivary flow rate and oral volatile sulfur-containing compounds. *European Journal of Oral Science* v: 110, 337–340.

Raga MC (2003). Estudio clinico y de laboratorio de 79 pacientes con liquen plano oral. *Arch Odontoestomato*, v: 19, 231-239.

Ranton PJ, Meurman JH (2000). Correlations between total protein, lysozyme, immunoglobulins, amylase, and albumin in stimulated whole saliva during daytime. *Acta Odontol Scand*. v: 58, 160 –165.

Rodstrom PO et al (2001). Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v: 30, 257-63.

Rohleder N et al (2004). Psychosocial stress-induced activation of salivary alphaamylase: an indicator of sympathetic activity? *Ann. NYAcad. Sci.* v: 1032, 258—263.

Rohlerder Rohlerder N et al (2006).The psychosocial stress-induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate.*Psychophysiology* v: 43, 645–652.

Rohleder N, Nater UM (2009). Determinants of salivary a-amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*. v: 34, 469—485.

Sandhu, S. et al (2014). Oral lichen planus and stress: An appraisal. *Contemporary Clinical Dentistry*, v: . 5, 352.

Seals DR, Dinunno FA (2004). Collateral damage: cardiovascular consequences of chronic sympathetic activation with human aging. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* v: 287, 1895–1905.

Shah B et al (2009). Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. *Indian Journal of dental research*, v: 20, 288-292,

Soares et al (2011). Condições Bucais em Pacientes com Líquen Plano Oral. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa*, v: 11, 507-10.

Soares MSM, Lima JMC, Pereira SCC (2008). Avaliação do fluxo salivar, xerostomia e condição psicológica em mulheres com Síndrome da Ardência Bucal. *Revista de Odontologia da UNESP*, v: 37, 315-319.

Soto Araya , M Alcayaga G, Esguep A (2004). Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de Liquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, v: 9,1-7.

Sousa FACG, Paradella , TC (2009). Malignant potential of oral lichen planus: a meta-analysis. *Revista Odonto Ciência*, v: 24, 194-97.

Suresh K V . et al (2015). Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based observational study from south India. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, v: 7, 95-99.

Suresh KV et al (2014). Psychosocial characteristics of oromucosal diseases in psychiatric patients: observational study from Indian dental college. *North American journal of medical sciences*, v: 6, 570-574.

Valter K et al (2013). The influence of psychological state on oral lichen planus. *Acta Clinica Croatica*, v: 52, 145-149.

Van der meij EH, Van der waal I (2003). Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, v: 32, 507-12.

Van Stegeren AH, Wolf OT, Kind TM (2008). Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: impact of sex. *Int J Psychophysiol* v: 69, 33–40.

Vigil GM et al (2010). Sex differences in salivary cortisol, alpha-amylase, and psychological functioning following Hurricane Katrina, *Child Dev*, v: 81, 1228-40.

Wang J et al (2015). Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review., *Free Radical Biology and Medicine*, v: 85, 95–104.

WANG J. et al (2016). MmiR-125b inhibits keratinocyte proliferation and promotes keratinocyte apoptosis in oral lichen planus by targeting MMP-2 expression through PI3 K/Akt/mTOR pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v: 80, 373-380.

Wolf JM, Nicholls E, Chen E (2008). Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol*, v: 78, 20-28.

Wolf JM, Nicholls E, Chen E (2008). Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol*, v: 78, 20-28.

Wu X et al (2011). Study of association between oral lichen planus and depression in female patient. *Journal of stomatology Occlusion Medicine*, v: 20, 548-55.

Yamaguchi M, Deguchi M, Miyazaki Y (2006). The effects of exercise in forest and urban environments on sympathetic nervous activity of normal young adults. *J Int Med Res* v: 34,152 – 159.

Yorbik O et al (2016). Salivary alpha amylase levels in youths with anxiety disorders. *Psychiatry Research*, v: 235,148-153.

Young EA, Abelson J, Lightman SL (2004). Cortisol pulsatility and its role in stress regulation and health. *Front Neuroendocrinol* v: 25, 69–76.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos e a metodologia empregada pode-se concluir que houve associação/correlação significativa entre os fatores psicológicos avaliados nos indivíduos com líquen plano bucal, embora o fluxo salivar não tenha apresentado diferença significativa, a diferença entre as medianas de α -AS mostrou-se significativa no segundo tempo de coleta, na diferença entre o terceiro e o segundo tempo de coleta(T3-T2), sendo encontrada correlação negativa significativa entre T3-T2 e o escore de estresse.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ACAY, R. R. et al. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. **Oral Oncol.** v. 42, p. 475-480, 2006.
- ADAM, E. et al. Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 6, p. 921-931, 2010.
- ADAMO, D. et al. Sleep disturbances, anxiety and depression in patients with oral lichen planus: a case-control study. (Report). **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 2, p. 291-297, 2015.
- ADAMO, D. et al. Stomatodynia in oral lichen planus: a case series data analysis of 28 patients. **Annali di Stomatologia**, v. 5, n. 2, p. 5, 2014
- ALAIZARI, N. A. et al. Hepatitis c virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. **Aust Dent J.** 2015.
- ALLWOOD, M.A. et al. Direct and moderating links of salivary alpha-amylase and cortisol stress-reactivity to youth behavioral and emotional adjustment. **Biological Psychology**, v. 21, n. 6, p. 45-55, 2011.
- ALANO, M. G.; SILVA, A.D.; KIJNER, M. Líquen plano - relato de um caso clínico. Con-versas interdisciplinares. **Revista de Divulgação Científica ULBRA/Torres**, v. 1, n.1, p. 13-17, 2002.
- ALDRIGHI, J. M. et al. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n.1, p. 51-53, 2005.
- 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.
- ALLEN, C. M. et al. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. **Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, p. 61: 44–46, 1986.
- ALMEIDA, A. P. G.; BASTOS, A. C. M. P. Fisiologia do estresse. **Saúde & Ambiente em revista, Duque de Caxias**, v. 2, n. 1, p. 127–134, 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.
- AMENA´BAR J. M. et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: a case–control study. **Oral Radiol Endod**, v. 105, n. 4, p. 460-5, 2008.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th. edition (DSM-IV). **American Psychiatric Press**. 1994.

ANDREASEN, J. O. Oral lichen planus: A clinical evaluation of 115 cases. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v. 25, p. 31–42, 1968.

ARLT, W.; STEWART, P. M. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 34, n. 2, p. 293-313, 2005.

ARRUDA, A. C. et al. Justificativas e motivações do consumo e não consumo de café. **Ciênc. Tecnol. Aliment**, v. 29, n. 4, p. 754-763, 2009.

ARTICO, G. et al. Reação liquenoide à carbamazepina em mucosa bucal - Relato de caso . **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 1, p. 152-155, 2011.

ASSIS, E. et al. Regionalização e novos rumos para o SUS: A experiência de um colegiado regional. **Saude e Sociedade**, v. 18, n. SUPPL.1, p. 17–21, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Diagnóstico e Tratamento dos Transtornos de Ansiedade, **Projeto Diretrizes**, p. 2-11, 2001.

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. **Artes Médicas**, v. 4, 2002.

AZAGBA, S.; LANGILLE, D.; ASBRIDGE, M. An emerging adolescent health risk: caffeinated energy drink consumption patterns among high school students. **Prev. Med**, v. 62, p. 54-59, 2014.

BALLONE, G.J. Transtorno de Ansiedade de Separação na Infância, 2005.

BARBOSA, N. G. et al. Factors associated with clinical characteristics and symptoms in a case series of oral lichen planus. **International journal of dermatology**, v. 54, n. 1, p. 1-6, 2015.

BARLOW, D. H. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. **New York: the Guilford Press**, v.2, 2002.

BARNES, L.; EVESON, J. W. Reic pathology and genetic. World Health Organization classification of tumors. **LARC press**, p. 430, 2005.

BARROS NETO, T. L. A Atividade física e seu efeito ansiolítico. **Âmbito Medicina Desportiva**, v. 24, n. 3, p. 2-14, 1996.

BARROSO, K. M. A. et al. Associação entre líquen plano bucal e infecção pelo vírus da VHC. **Rev. Odonto**, v. 18, n. 35, p. 117–127, 2010.

BASCONES, C. et al. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. **Clin Exp Dermatol**. v. 32, p. 556-563, 2007.

BAUER, M. . Estresse – Como ele abala as defesas do organismo? **Ciência Hoje**, v. 30, n. 179, p. 20–25, 2002.

BECK, A.T. et al. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. **Psychological Corporation**, 1996.

BELAR, C. D.; DEARDORFF, W. W. Clinical Health Psychology Assessment. In: BELAR, C. D.; DEARDORFF, W. W. Clinical Health Psychology in Medical Settings: a practitioner's guidebook. **APA: Washington**, 1995.

BELTZER E. K. et al. Salivary flow and alpha-amylase: Collection technique, duration, and oral fluid type. **Physiology & Behavior**, v. 101, p. 289–296, 2010.

BERNSTEIN, G. A.; BORCHARDT, C. M.; PERWIEN, A. R. Anxiety disorders in children and adolescents: a review of the past 10 years. **Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry**, v. 35, p.:1110-1119, 1996.

BERNSTEIN, G. A.; SHAW, K. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders., v. 36, 1997.

BERNSTEIN, G.A. et al. Caffeine effects on learning, performance, and anxiety in normal school-age children. **Journal of the american academy of child and adolescent psychiatry**, v. 33, p. 407-415, 1994.

BESEDOVSKY, L. U.; PISANTI, S. Oral lichen planus according to the modern medical model. **Journal of Oral Medicine**, v. 39, p. 224–226, 1984.

BOSCH , J. A. et al. Acute stress evokes selective mobilization of T cells that differ in chemokine receptor expression: a potential pathway linking immunologic reactivity to cardiovascular disease. **Brain, behavior, and immunity**, v. 17, n. 4, p. 251-9, 2003.

BOSCOLO P, et al. Environmental and occupational stress and autoimmunity. **Autoimmun Rev**, v. 7, n. 4, p.340–3, 2008.

BOYD, A. S.; NELDNER, K. H. Lichen planus. **Journal of the American Academy of dermatology** v.;25, p. 593-619, 1991.

BRAITHWAITE, E. C. et al. Symptoms of prenatal depression are associated with raised salivary alpha-amylase levels. **Psychoneuroendocrinology**, v. 60, p. 163-172, 2015.

BRANTLEY, P.J.; THOMASON, B. T. Stress and stress management. In: Goreczny, A.J. (Ed.). Handbook of Health and Rehabilitation Psychology. **New York, Plenum Press**, 1995.

BROWN, G. A review of suicide assessment measures for intervention research with adults and older adults. **National Institute of Mental Health**, 2001.

BUSS, P. M.; PELLEGRINI FILHO, A. A saúde e seus determinantes sociais. **Physis**, v. 17, n. 1, p. 77-93, 2007.

CAMPOS, J. F.; DAVID, H. M. S. Análise de cortisol salivar como biomarcador de estresse ocupacional em trabalhadores de enfermagem. **Revista enfermagem UERJ**, v. 22, n. 4, p. 447-453, 2014.

ČANKOVIĆ, M.; BOKOR-BRATIĆ. M.; NOVOVIĆ, Z. Stressful Life Events and Personality Traits in Patients with oral lichen planus. **Acta dermatovenerologica Croatica**, v. 23, n. 4, p. 270-276, 2015.

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

CAPITÃO, G. et al. A importância da avaliação psicológica na saúde. **Avaliação Psicológica**. v.4, n.1, p. 74-75, 2005.

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

CASTILLO, A. R. et al. Transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 2, p. 20-23, 2000.

CHAINANI-WU, N.; SILVERMAN S. J. R.; LOZADA-NUR, F.; MAYER, P.; WATSON J. J. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. **Journal of the American Dental Association**, v. 132, n. 7, p. 901-909, 2001.

CHATTERTON, R.T. et al. Salivary alpha amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. **Clinical Physiology and Functional Imaging's**, v. 16, p. 433-448, 1996.

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

CHAUDHARY S. Psychosocial stressors in oral lichen planus. **Australian Dental Journal** v. 49, n. 4, p. 192-5, 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.; WILLIAMSON, G. Perceived stress in a probability sample of the United States. **The social psychology of health: Claremont Symposium on applied social psychology**. Newbury Park, 1988.

COHEN, S. et al. A global measure of perceived stress. **Journal of health and social behavior**, v. 24, n. 4, p.385-96, 1983.

COLLET, E.; DALAC, S.; BRICHON, P. The association of lichen planus and primary Gougerot-Sjogren syndrome. **Ann Dermatol Venereol**, v. 116, p. 483-6, 1989.

CONCEIÇÃO, J. C. R. et al. Relação das características sociodemográficas com o estresse percebido em idosos praticantes de exercícios físicos. **RBCEH**, Passo Fundo, v. 9, n. 1, p. 89-97, 2012.

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.

COSTA-E-SILVA, V. L.; KOIFMAN, S. Smoking in Latin America: a major public health problem. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 2, p. 99-108, 1998.

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

COURTINE, J. J. Os Stakhanovistas do narcisismo: Body-building e puritanismo ostentatório na cultura americana. In: **Políticas do Corpo** (D. B. Sant'Anna, org.), p. 39-48, 1995.

CRUZ, M. C. F. N. et al. Condições bucais relacionadas ao estresse: uma revisão dos achados bucais. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, v. 12, n.1, p. 4-7, 2008.

CUNHA, J. A. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: **Casa do Psicólogo**, 2001.

DAIAN, M. R. et al. ESTRESSE EM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS. **Arquivos Brasileiros de Cirurgiões Dentistas**, v. 25, n. 2, p. 118–124, 2012.

DANIELLI, J.; VILANOVA, L. S. R.; PEDROSO, L.; SILVA, M. A. G. Protocolo de Atendimento e acompanhamento do paciente com Líquen Plano Oral (LPO). **Rev. Odontológica Brasileira Central**, v. 19, n. 50, p. 233-38, 2010.

DANGORE-KHASBAGE, S. et al. Prevalence of oral mucosal disorders in institutionalized and non-institutionalized psychiatric patients: a study from AVBR Hospital in central India. **Journal of Oral Science**, v. 54, p. 85-91, 2012.

DAWES, C. Considerations in the development of diagnostic tests on saliva. **Acad Sci**, v. 20, p. 665-269, 1993.

DE VELD, D. M. J.; RIKSEN-WALRAVEN, J. M.; DE WEERTH, C. The relation between emotion regulation strategies and physiological stress responses in middle childhood. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 8, p. 1309–19, ago. 2012.

DELAVARIAN, 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.

DORIA, A. et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**, v. 47, n. 2, p. 202-9, 2002.

DORREGO, M. V. et al. Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 31, n. 7, p. 410-4, 2002.

DORTA, Regina Garcia. Conduta médica em pacientes com líquen plano cutâneo e bucal Medical. **Rev. FOB**, v.8, n. 3/4, p.23-28, 2000.

DRATCU, L.; RIBEIRO, L.C.; CALIL, H.M. Escalas de avaliação de depressão e sua utilidade clínica: Hamilton, Montgomery-Asberg e Visual Análoga do Humor. **Revista da Associação Brasileira de Psiquiatria**, v. 7, p. 59-65, 1985.

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 Diseases**, v. 11, p. 338-49, 2005.

EISEN, D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. **J Am Acad Dermatol**, v. 46, n. 2, p. 207-14, 2002.

EISENBERG E. Oral lichen planus : a benign lesion. **J Oral Maxillo fac Surg**, v. 58, p. 1278-1285, 2000.

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.

FAVASSA, C. T. A.; ARMILIATO, E.; KALININ, I. N. Aspectos Fisiológicos e Psicológicos do Estresse. **Revista de Psicologia da UnC**, v. 2, n. 2, p. 84-92, 2005.

FERNANDES, C. S. et al. Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 108, n. 4, p. 537-43, 2009.

FERRE, S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. **J Neurochem**, v 105, p. 1067-1079, 2008.

FRAGA, Humberto Fernandes; et al.. A importância do diagnóstico do líquen plano bucal. **Rev. Journal Health Science Institute**. v. 29, n. 1, p. 27-30, 2011.

FOULADI, D.B. et al. Industrial noise exposure and salivary cortisol in blue collar industrial workers. **Noise Health**, v. 14, p. 184-189, 2012.

GAMITO, N. M. G.; GARCÍA, S. L.; DÍAZ, R. M. Líquen Plano Oral. www.jano.es, p.63-66. 2010.

GANDOLFO, S.; RICHIARDI, L.; CARROZZO, M. et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. **Oral Oncol**, v. 40, 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.

GARETH, R.; SMITH, A. P. Breakfast and Energy Drink Consumption in Secondary School Children: Breakfast Omission, in Isolation or in Combination with Frequent Energy Drink Use, is Associated with Stress, Anxiety, and Depression Cross-Sectionally, but not at 6-Month Follow-Up. **Frontiers in Psychology**, v. 7, p. , 2016.

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 of Oral Pathology & Medicine**, v. 43, n. 6, p. 410-417, 2014.

GEIB, L. T. C. Determinantes sociais da saúde do idoso. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 1, p. 123-133, 2012.

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

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

GIUNTINI, P.B. Avaliação do estado de ansiedade em pacientes submetidos a cirurgias eletivas sob regime ambulatorial ou sob regime de internação. [Tese de Doutorado]. **Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP**, p. 96, 2006.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. et al. Validação da versão brasileira em português do Inventário de Depressão de Beck-II numa amostra da comunidade. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.34, n.4, p.389-394, 2012.

GOODYER, I. et al. P olymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5- TTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. **British Journal of Psychiatry**. p. 365-371, 2010.

GOODYER, I.M. et al. Adrenal secretion during major depression in 8- to-16 years-olds, I. Altered diurnal rhythms in salivary cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) at presentation. **Psychol Med**, v. 26, n. 2, p. 245-56,1996.

GORENSTEIN, C. et al. Manual do Inventário de depressão de Beck - BDI-II..São Paulo: **Editora Casa do Psicólogo**, 2011.

GORSKY, M, et al. Smoking habits among patients diagnosed with oral lichen planus. **Tobacco Induced Diseases**. v. 2, n. 2, p. 103-8, 2004.

GRANGER, D.A. et al. Integrating the measurement of salivary alpha-amylase into studies of child health, development, and social relationships. **J Pers Soc Relationships, Special Issue: Physiology and Human Relationships**, v. 23, p. 267-290, 2006.

GRANT, B. F. et al. Prevalence, correlates, comorbidity, and comparative disability and DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Psychological Medicine**, v. 35, p. 1747 – 1759, 2005.

GRIFFITHS, R. R. et al. Low-dose caffeine physical dependence in humans. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 255, p. 1123-1132, 1990.

GUEDES, Rebeca Nunes. et al. A violência de gênero e o processo saúde-doença das mulheres **Esc Anna Nery Rev Enferm**, v. 13, n. 3, p. 625-31, 2009.

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.

GUNJA, N. BROWN, J. A. Energy drinks: health risks and toxicity. **Med J Aust**, v; 196, p. 46-49, 2012.

HALLIGAN, S.; HERBERT, J.; et al. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. **Biological Psychiatry**, v. 62, p. 40-46, 2007.

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.

HARIRIAN, H. et al. Salivary and serum chromogranin A and α -amylase in periodontal health and disease. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 10, p.1314-1321, 2012.

HARRIS, T.; BORSANYI, S.; et al. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. **British Journal of Psychiatry**, v. 117, p. 505-510, 2000.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C. Farmacologia ilustrada. **Porto alegre: ArtMed**, v. 2, 1998.

HASHEMY, S. et al. Oxidative stress factors and C-reactive protein in patients with oral lichen planus before and 2 weeks after treatment. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 1, p. 35-40, 2016.

- 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.
- HERBERT, J. et al. Adrenal secretion and major depression in 8-to- 16 years-olds, II. Influence of co-morbidity at presentation. **Psychol Med**, v. 26, n. 2, p. 257-63, 1996.
- HEWITT, P. L. et al. The perceived stress scale: factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. **J Psychopathol Behav Assess**, v. 14, n. 2, p. 247-57, 1992.
- 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.
- HIRSHFELD, D. R. et al. The neurobiology of childhood anxiety disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS, editors. Neurobiology of mental illness. **New York: Oxford University Press**; p. 823-38, 1999.
- HOFMEISTER, E. H. et al. Over-the-counter stimulant, depressant, and nootropic use by veterinary students. **J. Vet. Med. Educ**, v. 37, p. 403-416, 2010.
- HOLSBOER, F.; BARDEN, N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. **Endocr Rev**, v. 17, n. 20, p. 187-205, 1996.
- HUBER, M.A. Oral lichen planus. **Quintessence Int**, v. 35, n. 9, p. 731-735, 2004.
- HULIMAVU, S. R. et al. No evidence for Helicobacter pylori in oral lichen planus. **Journal of oral pathology & medicine**, v. 43, p. 8, p. 576-578, 2014.
- HUMPHRIS, G.; FIELD, E. A. Psychological factors in oral lichen planus. **British Dental Journal**, v. 173, p. 331, 1992.
- INKI, P.; JALKANEN, M. The role of syndecan-1 in malignancies. **Ann Med**. v. 28, n.1, p. 63, 1996.
- IRANI, S. et al. Detection of Helicobacter pylori in Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Reaction. **Avicenna Journal of Dental Research**, v. 6, n. 2, p. 213-232, 2014.
- ISMAIL, S. B.; KUMAR, S. K. S.; ZAIN, R. B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. **J Oral Sci**, v. 49, p. 89-106, 2007.
- ISSA, M.C.A. et al.. Líquen plano e VHC. **An Bras Dermatol**. v. 75, p. 459-63, 1999.
- ISSA, Y. et al. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. **British Dental Journal** , v. 198, p. 361-366, 2005.
- IVANOVSKI, K, et al. Psychological profile in oral lichen planus. **J Clin Periodontol**, v.32: p.1034–1040, 2005.

IVANOVSKI, K, et al. Psychological profile in oral lichen planus. **Journal of clinical periodontology**, v.32: p.1034–1040, 2005.

JATHANNA, R. V. et al. 476 stress and Serum Cortisol Levels in Oral Lichen Planus – A South Indian Study. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 4, p. 580, 2011.

JULIANO, L.M.; GRIFFITHS, R. R. A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. **Psychopharmacology**, v. 176, p. 1-29, 2004.

JUNG, J. Y. et al. 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 (Baltimore)**. v. 94, n. 30, p. 1184, 2015.

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.

KARATSAIDES A, et al. Survival signaling in keratinocytes of erythematous oral lichen planus. **J Oral Pathol Med**. v. 36, p. 215-222, 2007.

KARATSAIDES A. et al. Erythematous and reticular forms of oral lichen planus and oral lichenoid reactions differ in pathological features related to disease activity. **J Oral Pathol Med** , v. 32, n. 5, p. 275-81, 2003.

KARATSAIDES, A. et al. Identity of TUNEL-positive cells in the oral bucal epithelium of normal mucosa and lichen lesions. **J Oral Pathol Med**, v. 33, p. 264–268, 2004.

KAREL, M. J. The Assessment of Values in Medical Decision Making. **Journal of Aging Studies**, v. 14, n. 4, p.403-423, 2000.

KARKOW, F. J. et al. Lichen planus patients and stressful events. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 22, n. 4, p. 437-41, 2008.

KASTELAN, M. et al. The role of perforin-mediated apoptosis in lichen planus lesion. **Arch Dermatol Res**, v. 296, p. 226-230, 2004.

KAZANOWSKA-DYGDALA, M.; DUS, I.; RADWAN-OCZKO, M. The presence of *Helicobacter pylori* in oral cavities of patients with leukoplakia and oral lichen planus, **Journal of Applied Oral Science**, v. 24, n.1, p. 18-23, 2016.

KELLER, B. Estudo comparativo dos níveis de cortisol salivar e estresse em atletas de luta olímpica de alto rendimento [dissertação de mestrado]. **Curitiba: Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal do Paraná**; 2006.

KELLER, B.; SILVA, A. M. B.; COELHO, R. W. Associação entre pressão arterial e estresse percebido em motoristas de ônibus. **J Health Sci Inst.** V. 31, n.1, p.75-8, 2013.

KESSLE, R. R. C. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Arch Gen Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 617-627, 2005.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**. V. 51, N. 1, P. 8-19, 1994.

KHAN, A.; FARAH, C. S.; SAVAGE, N. W.; WALSH, L. J.; HARBROW, D. J.; SUGERMAN, P.B. Th1 Cytokines in oral lichen planus. **J. Oral Pathol. and Med.**, v. 32, p. 77-83, 2003.

KREHER, D.A.; POWERS, S.I.; GRANGER, D.A. The relationship between cortisol, salivary alpha-amylase, and cognitive bias in young women. **Behav Neurosci.** v. 126, n. 1, p. 157-166, 2012.

KINRYS, GUSTAVO; WYGANT, LISA E. Transtornos de ansiedade em mulheres: gênero influencia o tratamento? **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. 2, p. 43-50, 2005.

KIVLIGHAN, K.T.; GRANGER, D.A. Salivary alpha-amylase response to competition: relation to gender, previous experiences, and attitudes. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, p. 703-714, 2006.

KOLDE, G. et al. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. **Br J Dermatol**, v. 148, n. 2, p. 374-6, 2003.

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

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

KUROSH, M. H. et al. Relationships of Personality Factors to Perceived Stress, Depression and Oral Lichen Planus Severity. **International Journal of Behavioral Medicine**, v. 20, n. 2, p. 286-292, 2013.

LA ROSA, J. Anxiety, sex, socioeconomic status, and birth order. **Psicol. reflex. crit.** v. 11, n. 1, p. 59-70, 1998.

LANFRANCHI-TIZEIRA, H. E. et al. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. **Medicina Oral**, v. 8, p. 2-9, 2003.

LAURITANO, D. et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. **Head & Face Medicine**, v. 12, p. 18-24, 2016.

LAZARUS, R. S. Stress and Emotion: A New Synthesis. **Springer, New York**, 1999.

LAZARUS, R.S.; FOLKMAN, S. Stress, Appraisal, and Coping. Springer, New York. 1984.

LEE, S. H. et al. Comparison of starch hydrolysis activity and thermal stability of two *Bacillus licheniformis* alpha-amylases and insights into engineering alpha-amylase variants active under acidic conditions. **J. Biochem**, v. 139, n. 6, p. 997- 1005, 2006.

LERESCHE, L.; DWORKIN, S. F. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. **Periodontol**, v. 30, p.91–103, 2002.

LIPP, M. O stress no Brasil: Pesquisas avançadas. **Campinas: Papirus**, 2004.

LIU, W. et al. IFN- Gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: a study in an ethnic chinese population. **Inflammation**, v. 32, n. 3, p. 176–81, 2009.

LO MUZIO, L. et al. Possible link between Hashimoto's thyroiditis and oral lichen planus: a novel association found. **Clin Oral Investig**, v. 17, n. 1, p. 333-336, 2013.

LODI, G. et al. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 100, n. 2, p.164-78, 2005.

LOPEZ-JORNET, P. et al. Oral lichen planus: salival biomarkers cortisol, immunoglobulin A , adiponectin. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 45, n. 3, p. 211-217, 2016.

LORO, L. L. et al. Apoptosis in normal and disease oral tissues. **Oral Diseases**, v. 11, p. 274-287, 2005.

LOZADA-NUR, F. et al. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. **J Am Dent Assoc**, v. 132, p. 901–9, 2001.

LOUREIRO, C. C. S.; ADDE, C. A.; PEREZ, F. E. G.; PENHA, S. S. Efeitos adversos de medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 70, n. 1, p.106-11, 2004

LUFT, Caroline Di Bernardi; et al. Alexandro AndradeVersão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. **Rev. Saúde Pública**, v.41, n.4, 2007.

LUKAC, J. et al. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. **Croat Med J**, v. 47, n. 1, p. 3-8, 2006.

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

MACLEOD, R. I. Psychological factors in oral lichen planus. **British Dental Journal** p.173-88,1992.

MANAL, M.; HALA, E. et al. Original Contributions 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**, p. 153–161, 2010.

MANOLACHE, L.; SECELEANU-PETRESCU, D.; BENEA, V. Lichen planus patients and stressful events. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 22, . 4, p. 437-41, 2008.

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

MATTSSON, U.; JONTELL, M.; HOLMSTRUP, P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? **Egypt Crit Rev Oral Biol Med**, v. 13, p. 390-6, 2002.

MAZARELLA, N. et al. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. Reticular forms. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 20, p. 953-957, 2006.

MCCARTAN, B. E. Psychological factors associated with oral lichen planus. **J Oral Pathol Med**, v.24, n. 6, p. 273-5, 1995.

MCCARTAN, B.E.; HEALY C.M. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. **J Oral Pathol Med**, v. 37, n. 8, p.447–53, 2008.

MEHDIPOUR, M. et al. The Relationship between Anger Expression and Its Indices and oral lichen planus. **Chonnam medical journal**, v. 52, n. 2, p. 112-116, 2016.

MICHAEI, A. et al. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. **Biol Psychiatry**, v. 48, n. 10, p.989-95, 2000.

MIGNOGNA, M. D. et al. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 10, p. 102, 2005.

MIGNOGNA, M. D.; FEDELE, S.; RUSSO, L.; Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. **Oral Oncol**, v. 42, p. 819-24, 2006.

MILLER, T. N.; GIBBERD, D. B. Myasthenia gravis, ulcerative colitis and lichen planus. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 64, n. 8, p. 807-808, 1971.

MIMURA C.; GRIFFITHS P. A Japanese version of the perceived stress scale: translation and preliminary test. **Int J Nurs Stud**. v. 41, n. 4, p.79-85, 2004.

MIZE, J.; LISONBEE, J.; GRANGER, D. Stress in child care: cortisol and alpha-amylase may reflect different components of the stress response. **Presented at the**

Biennial Meeting of Society for Research in Child Development. Atlanta, GA, p. 25-34, 2005.

MOLLAOGLU, N. Oral lichen planus: a review. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 38, n. 4, p. 370-7, 2000.

MONTI, L. M. et al. Avaliação da condição psicológica e de saúde de pacientes portadores de Líquen Plano. **Revista Odontológica de Araçatuba**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 123-128. 2006.

MORRISON, L.; KRATOCHVIL, F.J.; GORMAN, A. An open trial of topical tacrolimus for erosive oral lichen planus. **J Am Acad Dermatol**, v. 47, n. 4, p. 617-20, 2002.

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.

MOTALEB NEJAD, M. et al. Evaluation of Mental Health and Oral Health Related Quality of Life in Patients with lichen planus oral. **Journal of Research in Dental Sciences**, v. 10, n. 4, p. 252-259, 2014.

NADENDLA, L. K. et al. Association of salivary cortisol and anxiety levels in lichen planus patients. **Journal of clinical and diagnostic research**, v. 8, n. 12, p. 01-03, 2014.

NATER, U.M.; ROHLEDER, N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. **Psychoneuroendocrinol**, v. 34, n. 4, p. 486-496, 2009.

NATER, U.M. et al. Human salivary alpha amylase reactivity in a psychosocial paradigm. **International Journal of Psychophysiology**, v. 55, p. 333-342, 2005.

NATER, U.M.; SKOLUDA, N.; STRAHLER, J. Biomarkers of stress in behavioural medicine. **Curr Opin Psychiatry**, v. 26, p. 440-445, 2013.

NAVAZESH, M. Methods for collecting saliva. **Ann N Y Acad Sci**, v. 20, p. 72-77, 1993.

NETO, R. A. A. et al. Líquen Plano e Reação liquenoide: uma discussão diagnóstica. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 42, p. 79, 2013.

NEVILLE, B.W. et al. Oral & Maxillofacial Pathology. Philadelphia. **Elsevier**, 2009.

NIEROP, A. et al. Prolonged salivary cortisol recovery in second-trimester pregnant women and attenuated salivary{alpha}-amylase responses to psychosocial stress in human pregnancy. **Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 91, p. 1329—1335, 2006.

NORONHA, A. P. P. Avaliação Psicológica Segundo Psicólogos: Uso e Problemas com Ênfase nos Testes. [Tese de Doutorado] **Pontifícia Universidade Católica de Campinas, São Paulo**, 1999.

NOSRATZEHI, T. et al. The Evaluation of Psychological Factor and Salivary Cortisol and IgA Levels in. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 16, n. 7, p. 31-34, 2014.

OBAYASHI, Konen. Salivary mental stress proteins. **Clínica Chimica Acta**, v. 425, p. 196-201, 2013.

PASQUALI, L. Psicometria. **Revista da Escola de Enfermagem USP**, v.43, p. 992-999, 2009.

PAYERAS, M. R. et al. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. **Archives of oral biology**, v. 58, p. 1057-1069, 2013.

PELUSO, M A. A. et al. Alterações psiquiátricas e uso de anabolizantes. **Archives of clinical psychiatry**, v. 27, n. 4, 229-236, 2000.

PEREIRA, M. E.; FARO, A. Medidas do estresse: uma revisão narrativa. **Psic., Saúde & Doenças**, v. 14, n. 1, p. 101–124, 2013.

PEREIRA, W. M. P. et al. Ansiedade no climatério: prevalência e fatores associados. **Revista brasileira de crescimento e desenvolvimento humano**, v.19, n.1, p. 89-97, 2009.

PETTIT M. L., DEBARR K. A. Perceived stress, energy drink consumption, and academic performance among college students. **Journal of American College Health**, v. 59, p. 335–341, 2011.

PINTO-NETO, A. M. et al. Procura de serviço médico por mulheres climatéricas brasileiras. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, p. 484-490, 2002.

PIPPI, R. et al. Diurnal trajectories of salivary cortisol, salivary α -amylase and psychological profiles in oral lichen planus patients. **Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents**, v. 28. n. 1, p. 147-154, 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.

POURSHAHIDI, S. et al. Evaluation of the Relationship between Oral Lichen planus and stress. **Journal of Dentistry**, v. 12, n. 1, p. 43-47, 2011.

PREDA, E. G. et al. Oral pathology of psychosomatic origin. Review of the literature. **Dental Cadmos**, v. 58, p. 58, 66–72, 1990.

PRUESSNER, J. C. et al. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 10, p. 1186-1190, 2003.

RASHKOVA, M. R.; RIBAGIN, L. S.; TONEVA, N. G. Correlation Between Salivary α -amylase and Stress-related Anxiety. **Folia Medica**, v. 54, n.2, p. 46-51, 2012.

RASI, Abbas. et al. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus. Rev. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 9, n. 10, p. 1186-90, 2010.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. Patologia bucal: correlações clínico-patológicas. **Guanabara Koogan**, v. 3, p. 475, 2000.

REMOR, E. et al. Psychometric properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (SSP). **Spanish journal of psychology**. v. 9, n.1, p. 86-93, 2006.

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

RICHTER, I.; VIDAS, I.; TURFIINOVI, P. Relationship of Psychological Characteristics and Oral Diseases with Possible Psychosomatic Aetiology. **Acta Stomatologica Croatica**, p. 35-39, 2003.

ROBERTSON, W.D.; WRAY, D. Ingestion of medication among patients with oral keratoses including lichen planus. **Oral surgery, oral medicine and oral pathology**, v. 74, p. 183-5, 1992.

ROBLEDO-SIERRA, J. et al. . Clinical characteristics of patients with concomitant oral lichen planus and thyroid disease **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics**, v. 120, n. 5, p. 602-608, 2015.

RODSTROM, P. O. et al. Erosive oral lichen planus and salivary cortisol. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 30, n. 5, p. 257-63, 2001.

RODSTROM, P. O. et al. Stress autoimmunity. **Autoimmunity Reviews** , v. 9, n. 6, p. 271-6, 2010.

ROHLEDER, N. et al. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1032, p. 258–263, 2004.

ROJO-MORENO, J. L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus: apsychometric evaluation of 100 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 86, n. 6, p.687–91, 1998.

ROJO-MORENO, J. L. et al. Psychologic factors and oral lichen planus: apsychometric evaluation of 100 cases. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 86, n. 6, p.687–91, 1998.

ROMERO, M. A. et al. Clinical and pathological characteristics of oral liquen planus in hepatitis C positive and negative patients. **Clinical Otolaryngology**. v. 27, p. 22-6, 2002.

- RONSEIN, G. E. et al. Influência do estresse nos níveis sanguíneos de lipídios, ácido ascórbico, zinco e outros parâmetros bioquímicos. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, v. 38, n. 1, p. 39–46, 2004.
- ROOPASHREE, M. R. et al. Pathogenesis of oral lichen planus - a review. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 39, n. 10, p. 729–734, 2010.
- SAHENJAMEE, M. et al. Presence of Epstein – Barr virus in oral lichen planus and normal oral mucosa. **Iranian journal of public health**, v. 36, n.2, p. 92-98, 2007.
- SALMON, P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: A unifying theory. **Clinical Psychology Review**, v. 21, n. 1, p. 33-61, 2001.
- SAMPAIO, S.P.A, RIVITTI, E.A. Dermatologia. **São Paulo:Artes Médicas**; 2001.
- SANDHU, S. et al. Oral lichen planus and stress: An appraisal. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 5, n. 3, p.352, 2014.
- SANZ, J. Recomendaciones para la utilización de la adaptación española del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) en la práctica clínica. **Clinica Y Salud**, v. 25, n. 1, p. 39–48, 2014.
- SAPOLSKY, R. Why zebras don't get ulcers. **New York, Henry Holt and Company**, 2004.
- SCHMIDT, E. et al. . Factor Structure and Clinical Utility of BDI-II Factor Scores in Postpartum Women. **Journal of Affective Disorders**, v. 149, p. 259–268, 2013.
- SCULLY, C.; BEYLI, M.; FERREIRO, M. C. Update on oral lichen planus:etiopathogenesis and management. **Oral Biology & Medicine**, v. 9, p. 86–122, 1998.
- SCULLY, C.; PORTER, S. R.; EVESON, J. W. Oral lichen planus and coeliac disease (letter). **Lancet**, p. 1154-1155, 1993.
- SEIFERT, S.M. et al. Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults. **Pediatrics**, v. 127, p. 511-528, 2011.
- SELYE, H.. The stress of life. **New York. McGraw-Hill**, 1956.
- SEOANE J. et al. Oral lichen planus: a clinical and morphometric study of orall esions in relation to clinical presentation. **Brazilian Dental Journal**, v. 15, n. 1, p. 9-12, 2004.
- SHAH, B. et al. Evaluation of salivary cortisol and psychological factors in patients with oral lichen planus. **Indian Journal of dental research**, v. 20, n. 3, p. 288-292, 2009.

SHEA, A.K. et al. Maternal depression and salivary alpha-amylase response to stress in their infants. **Presented at the Annual Meeting of the American Psychosomatic society. Denver, CO**, p. 34-40, 2006.

SHICHINOHE, R. et al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 20, n. 1, p. 66-68, 2006.

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, A. T.M.C. A reforma psiquiátrica em João Pessoa (PB): limites e possibilidades de transformação do trabalho para produzir saúde mental. [tese de doutorado] São Paulo (SP): **Escola de Enfermagem/USP**, 2003.

SILVA, E. V. et al. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de Terapia de Reposição Hormonal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 3, p. 133-138, 2005.

SILVA, M.M. et al. Depressão em mulheres climatéricas: análise de mulheres atendidas ambulatorialmente em um hospital universitário no Maranhão. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 30, p. 150–154, 2008.

SILVERMAN, S. Jr.; GORSKY, M.; LOZADA-NUR, F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. **Oral surgery, oral medicine and oral pathology**, v. 60, p. 30-34, 1985.

SIMON, R. W. Gender, multiple roles, role meaning, and mental health. **Journal of Health Society Behavior**, v. 36, n. 2, p. 182-194, 1995.

SKLAVOUNOU, A. et al. Elevated serum levels of the apoptosis related molecules TNF- α , Fas/Apo-I and Bcl-22 in oral lichen planus. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 33, p.386-390, 2004.

SOARES, M. S. M.; LIMA, J. M. C.; PEREIRA, S. C. C. Avaliação do fluxo salivar, xerostomia e condição psicológica em mulheres com Síndrome da Ardência Bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 37, n. 4, p. 315-319, 2008.

SOTO ARAYA, M.; ALCAYAGA, G.; ESGUEP, A. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de Liquen plano oral, Síndrome boca urente y Estomatitis aftosa recidivante. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2004.

SOTO, A. M., et al. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, Burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis. **Medicina Oral**, v. 9, p.1–7, 2004.

SOUSA, F,A.C.G, PARADELLA, T.C. Malignant potential of oral lichen planus: a meta-analysis. **Revista Odonto Ciência**, v. 24, n. 2, p.194-97, 2009.

- SOUSA, F. A. C. G. de. et al. Líquen plano bucal versus displasia epitelial: dificuldades diagnósticas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 75, n. 5, p. 716-20, 2009.
- SOUSA, F. A. C. G. DE; ROSA, L. E. B. Líquen plano bucal: considerações clínicas e histopatológicas. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 2, p. 284–292, 2008.
- 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.
- SOUZA, A. D. et al. Estresse e o trabalho. Trabalho de pós graduação (Medicina do trabalho). **Sociedade Universitária Estácio de Sá Associação Médica de Mato Grosso do Sul, Campo Grande**, 2002.
- SPIELBERGER, C. Understanding Stress and Anxiety. **Nova York, Haper e Row Publishers**, p. 234–278, 1979.
- SPÍNDOLA T. Mulher, mãe e trabalhadora de enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP** STASIO, M. J. et al. Revving up and staying up: energy drink use associated with anxiety and sleep quality in a college sample. **College Student J**, v.45, p. 738, 2011.
- STOJANOVICH, L. Stress autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 6, 271-6, 2010. STRAUB, R. H. et al. Renal clearance and daily excretion of cortisol and adrenal androgens in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis**, v. 63, n. 8, p.961–8, 2004.
- SUGERMAN, P.B. et al. The pathogenesis of oral lichen planus. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 13, n. 4, p. 350-65, 2002.
- 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, K. V. et al. Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based observational study from south India. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 95-99, 2015.
- SURESH, K. V. et al. Psychosocial characteristics of oromucosal diseases in psychiatric patients: observational study from Indian dental college. **North American journal of medical sciences**, v. 6, n. 11, p. 570-574, 2014.
- TAKAI, N. et al. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase level in healthy young adults. **Archives of Oral Biology**, v. 49, p. 963-968, 2004. .
- TANAKA, Y. et al. Salivary alpha-amylase and cortisol responsiveness following electrical stimulation stress in major depressive disorder patients. **Progress in**

Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry , v. 36, n. 2, p. 220-224, 2012.

TANIGUCHI, Y. T. et al. Epithelial cell proliferation in oral lichen planus. **Cell. Proliferation**, v. 35, p. 103-109, 2002.

TEODORO, Wagner Luiz Garcia. Depressão: corpo, mente e alma. **Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia**, v. 3, p. 4-240, 2010.

THOMA, M. V. et al. Altered salivary alpha-amylase awakening response in Bosnian War refugees with posttraumatic stress disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n.6, p. 810-807, 2011.

THOMA, M. V. et al. Acute stress responses in salivary alpha-amylase predict increases of plasma norepinephrine. **Biological Psychology**, v. 91, p. 342-348, 2012.

THOMPSON, D. F.; SKAEHILL, P. A. Drug-induced lichen planus. **Pharmacotherapy**, v. 14, p.14:561-71, 1994.

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

TRAPP, G. S. A. et al. Energy drink consumption is associated with anxiety in australian young adult males. **Depression and anxiety**, v. 31, n. 5, p. 420-428, 2014.

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.

ULRICH, N.; LAI, Y. M.; HERMAN, J. Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. **Neuroscience**, v. 10, n. 307, p. 307–309, 2009.

VALENTE, A. L. Aspectos clínicos, fatores psicológicos e salivares em indivíduos com Líquen Plano Bucal. 137f. Dissertação de Mestrado. **Universidade Estadual de Feira de Santana, Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva**, Feira de Santana, 2016.

VALENTE, G.; PAGANO, M.; CARROZZO, M.; Sequential immunohisto- chemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 30, n. 3, p. 135-40, 2001.

VALLEJO, M. J.; ZARABOZO, G. H. Anxiety as an etiologic factor in oral lichen planus (OLP). **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 5, . 1, p. 7-13, 2000.

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 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. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 32, p. 507-12, 2003.

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

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.

VEEN, G. et al. Determinants of salivary evening alpha-amylase in a large sample free of psychopathology. **International Journal of Psychophysiology**, v. 84, n. 1, p.33-38, 2012.

VESCOVI, P.; MANFREDI, M.; SAVI, A.; BONANINI, M. Neoplastic transformation of oral lichen planus. II: association with risk co-factors. **Minerva Stomatol**, v. 49, p. 257-66, 2000.

VILA, F. et al. Prevalencia-año de la comorbilidad de los trastornos mentales y factores de riesgo sociodemográficos asociados en la población general de España. Resultados del estudio ESEMeD-España. **Actas Esp Psiquiatr**, v. 35, n. 2, p. 4-11, 2005.

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

WANG, J. et al. Salivary biomarkers of oxidative stress: A critical review, **Free Radical Biology and Medicine**, v. 85, p. 95–104, 2015.

WANG, J. et al. miR-125b inhibits keratinocyte proliferation and promotes keratinocyte apoptosis in oral lichen planus by targeting MMP-2 expression through PI3 K/Akt/mTOR pathway. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 80, p. 373-380, 2016.

WINDLE, R. J. et al. Wood SA, Increased corticosterone pulse frequency during adjuvant-induced arthritis and its relationship to alterations in stress responsiveness. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 13, n. 10, p. 905-11, 2001.

WOLF, J. M.; NICHOLLS, E.; CHEN, E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. **Biological Psychology**, v. 78, n. 1, p. 20-28, 2008.

WU, X. et al. Study of association between oral lichen planus and depression in female patient. **Journal of stomatology Occlusion Medicine**, v. 20, n. 5, p. 548-552, 2011.

YANCURA, L. A. Stress. **Encyclopedia of Mental Health**, v. 2, p. 235–243, 2015.

YANG, H. et al. Possible alternative therapies for oral lichen planus cases refractory to steroid therapies. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 121, n. 5, p. 496-509, 2016.

YANG, Jian-Guang. et al. Different Expression of MicroRNA-146a in Peripheral Blood CD4+T Cell and Lesions of Oral Lichen Planus. **Inflammation**, v. 39, n. 2, p. 860-866, 2016.

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, 153-161, 2010.

APÊNDICE I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

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

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

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

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

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

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

devem estar há pelo menos 12h sem o consumo de bebida alcoólica. A saliva deverá ser coletada por meio de um rolete de algodão, fornecido por nós, que deve ser colocado embaixo da língua por um período de 3 minutos. Após esse período, você deverá remover este rolete de algodão de sua boca e o colocar dentro do tubo plástico fornecido por nós o qual deverá ser devidamente fechado e armazenado em congelador comum (-20°C), até ser entregue na clínica odontológica da UEFS.

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

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

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

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

Feira de Santana, de de .

Assinatura do Participante ou Impressão Digital

Assinatura do Investigador Principal – Prof^a Valéria Souza Freitas

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

Deseja saber o resultado do exame ? SIM NÃO

APÊNDICE II- Formulário para entrevista**DATA DA ENTREVISTA:****ENTREVISTADOR:****CASO () CONTROLE ()****IDENTIFICAÇÃO**

Nome:

Idade:

Sexo:

COR DA PELE

1. Negra:
2. Parda
3. Branca
4. Amarela

RENDA 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

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. CASADO 2. VIÚVO 3. SOLTEIRO 4. SEPARADO/DIVORCIADO |
|--|

SITUAÇÃO DE TRABALHO

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. SIM 2. NÃO | ESTADO DE OCUPAÇÃO <ol style="list-style-type: none"> 1. Trabalhador com carteira assinada 2. Servidor público 3. Informal 4. Aposentado 5. Autônomo |
|--|--|

ESTADO DE OCUPAÇÃO

PRESENÇA DE DOENÇAS SISTÊMICAS

- | | |
|--|--------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. SIM 2. NÃO | QUAIS? |
|--|--------|

ESTÁ EM MENOPAUSA?

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. SIM 2. NÃO |
|--|

ESTÁ GRÁVIDA?

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. SIM 2. NÃO 3. NÃO SE APLICA |
|--|

ESTÁ AMAMENTANDO?

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. SIM 2. NÃO 3. NÃO SE APLICA |
|--|

USO DE MEDICAMENTOS

1. SIM 2. NÃO	QUAIS?
------------------	--------

USO DE ANTICONCEPCIONAL

2. SIM 3. NÃO 4. 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	QUANTO TEMPO	TIPO DE CIGARRO
1 SIM 2 NÃO	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	0. Não fuma 3. Cachimbo 1. Cigarro de palha 4. Charutos 2. Cigarro Industrial 5. Outros

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

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO

- 0 MUCOSA JUGAL
- 1 LÍNGUA
- 2 GENGIVA,
- 3 MAIS DE UM SÍTIO
- 4 OUTROS SÍTIOS:

RESULTADO:

ANEXO A- Parecer do CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
FEIRA DE SANTANA - UEFS

PROJETO DE PESQUISA

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

Área Temática:

Área 9. A critério do CEP.

Versão: 2

CAAE: 05590612.7.0000.0053

Pesquisador: Valéria Souza Freitas

Instituição: Universidade Estadual de Feira de Santana

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 114.132

Data da Relatoria: 29/10/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto tem como título Biomarcadores e testes psicométricos para avaliação da associação entre líquen plano bucal e estados psicométricos. 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

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação entre o líquen plano bucal (LPB) e o estado psicológico considerado 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. Outra aspecto refere-se a coleta da saliva pelo sujeito que pode implicar em risco de perda do material por algum erro na coleta ou armazenamento inadequado, pois Corre-se o risco de o sujeito não ter geladeira, ou estar quebrada, o que precisa ser reavaliado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FEIRA DE SANTANA, 03 de Outubro de 2012

Assinado por:

Maria Angela Alves do Nascimento

(Coordenador)

Endereço: Km 03 - BR 116- Campus Universitário

Bairro: Módulo I

CEP: 44.031-460

UF: BA

Município: FEIRA DE SANTANA

Telefone: (75)3224-8124

Fax: (75)3224-8124

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

ANEXO B – 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 sente 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.

ANEXO C- Inventário de Ansiedade de Beck

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

	Absolutamente não	Levemente Não me incomodou muito	Moderadamente Foi muito desagradável mas pude 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 D- Inventário de Depressão de BECK-II

Neste questionário existem grupos de afirmações. Por favor leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir selecione 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 selecionada. Se escolher dentro de cada grupo várias afirmações, faça um círculo em cada uma delas. Certifique-se que leu todas as afirmações de cada grupo antes de fazer a sua escolha.

- | | |
|---|---|
| 1. | 6. |
| 0 Não me sinto triste. | 0 Não me sinto que esteja a ser punido(a). |
| 1 Sinto-me triste. | 1 Sinto que posso ser punido(a). |
| 2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo evitá-lo. | 2 Sinto que mereço ser punido(a). |
| 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar. | 3 Sinto que estou a ser punido(a). |
| 2. | 7. |
| 0 Não estou particularmente desencorajado(a) em relação ao futuro. | 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a). |
| 1 Sinto-me desencorajado(a) em relação ao futuro. | 1 Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a). |
| 2 Sinto que não tenho nada a esperar. | 2 Sinto-me desgostoso(a) comigo mesmo(a). |
| 3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar. | 3 Eu me odeio |
| 3. | 8. |
| 0 Não me sinto fracassado(a). | 0 Não me sinto que seja pior que qualquer outra pessoa. |
| 1 Sinto que falhei mais do que um indivíduo médio. | 1 Critico-me pelas minhas fraquezas ou erros. |
| 2 Quando analiso a minha vida passada, tudo o que vejo é uma quantidade de fracassos. | 2 Culpo-me constantemente pelas minhas faltas. |
| 3 Sinto que sou um completo fracasso. | 3 Culpo-me de todas as coisas más que acontecem. |
| 4. | 9. |
| 0 Eu tenho tanta satisfação nas coisas, como antes. | 0 Não tenho qualquer ideia de me matar. |
| 1 Não tenho satisfações com as coisas, como costumava ter. | 1 Tenho ideias de me matar, mas não sou capaz de as concretizar. |
| 2 Não consigo sentir verdadeira satisfação com alguma coisa. | 2 Gostaria de me matar. |
| 3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo. | 3 Matar-me-ia se tivesse uma oportunidade. |
| 5. | 10. |
| 0 Não me sinto particularmente culpado(a). | 0 Não costumo chorar mais do que o habitual. |
| 1 Sinto-me culpado(a) grande parte do tempo. | 1 Choro mais agora do que costumava fazer. |
| 2 Sinto-me bastante culpado(a) a maior parte do tempo. | 2 Atualmente, choro o tempo todo. |
| 3 Sinto-me culpado(a) durante o tempo todo. | 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira. |
| 11. 0 Não me irrita mais do que costumava. | |

- 1 Fico aborrecido(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente, 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, Atualmente, muito menos interessado(a) pela vida sexual.
- 3 Perdi completamente o interesse na vida sexual.

Total: _____

Classificação: _____