

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA, SAÚDE COLETIVA E ODONTOLOGIA LEGAL

ANA LAURA FRACAROLLI MACHADO

**Impacto da terapia com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 nos achados clínicos e morfológicos em lesões de pacientes com líquen plano oral.**

Ribeirão Preto

2022

ANA LAURA FRACAROLLI MACHADO

**Impacto da terapia com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* HN019 nos achados clínicos e morfológicos em lesões de pacientes com liquen plano oral.**

**Versão original**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP), como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

**Orientadora:** Ana Carolina Fragoso Motta

Ribeirão Preto

2022

### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, aos meus pais e irmã, que se mantiveram ao meu lado e me propiciaram realizar o sonho de cursar Odontologia, me dando todos os recursos necessários para que fosse confortável e feliz na minha escolha.

Agradeço à Helena Tostes por me motivar, acreditar no meu potencial e escutar por horas a fio minhas explicações sobre Odontologia, mesmo não sendo sua área de interesse. Por segurar minha mão nos momentos difíceis e por enxergar em mim a profissional que eu quero ser.

Agradeço a minha orientadora Ana Carolina Fragoso Motta, que por anos me acompanha neste projeto, sendo sempre atenciosa e paciente com minhas solicitações, explicando quantas vezes fossem necessárias para meu entendimento, me tratando com muito respeito e afeto e por se tornar um exemplo de dentista a ser seguido por mim.

Agradeço às minhas amigas que compartilharam o dia a dia da faculdade ao meu lado, nos piores e melhores momentos, sempre juntas, tornando tudo mais leve e transformando eventuais lágrimas em sorrisos. Agradeço às minhas amigas de infância, que entenderam o afastamento que acabou surgindo entre nós devido a diferença de cidade, e mesmo assim não desistindo de mim e torcendo pelos meus sonhos.

Agradeço ao meu avô Guerino e ao meu sogro, Carlos, que ansiavam pelo momento de minha formatura para que eu os cuidasse. Mesmo que não tiveram a oportunidade de serem meus pacientes, ambos foram a família para mim e me marcaram tanto, inclusive profissionalmente me ensinando sobre carinho, empatia e garra.

E por fim, agradeço a todos os professores que contribuíram para que eu concluísse esse sonho e a minha dentista que me mostrou a beleza da Odontologia, me incentivando e sempre estando disponível para me ajudar.

## Resumo

O líquen plano oral (LPO) é uma doença inflamatória crônica, com frequência variada entre 0,1 a 4% da população, com maior incidência em mulheres, em torno da 4ª e 5ª décadas de vida. O controle do LPO tem por finalidade reduzir os sintomas, e agentes com ação anti-inflamatória, com destaque para os corticosteroides tópicos, resultam em certo grau de sucesso na maior parte dos pacientes, a depender da apresentação clínica. Entretanto, alguns casos são resistentes ao uso dos corticosteroides, justificando assim a busca por novas opções terapêuticas. A imunomodulação demonstrou ser uma das principais funções de bactérias probióticas, e recentes estudos vêm mostrando efeito de probióticos na expressão de marcadores inflamatórios, o que viabiliza o estudo dessa terapia como alternativa ao controle do LPO. Deste modo, este trabalho avaliou os efeitos da terapia probiótica com *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis HN019* nos aspectos clínicos e morfológicos de lesões de LPO. Foram analisados dados clínicos e amostras de mucosa oral de 22 pacientes sintomáticos referenciados à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP (FORP-USP) para diagnóstico e tratamento de LPO. Os pacientes foram divididos em dois grupos, A e B, em que um realizou terapia tópica intensiva com corticoide e outro com probiótico. As amostras foram colhidas antes e após 30 dias da terapia tópica intensiva com probiótico ou corticoide. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FORP/USP (CAAE: 63003716.2.0000.5419), e todos os pacientes deram consentimento livre e esclarecido. Ao final do tratamento de 30 dias, os pacientes que receberam corticosteroide relataram melhora dos sintomas (78%) e lesões em regressão (44%) com maior frequência do que os que receberam probióticos (17%). A dor referida na Escala Visual Analógica (EVA) diminuiu em ambos os grupos. Os pacientes que receberam probióticos tiveram redução das lesões brancas, enquanto os que receberam corticoides tiveram redução das lesões brancas, eritema, erosões e úlcera ( $p < 0.05$ ). O risco de desenvolver lesões orais aos 30 dias foi significativamente maior para o grupo que recebeu probióticos. Os parâmetros morfológicos também demonstraram que o efeito benéfico do corticoide foi maior. Esses resultados sugerem que o probiótico exerceu um efeito benéfico para os sintomas do LPO, mas nas avaliações objetivas seu desempenho foi baixo, principalmente comparado ao corticosteroide tópico de alta potência.

**Palavras chave:** Líquen plano oral. Probióticos. Imunomodulação.

**Abstract**

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disease with frequency varied from 0,1 to 4% of population with a higher incidence in women, around the 4th and 5th decades of life. The control of OLP aims to reduce symptoms, and agents with anti-inflammatory action, especially the topical corticosteroids result in some degree of success in most patients, depending on the clinical presentation. However, some cases are resistant to the use of corticosteroids, thus justifying the search for new therapeutic options. The immunomodulation proved to be one of the main functions of probiotic bacteria, and recent studies have shown effect of probiotics on the expression of inflammatory markers, which enables the study of this therapy as an alternative to the control of OLP. Thus, this work evaluated the effects of probiotic therapy with *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis HN019* on the clinical and morphological features in lesions of patients with OLP. For this, clinical data and oral mucosa samples from 22 symptomatic patients referred to the School of Dentistry of Ribeirão Preto – USP (FORP-USP) for diagnosis and treatment of OLP were analyzed. Patients were divided into two groups, A and B, in which one underwent intensive topical therapy with corticosteroids and the other with a probiotic. Samples were collected before and after 30 days of intensive topical therapy with a probiotic or steroid. This project was approved by the Research Ethics Committee of FORP/USP (CAAE: 63003716.2.0000.5419), and all patients gave informed consent. At the end of the 30-day treatment, patients who received corticosteroids reported symptom improvement (78%) and lesions in regression (44%) more frequently than those who received probiotics (17%). Referred pain on the Visual Analog Scale (VAS) decreased in both groups. Patients who received probiotics had a reduction in white lesions, while those who received corticosteroids had a reduction in white lesions, erythema, erosions and ulcers ( $p<0.05$ ). The risk of developing oral lesions at 30 days was significantly higher for the group that received probiotics. Morphological parameters also demonstrated that the beneficial effect of corticosteroids was greater. These results suggest that the probiotic had a beneficial effect on OLP symptoms, but in objective evaluations its performance was poor, especially compared to the high-potency topical corticosteroid.

**Keywords:** Oral lichen planus. Probiotics. Immunomodulation.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	7
2	PROPOSIÇÃO .....	10
3	MATERIAL E MÉTODO .....	10
4	RESULTADO .....	13
5	DISCUSSÃO .....	17
6	CONCLUSÃO .....	19
7	REFERÊNCIAS .....	19

## Introdução

Líquen plano (LP) é uma doença inflamatória crônica, que tipicamente afeta pele e mucosas.<sup>1</sup> As lesões orais são denominadas líquen plano oral (LPO) e estão entre as doenças mais comuns em pacientes com algum tipo de lesão oral, variando de 0,1% a 4% na população em geral, acometendo principalmente mulheres, de meia-idade (em torno dos 50 anos), em uma proporção homem/mulher de 1:2.<sup>1-3</sup> A doença é pouco frequente em jovens, e rara em crianças, e parece não haver diferenças étnicas entre os indivíduos afetados, embora alguns estudos tenham reportado maior frequência da doença em caucasianos.<sup>4</sup> Clinicamente, o LPO consiste em lesões bilaterais e simétricas, afetando principalmente mucosa jugal e língua.<sup>1-3</sup> As manifestações são polimorfas, incluindo as formas: reticular, atrófica, erosiva, placa, e bolhosa. A forma reticular é o tipo predominante, definida pela presença de estrias (Wickham) e/ou pápulas em disposição linear ou entrelaçada.<sup>5</sup> Apesar de ser considerada uma condição de reconhecimento clínico relativamente fácil, muitos dos aspectos do LPO ainda não foram determinados e são bastante controversos, justificando o constante interesse de pesquisadores no estudo desta doença.

A etiologia do LPO é desconhecida. Acredita-se que o LPO seja resultado de reação imunológica mediada por células no tecido afetado, envolvendo células apresentadoras de antígeno e infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos T,<sup>6-8</sup> entretanto os fatores precipitadores destas reações não foram determinados. Alguns agentes têm sido associados ao desenvolvimento das lesões, incluindo predisposição genética, antígenos tumorais, auto antígenos, microrganismos, associação com doenças sistêmicas, e distúrbios emocionais.<sup>3, 9, 10</sup> Estes últimos têm sido amplamente investigados no desenvolvimento do LPO, mas não há estudo demonstrando conclusivamente uma relação de causa e efeito. Todavia, pacientes com LPO apresentam estado de ansiedade e depressão mais elevado do que o observado em indivíduos sem LPO. Além disso, já foi demonstrado que a sintomatologia no LPO pode ser resultante ou intensificada por condições de ansiedade e depressão.<sup>11-13</sup>

Em relação à patobiologia do LPO, sabe-se que no início do processo patogênico, o estímulo antigênico ao tecido epitelial é transferido ao sistema imunológico do hospedeiro via células apresentadoras de antígeno. Estas células são necessárias para a indução da resposta celular aos antígenos, uma vez que tanto as células de Langerhans (CL) no epitélio, quanto as

células dendríticas no tecido submucoso são potentes estimuladoras dos linfócitos T. As CL se deslocam do tecido epitelial via submucosa até os linfonodos regionais. Nestes, interagem com os linfócitos T CD4<sup>+</sup> caracterizando a fase de indução da resposta imune-celular. Este processo de indução é mediado pela interação entre moléculas de superfície das células, especificamente a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1, CD54) e complexo maior de histocompatibilidade classe II (MHC II) com as CL, e entre antígenos associados à função linfocitária-1 (LFA-1, CD11a) com os linfócitos T.<sup>8, 14</sup> O resultado destes eventos é a ativação de linfócitos T CD8<sup>+</sup>citotóxicos. Ocorre então, intensa liberação de citocinas, especialmente interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que mantém a ativação dos linfócitos T CD8<sup>+</sup>. Estes últimos se deslocam dos linfonodos ao tecido epitelial por meio de gradiente de transporte, caracterizando a fase efetora da resposta imunecelular.<sup>6, 8</sup> A interação dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> com os queratinócitos ativados resulta em vasta destruição tecidual por meio de progressiva apoptose dos queratinócitos,<sup>10,15</sup> a qual ocorre não só nas camadas de células basais e espinhosa, mas também no infiltrado inflamatório subepitelial. O mecanismo pelo qual a apoptose ocorre no LPO é ainda desconhecido, mas tem sido especulado que a infiltração de células T é um evento crucial. A contínua liberação dos mediadores imunológicos leva a ampliação da atividade linfocitária, mantendo a produção de citocinas não só pelos linfócitos T, mas também por queratinócitos imunocompetentes e mastócitos. Todos esses fenômenos irão favorecer a progressão e a cronicidade da doença.<sup>6, 8, 10, 15</sup>

Os sintomas são mais observados nas formas atróficas e erosivas, que vão desde discreta ardência até dor intensa. Muitos pacientes, entretanto, são assintomáticos, os quais exibem predominantemente as formas reticular ou em placa. O tratamento do LPO limita-se ao controle dos sintomas e a minimização do impacto funcional da doença, não existindo cura, e sim controle. A escolha terapêutica é baseada na gravidade dos sintomas, no estado geral do paciente, na apresentação clínica, e na melhora da qualidade de vida do paciente. Frequentemente, mais uma modalidade de tratamento necessita ser usada em virtude da natureza crônica e das inúmeras variáveis relacionadas ao desenvolvimento da doença. A primeira linha de tratamento baseia-se no uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, devido suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras.<sup>16,17</sup> Outros tipos de medicamentos podem ser usados para o controle do LPO, incluindo a ciclosporina, retinoides,



talidomida e dapsona. O uso sistêmico desses fármacos requer cautela devido aos efeitos colaterais, muitas vezes graves, que podem produzir.<sup>16,17</sup>

Especificamente em relação ao tratamento tópico, a terapia mais amplamente empregada é o uso de corticosteroides de alta potência, incluindo o propionato de clobetasol<sup>17</sup> e dexametasona, em formulações como enxaguatórios bucais, pomadas ou géis com veículo adesivo, em aplicações de duas a quatro vezes por dia, resultando em certo grau de sucesso para a maioria dos pacientes.<sup>16</sup> Os corticosteroides suprimem a atividade imune mediada por células, mas a resposta terapêutica pode divergir entre os pacientes. Além disso, apresentam como vantagem a diminuição nos efeitos colaterais em comparação com a administração sistêmica, mas devem também ser usados com cautela, uma vez que é comum a ocorrência de candidíase e a atrofia da mucosa oral.<sup>17</sup> A potência e a frequência do corticosteroide tópico devem ser diminuídas de acordo com o grau de melhora do quadro clínico e dos sintomas.

Além dos corticosteroides, outra opção terapêutica são os agentes imunossupressores, como o tacrolimus e pimecrolimus. O tacrolimus tem sua ação imunossupressora semelhante a ciclosporina, apesar de ter uma maior capacidade de penetração na mucosa, e ser de 10 a 100 vezes mais potente do que a ciclosporina. Seu mecanismo de ação inibe a primeira fase de ativação de células T e a atividade de fosfatase da calcineurina.<sup>16</sup> A pomada de tacrolimus é utilizada na concentração de 0,1% e a pomada de pimecrolimus é utilizada na concentração de 1%. A aplicação deve ser feita duas vezes ao dia, podendo ser feita até quatro vezes até o dia da remissão ou alívio sintomático.<sup>16</sup> Estudos mostram que o tacrolimus parece interferir sobre algumas importantes vias de sinalização intracelular, especialmente relacionadas à proteína p53, cuja alteração está relacionada a diversos tipos de câncer.<sup>16</sup> Portanto, o potencial carcinogênico destes medicamentos reforça a necessidade de avaliação em longo prazo.

Apesar dos benefícios das terapêuticas acima descritas, os efeitos colaterais dos corticosteroides e imunossupressores, os quais exigem cautela em seu uso por longos períodos, e a existência de lesões refratárias aos tratamentos disponíveis, justificam a busca por novas opções terapêuticas que possam ser mais efetivas e com menos efeitos colaterais. Os probióticos, pela sua ação imunomoduladora, aliado aos efeitos imunomodulatórios,

surgem como uma potencial terapia para o LPO. A Organização Mundial de Saúde descreve probióticos como microorganismos que trazem benefícios a saúde do hospedeiro em doses adequadas

([www.who.int/entity/SegurançaAlimentar/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](http://www.who.int/entity/SegurançaAlimentar/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)).<sup>18-</sup>

<sup>25</sup> Os benefícios sistêmicos dos probióticos e nas desordens médicas, tais como doenças gastrointestinais, já foram descritos.<sup>18</sup> Entretanto, pouco se sabe sobre o impacto dos probióticos sobre a saúde oral e, até o presente momento, não há estudos avaliando seus efeitos no LPO.

O *Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019*, originado a partir do leite, é considerado um potencial probiótico e apresenta a capacidade de resistir a ação do pH de ácidos biliares.<sup>21-23</sup> Ele tem a capacidade de adesão à vários tipos de células do epitélio intestinal, além de apresentar propriedades imunomoduladoras.<sup>21</sup> Embora o principal efeito dos probióticos seja a modulação microbiana, estudos preliminares em seres humanos mostraram que o *Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019* é capaz de aumentar a resposta imune inata de pacientes de meia-idade e idosos.<sup>20</sup> Além disso, os probióticos promovem aumento na atividade citotóxica das células “natural killer” e da atividade de monócitos periféricos fagocíticos.<sup>19,21</sup> A imunomodulação demonstrou ser uma das principais funções dos probióticos e recentes estudos vêm mostrando efeito de probióticos na expressão de marcadores inflamatórios, o que viabiliza o estudo dessa terapia como alternativa ao controle do LPO. Assim, a proposta deste estudo é avaliar os efeitos da terapia probiótica utilizando *Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019* como opção terapêutica em pacientes com LPO.

## Proposição

Avaliar os efeitos da terapia probiótica com *Bifidobacterium animalis subsp. lactis HN019* na expressão de mediadores inflamatórios nas lesões de pacientes com LPO.

## Material e Métodos

### Pacientes

Foram selecionados pacientes referenciados à Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto – USP para diagnóstico e tratamento do LPO durante o ano de 2017, que atendessem aos critérios clínicos e histopatológicos para o diagnóstico de LPO (referência van der Meij & van der Waal, 2003): presença de lesão reticular e/ou pápulas de cor branco-acinzentada associadas ou não a lesões ulcerativas, eritematosas, em placas e/ou bolhosas, e histologicamente com presença de infiltrado subepitelial predominantemente linfocitário, em banda e confinado à porção superficial da lâmina própria, e degeneração por liquefação das células da camada basal. Pacientes imunocomprometidos e/ou com doenças sistêmicas de alta complexidade, com lesões reticulares presentes apenas em áreas de contato físico com materiais restauradores, ou ainda que apresentassem histologicamente displasia epitelial, foram excluídos do estudo. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FORP/USP (CAAE: 63003716.2.0000.5419), e todos os pacientes deram o consentimento livre e esclarecido para participar da pesquisa.

#### *Desenho de estudo*

Trata-se de um ensaio clínico aleatorizado (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03386643) em que os grupos de estudo consistiram em pacientes com lesões orais sintomáticas de LPO, avaliados antes (baseline) e um mês após terapia tópica intensiva com corticosteroide ou probióticos. Os pacientes selecionados receberam cápsulas para serem diluídas em 15ml de água contendo propionato de clobetasol 0,05% (grupo controle) ou 6 x 10<sup>9</sup> UFCs de *B. lactis* HN019 (grupo teste) produzidos por farmácia de manipulação com a concentração apropriada, sob condições de temperatura controlada, e pesados em balança digital de alta precisão. Os indivíduos foram instruídos a bochechar a solução durante 30 segundos e expelirem (no caso do grupo controle) ou deglutirem (no caso do grupo teste), duas vezes ao dia, por 30 dias.

Os dados coletados para caracterizar o paciente/doença foram: idade, sexo, cor, profissão, uso de medicamentos, tempo de evolução da doença, manifestação inicial (cutânea, oral ou em outras mucosas), tipo da lesão inicial, local inicial das lesões, história médica, uso de medicação, alergias, antecedentes familiares e autopercepção de saúde (considera-se saudável e susceptível a infecções). Os efeitos das duas terapias foram comparados por meio de parâmetros clínicos, morfológicos e imunofenotípicos. Todos os

parâmetros foram avaliados no baseline e após 30 dias de terapia, enquanto a avaliação subjetiva e de fotografias clínicas também foram realizadas com 15 dias de terapia para controle de efeitos adversos. Estas instruções foram dadas por um participante que conhecia a distribuição das formulações entre os pacientes. Os demais estiveram cegos até a finalização da análise estatística.

#### *Parâmetros clínicos*

Foi investigada a presença de lesão cutânea ou em outras mucosas, o tipo das lesões, as regiões afetadas e os sintomas decorrentes das lesões orais. Essas lesões foram avaliadas de acordo com relato do paciente em: resolução completa, lesões em regressão, melhora dos sintomas, lesões residuais persistentes (com local indicado) e inalteradas. Houve situações em que mais de uma opção foi relatada, por exemplo, lesões em regressão e melhora dos sintomas. A avaliação objetiva foi composta por um periograma (para os casos com lesões gengivais) e pela análise de fotografias padronizadas das lesões orais. No periograma foi registrado o número de sítios gengivais envolvidos e nas fotografias o padrão da placa/estria branca, eritema, erosões e úlceras, em: leve (presente em menos de 25% da área da lesão), moderada (presença em 25 a 50% da área) e intensa (presença em mais de 50% da área da lesão). A avaliação subjetiva consistiu na determinação do grau de sintomas orais, como dor, ardência e queimação, utilizando uma Escala Visual Analógica (VAS) e outra tipo Likert para mensuração de sintomas. Além disso, a tolerabilidade à terapia e questões referentes ao quadro geral foram avaliadas utilizando um questionário adaptado do SF-36 (Medical Outcomes Study 36 – Item Short-Form Health Survey),<sup>26</sup> aplicado no baseline e após 30 dias.

#### *Parâmetros morfológicos*

No momento do diagnóstico do LPO foram colhidas biópsias consistindo em um fragmento de 5mm x 5mm ou punch de 4mm de lesões reticulares. Ao término da terapia, foi realizada para fins comparativos uma segunda biópsia opcional, mediante consentimento do paciente, próxima à área da primeira biópsia. Os achados histológicos foram determinados qualitativamente quanto à presença ou ausência de hiperplasia epitelial, degeneração por liquefação das células da camada basal, infiltrado linfocítico no tecido conjuntivo subepitelial, e células apoptóticas. Adicionalmente, o número de linfócitos no infiltrado inflamatório foi determinado. Estes parâmetros foram avaliados por um patologista cego aos grupos de

estudo (AGL), e a quantificação das células do infiltrado inflamatório foi feita por meio de fotografias em 400x e quantificação com auxílio do programa Image J.

### *Análise Estatística*

A análise estatística compreendeu primariamente testes não paramétricos, porque nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal. Em todos os casos, a significância estatística foi considerada quando o valor de  $p$  foi menor que 0,05 ( $p < 0,05$ ). As análises estatísticas foram realizadas através do software SAS 9.3.

## **Resultados**

### *Parâmetros clínicos*

Vinte e dois pacientes foram aleatorizados em dois grupos: um recebeu a terapia probiótica e outro recebeu tratamento com corticosteroide tópico (Figura 1). A maior parte dos pacientes correspondem a mulheres, acima de 55 anos, brancas, não fumantes e com tempo de evolução da doença de 3 anos, sendo que a maioria não estava em tratamento ou iniciou há 1 ano. Dos pacientes selecionados, 17 correspondem ao sexo feminino, sendo que destas, 9 ficaram no grupo que utilizou corticosteroide e 8 no grupo que utilizou o probiótico. Os demais pacientes (5) correspondem ao sexo masculino, sendo que 2 são do grupo que recebeu corticoide e 3 do grupo do probiótico (Tabelas 1 e 2).

A fórmula contendo o corticoide foi entregue para 11 pacientes no total, sendo que 81,8% destes são da cor branca e 18,2% da cor parda/negra. A média de idade para este grupo foi de 55 anos, sendo que o mais novo apresentava 46 anos e o mais velho 62. Dentre os pacientes desse grupo, 10 não eram fumantes e 1 um era fumante. No entanto, 5 eram ex fumantes. Além disso, 3 pacientes apresentavam etilismo. Em relação a história médica, os pacientes que receberam o corticoide apresentavam: Diabetes Mellitus (18,2%), hipertensão arterial (36,4%), colesterol alto (9,1%), refluxo (27,3%) ou outras (81,8%). Um dos pacientes (9,1%) apresentou história médica negativa. Do total, 63,6% faziam uso de alguma medicação e 63,6% relatou apresentar alergias (Tabela 1).

Os pacientes que receberam o probiótico correspondem a um total de 11 pacientes, sendo que 81,8% são de cor branca e 20% de cor parda/negra. A média de idade deste agrupamento foi de 63 anos, onde o mais jovem apresentava 50 anos e o mais velho 71 anos.

Dos pacientes pertencentes a este agrupamento apenas 1 era fumante e 4 pacientes (20%) eram ex-fumantes. Dentre os 11 pacientes deste grupo 2 (18,2%) eram etilistas. Em relação à história médica, os pacientes que receberam o probiótico apresentavam: Diabetes Mellitus (27,3%), hipertensão arterial (36,4%), osteoporose (18,2%), colesterol alto (9,1%), refluxo (9,1%), outras (72,7%) e negativa (18,2%). Do total dos pacientes do grupo do probiótico, 90,9% utilizavam alguma medicação e 22,2% mencionou ter alergias – Tabela 1.

Na maioria dos casos a manifestação inicial apresentou-se na mucosa oral, principalmente em gengiva e mucosa jugal, e entre os que souberam informar (77,3%), predominantemente na forma de úlcera (64,7%). Lesões cutâneas também estavam presentes em 31,8% dos pacientes (destes, 3 receberam o corticoide e 4 receberam o probiótico) e em outras mucosas em 22,7% (1 recebeu o corticoide e outros 4 receberam o probiótico) (Tabela 2).

Dos pacientes que receberam o corticoide, 100% apresentaram manifestação inicial oral. No entanto, os pacientes que receberam a probiótico apresentaram manifestações iniciais diversas. Sendo que 63,6% apresentaram manifestação oral, 27,3% cutânea e 9,1% genital e anal. No que tange ao tipo da lesão inicial, 28,6% dos pacientes referentes ao grupo que recebeu o corticoide relataram que a lesão era do tipo bolha, 57,1% úlcera e 14,3% inflamação. Dos pacientes que receberam probiótico, 70% referiram que a lesão inicial era do tipo úlcera, 10% bolha, 10% inflamação e 10% aspereza (Tabela 2).

O sítio em que a manifestação inicial da lesão ocorreu com maior frequência foi na gengiva, seguido da mucosa jugal e língua. Nos pacientes que receberam o corticoide, 30% das lesões iniciais ocorreram na gengiva, enquanto nos que receberam o probiótico essa porcentagem foi de 45,5%. As manifestações iniciais na mucosa jugal equivalem a 40% dos pacientes que receberam corticoide e 18,2% nos que receberam probiótico. As manifestações iniciais que ocorreram na língua corresponderam a 20% dos que receberam o corticoide, dentre os que receberam o probiótico a porcentagem é de 18,2%. Dentre as manifestação iniciais da lesão que ocorreram em outros sítios distintos dos três mais acometidos citados acima, no agrupamento que recebeu o corticoide houve 2 casos que apresentaram lesão inicial no palato, representando 20% do total de casos. No grupo que recebeu o probiótico, 9,1% da lesão inicial ocorreu na genital e 18,2% em outras localidades. Apesar do relato dos pacientes, onde a forma clínica inicial mais referida foi a úlcera, esta foi a menos identificada pela avaliação clínica (apenas 18,2% dos pacientes) (Tabela 2).

A avaliação clínica foi realizada através de análise de fotografias padronizadas, onde observou-se a redução de intensidade exclusivamente de lesões brancas entre os pacientes que receberam probióticos, enquanto na observação dos pacientes que receberam o corticoide foi identificado a redução de lesões brancas, eritema, erosões e úlceras, com intensidade moderada e intensa (Tabela 3).

Através da Escala Visual Analógica (EVA) usada para determinar o grau de sintomas orais como dor, ardência e secura de boca pode-se evidenciar que após 30 dias houve diminuição dos sintomas para 3 dos pacientes tratados com probiótico e 5 dos tratados com corticoide, enquanto a piora da sintomatologia foi relatado por 4 dos pacientes que receberam probiótico e 3 que receberam corticoide (Tabela 4).

Para análise da tolerabilidade à terapia e aspectos gerais de saúde, foi utilizado o questionário SF-36, onde pode-se observar que o grupo tratado com probiótico apresentou uma melhora no estado geral de saúde e na saúde mental, entretanto houve piora da capacidade funcional, aspectos físicos, sociais e dor. No grupo tratado com corticoide, por sua vez, a capacidade funcional e aspectos sociais apresentou melhora, enquanto dor, estado geral de saúde e a saúde mental pioraram. Os demais aspectos analisados permaneceram inalterados (Tabela 5).

No que diz respeito aos aspectos bucais, observa-se que inicialmente 7 pacientes que foram tratados com corticoide apresentaram feridas na boca, bem como 8 pacientes tratados com probiótico. Após 15 dias, o número de pacientes em uso de corticoide com feridas na boca reduziu para 5, enquanto os pacientes em uso do probiótico caiu para 6, aos 30 dias o número reduziu para 1 em pacientes tratados com corticoide, e se manteve em 6 para quem recebeu o probiótico. Quanto a sensação de queimação e ardência, foram 7 os pacientes tratados com corticoide e probiótico que apresentaram esse sintoma inicialmente, aos 15 dias esse sintoma diminuiu entre os pacientes que utilizaram corticoide, passando para 4 e aumentou para 8 entre os que utilizaram o probiótico. Após 30 dias, no grupo tratado com corticosteroide somente 3 pacientes apresentavam a sensação de queimação e ardência, enquanto no grupo tratado com probiótico o número retornou para 7. Quanto à função no período inicial a dificuldade para falar ou mastigar foi denotada por 2 pacientes do grupo que estava em uso de corticoide, sem melhora apresentada aos 15 e 30 dias. Já nos pacientes em uso de probiótico, a dificuldade foi relatada por 3 pacientes, sendo que 2 apresentaram bastante dificuldade. Nos 15 dias e aos 30 dias, respectivamente, 3 pacientes relataram pouca

dificuldade na função e depois o número diminuiu para 2, sendo que para 1 paciente a intensidade da dificuldade foi pouca e para outro moderada (Tabelas 6 e 7).

No quesito alimentação e digestão, foi relatado no início dificuldade em engolir alimentos sólidos por 2 pacientes pertencentes ao grupo que recebeu corticoide, destes 2 pacientes, a intensidade da dificuldade foi para 1 pouco e outro moderado; aos 15 e aos 30 dias apenas 1 apresentou pouca dificuldade. Foram 2 os pacientes que utilizaram o probiótico e relataram em fase inicial pouca dificuldade, o número diminuiu para 1 aos 15 dias e se manteve da mesma forma aos 30 dias. Na ingestão de líquido 1 paciente, pertencente ao grupo do corticoide, apresentou pouca dificuldade em fase inicial. De modo geral, 1 paciente que recebeu corticoide relatou pouco vômito aos 30 dias, dos pacientes que receberam probiótico 2 relataram pouco vômito, 1 em fase inicial e 1 aos 30 dias (Tabelas 8 e 9). Quanto aos aspectos emocionais e mentais, houve uma ligeira piora no grupo que recebeu o probiótico (Tabelas 10 e 11).

#### *Parâmetros morforológicos*

Dos 22 pacientes que completaram o estudo, 17 aceitaram a realização de biópsia ao final do tratamento. Desses, 8 receberam corticoide e os outros 9 probiótico. Ao início do estudo, as 13 amostras de LPO foram caracterizadas histologicamente por hiperqueratose (15/17; 88%), com predomínio de hiperparaqueratose, espongiose (17/17; 100%), atrofia epitelial (12/17; 71%), hipergranulose (12/17; 71%), degeneração hidrópica na camada espinhosa ou córnea (17/17; 100%), hiperplasia epitelial (13/17; 76,4%), exocitose linfocítica (17/17; 100%), vacuolização de células da camada basal (17/17; 100%), degeneração da camada basal (14/17; 82,3%), corpos colóides de Civatte (15/17; 88,2%) e mucosite de interface (17/17; 100%). Na lâmina própria, havia um padrão liquenoide de inflamação caracterizado por infiltrado linfocítico em forma de banda na interface entre a membrana basal e o tecido conjuntivo subjacente (13/17; 76,4%). Nenhum caso exibiu candidíase, displasia epitelial ou esclerose.

A terapia com corticoide ou probiótico resultou em alterações morfológicas nos tecidos epitelial e conjuntivo em comparação com as amostras de pré-tratamento. Atrofia epitelial e hipergranulose, inicialmente presente em 6 pacientes de cada grupo, ao final da terapia reduziu respectivamente para 3 (33,3%) e 4 (50%) nos pacientes que receberam probióticos, e para 2 (25%) e 4 (50%) pacientes que receberam corticoide. Corpos colóides de



Civatte foram inicialmente observados em todos os pacientes que receberam corticoide e após a terapia apenas 1 paciente apresentou esta este achado; entre os que receberam probiótico havia em 7 (87,5%) e ao final em 5 (62,5%). Inflamação perivascular reduziu de 4 (44,4%) para 2 (22,2%) entre os que utilizaram probióticos e de 5 (62,5%) para 1 (12,5%) no grupo que utilizou corticoide. A infiltração linfocítica subepitelial estava localmente presente (quando observada em 15% a 50% do tecido examinado) em 6 (75%) indivíduos que receberam corticoide, e ao final da terapia, em 3 (37,5%). Entre os que receberam probióticos 4 (44,4%) apresentavam o padrão localizado e outros 3 (33,3%) o padrão difuso (quando presente em mais de 50% do tecido examinado); após os 30 dias não havia nenhum paciente com o aspecto difuso e o padrão localizado foi observado em 8 (88,9%) indivíduos. Para os pacientes que receberam corticoide, também houve melhora em outros parâmetros, como: redução de cristas epiteliais em dente de serra (inicialmente em 5 pacientes e ao final em 1), da vacuolização de células da camada basal (de 8 para 3) e da degeneração desta camada (de 7 para 2), do infiltrado inflamatório polimorfonuclear (de 3 para 1) e de mucosite de interface (de 8 para 2). A contagem de linfócitos reduziu para 5 indivíduos (55,5%) que receberam tratamento com probiótico, enquanto para outros 2 (22,2%) este número aumentou. Para todos os que receberam corticoide houve redução, havendo diferença significativa entre os tratamentos ( $p=0,0023$ ) (Figura 2).

## Discussão

Este estudo avaliou o impacto da terapia tópica com propionato de clobetasol 0,05% ou probiótico *B. lactis* HN019 em aspectos subjetivos (desconforto e qualidade de vida) e objetivos (características clínicas e histopatológicas) de 22 pacientes com lesões orais sintomáticas de LPO. Em relação aos aspectos demográficos, como relatados na literatura, a maioria dos pacientes correspondeu a mulheres de meia-idade. O principal sítio afetado foi a mucosa jugal, na forma clínica reticular, e os sintomas mais relatados foram desconforto ao se alimentar, dor e ardência.<sup>1-3</sup>

Na evolução clínica de 15 dias, 50% dos pacientes de ambos os grupos relataram melhora dos sintomas. Apesar disso, na avaliação clínica observou-se redução da intensidade das lesões orais para poucos indivíduos (Tabela 3). Aos 30 dias, os pacientes que receberam probióticos e relataram melhora dos sintomas reduziu para 17% e a dor mediana referida na

EVA aumentou, mas manteve-se menor que antes do tratamento (Tabela 4). Essa variação nos aspectos clínicos de 15 para 30 dias apontam uma característica dinâmica do LPO já relatada na literatura.<sup>17</sup> Para os que receberam corticoides, os sintomas melhoraram para 78% e a dor referida na EVA reduziu. Na avaliação clínica, os que receberam corticoides tiveram redução da intensidade de lesões brancas e erosivas de forma mais expressiva (Figura 3) e o risco de desenvolver lesões orais em 30 dias foi maior entre os que utilizaram probióticos (Tabela 3).

Considerando a mediana obtida na escala Likert, aspectos mentais e emocionais pioraram para o grupo que recebeu probióticos, mas não houve diferenças entre os tratamentos quanto ao comportamento em geral (Tabelas 10 e 11). A avaliação da tolerabilidade à terapia pelo questionário SF-36 não detectou alterações significantes antes e após os tratamentos, havendo ainda aumento da mediana para saúde mental entre os que receberam probióticos (Tabela 5). Com relação aos aspectos bucais, houve melhora para ambos os grupos (Tabelas 6 e 7). Os efeitos colaterais observados entre os que receberam corticoide, xerostomia e candidíase, já estão bem estabelecidos na literatura,<sup>16,17</sup> mas os efeitos colaterais com o uso de probióticos ainda não foram muito investigados e não foi encontrado outro caso com a ocorrência de vômitos (Tabelas 8 e 9).<sup>24</sup>

Foi possível observar características histopatológicas típicas do LPO<sup>15</sup> em todas as biópsias realizadas antes do tratamento. Após os 30 dias, as alterações morfológicas entre os que receberam probióticos foram mínimas, enquanto para os que receberam corticoides, o diagnóstico de mucosite de interface pôde ser atribuído a apenas um indivíduo. A ação anti-inflamatória e imunossupressora dos corticosteroides, mesmo em formulações tópicas, é bem descrita na literatura.<sup>14-17</sup> Em relação aos probióticos, estudos prévios demonstraram que, além do impacto sobre disbiose, estas são substância com ação imunomoduladora, reduzindo a expressão de citocinas pro-inflamatórias.<sup>18-23</sup> Entretanto, embora em alguns pacientes tenhamos observado redução de células inflamatórias, a maioria das amostras se mantiveram inalteradas.

Este estudo teve algumas limitações. Como todos os participantes do estudo deviam apresentar lesões orais sintomáticas do LPO e o efeito de probióticos na cavidade oral ainda são pouco conhecidos, este estudo incluiu poucos participantes e várias de nossas análises foram descritivas. Além disso, a ausência de estudos sobre o seu impacto nos sintomas e achados morfológicos do LPO limitou a discussão de nossos achados. Apesar disso, nossos resultados apontam que o probiótico exerceu um efeito benéfico para os sintomas do LPO,

mas os sinais clínicos (Figura 3), morfológicos e imunofenotípicos pouco alteraram, principalmente quando comparado ao propionato de clobetasol 0,05%.

## Conclusão

Esses resultados sugerem que o probiótico exerceu um efeito benéfico para os sintomas do LPO, mas nas avaliações objetivas seu desempenho foi baixo, principalmente comparado ao corticosteroide tópico de alta potência.

## Referências

1. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(2): 207-214.
2. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013; 25(1): 93-100.
3. Artico G, Freitas R, Santos Filho A, Benard G, Romiti R, Migliari D. Prevalence of *Candida* spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus - A controlled study. *Oral Dis* 2014; 20(3): e36-e41.
4. Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79(6): 696-700.
5. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 284-294.
6. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T, Seymour GJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(9): 389-396.
7. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013; 58(9): 1057-1069.
8. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(1): 86-122.
9. McCartan BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24(6): 273-275.
10. Rojo-Moreno JL, Bagan JV, Rojo-Moreno J, Donat JS, Milian MA, Jimenez Y. Psychologic factors and oral lichen planus. A psychometric evaluation of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86(6): 687-691.

11. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004; 9(1): 1-7.
12. De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, Torresani C. Adhesion molecules on the plasma membrane of epidermal cells. II. The intercellular adhesion molecule-1 is constitutively present on the cell surface of human resting Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1990; 94(3): 317-321.
13. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13(4): 350-365.
14. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K, Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11(6): 338-349.
15. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(9): 507-512.
16. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S25 e21-12.
17. Kragelund C, Kieffer-Kristensen L, Reibel J, Bennett EP. Oral candidosis in lichen planus: the diagnostic approach is of major therapeutic importance. *Clinical oral investigations* 2013; 17(3): 957-965.
18. Broekart IJ, Walker, AW. Probiotics and chronic disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 40(3): 270-274.
19. Meurman, JH. Probiotics: Do they have a role in oral medicine and dentistry? *European Journal of Oral Sciences* 2005. 113: 188-196
20. Gopal KP, Gill HS, Rutherford J, Cross ML. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2001. 74: 833-839
21. Gill HS, Chiang BL, Sheih YH, Wang LH, Liao CK. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000. 54: 849-855.

22. Gill HS, Shu Q, Qu F. Probiotic treatment using *Bifidobacterium lactis* HN019 reduces weanling diarrhea associated with rotavirus and *Escherichia coli* infection in a piglet model. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001. **33**: 171-177.
23. Gill HS, Zhou JS. Immunostimulatory probiotic *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium lactis* HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis. *International Journal of Food Microbiology* 2005. **103**: 97-104.
24. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A, Menon VP, Black RE. Effects of *Bifidobacterium lactis* HN019 and prebiotic Oligosaccharide added to milk on iron status, anemia, and growth among children 1 to 4 years old. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2010. **51**(3): 341-346.
25. Liu C, Zhang Z, Dong K, Guo X. Adhesion and immunomodulatory effects of *Bifidobacterium lactis* HN019 on intestinal epithelial cells INT-407. *World Journal of Gastroenterology* 2010. **16**(18): 2283-2290.
26. Ware JE, Kosinski M, Keller ED: The SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA. The Health Institute, 1994.

## Tabelas e Figuras

### Tabelas

**Tabela 1.** Características demográficas dos pacientes com Líquen Plano Oral:

	<i>Corticoide</i>	<i>Probiótico</i>
Variável	n (%)	n (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	2 (18,2)	3 (27,3)
Feminino	9 (81,8)	8 (72,7)
<b>Cor</b>		
Branca	9 (81,8)	8 (80)
Parda/Negra	2 (18,2)	2 (20)
<b>Idade</b>		
Mediana	55	63
Q1-Q3	46-62	50-71
<b>Fumante</b>		
Sim	1 (9,1)	1 (9,1)
Não	10 (90,9)	10 (90,9)
<b>Ex-fumante</b>		
Sim	5 (25)	4 (20)
Não	5 (25)	6 (30)
<b>Elitismo</b>		
Sim	3 (30)	2 (18,2)
Não	7 (70)	9 (81,8)
<b>Autopercepção de saúde</b>		
Autopercebe-se saudável	8 (80)	7 (77,8)
Pouco saudável	1 (10)	1 (11,1)
Não saudável	1 (10)	1 (11,1)
<b>História médica</b>		
Diabete Mellitus	2 (18,2)	3 (27,3)
Hipertensão arterial	4 (36,4)	4 (36,4)
Osteoporose	0	2 (18,2)
Colesterol alto	1 (9,1)	1 (9,1)
Refluxo	3 (27,3)	1 (9,1)
Outras	9 (81,8)	8 (72,7)
Negativa	1 (9,1)	2 (18,2)
<b>Uso de medicação</b>		
Sim	7 (63,6)	10 (90,9)
Não	4 (36,4)	1 (9,1)
<b>Alergias</b>		
Sim	7 (63,6)	2 (22,2)
Não	4 (36,4)	7 (77,8)

**Tabela 2.** Características clínicas dos pacientes com Líquen Plano Oral:

	<i>Corticoide</i>	<i>Probiótico</i>
Variável	n (%)	n (%)
<b>Manifestação inicial</b>		
Cutânea	0	3 (27,3)
Oral	10 (100)	7 (63,6)
Genital e Anal	0	1 (9,1)
<b>Tipo de lesão inicial referida</b>		
Bolha	2 (28,6)	1 (10)
Úlcera	4 (57,1)	7 (70)
Inflamação	1 (14,3)	1 (10)
Mancha branca	0	0
Aspereza	0	1 (10)
Descamação	0	0
<b>Localização inicial da lesão</b>		
Gengiva	3 (30)	5 (45,5)
Língua	2 (20)	2 (18,2)
Mucosa jugal	4 (40)	2 (18,2)
Palato	2 (20)	0
Genital	0	1 (9,1)
Outros	0	2 (18,2)
<b>Tempo de duração da doença (anos)</b>		
<i>Mediana</i>	3	3
<i>Q1-Q3</i>	2,5-3	1-8
<b>Tempo de tratamento (anos)</b>		
<i>Mediana</i>	0	1
<i>Q1-Q3</i>	0-1	0-2,5

**Tabela 3.** Análise descritiva da Avaliação Clínica (feita através de fotografias padronizadas):

Variável	<i>Corticoide</i>			<i>Probiótico</i>		
	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)
<b>Placa branca</b>						
Ausente	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	0	0	0
Leve	2 (18,2)	5 (45,5)	5 (45,5)	0	1 (9,1)	1 (9,1)
Moderado	5 (45,5)	3 (27,3)	4 (36,4)	6 (54,5)	6 (54,5)	7 (63,6)
Intenso	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	5 (45,5)	4 (36,4)	3 (27,3)
<b>Eritema</b>						
Ausente	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)	0	0	0
Leve	4 (36,4)	6 (54,5)	5 (45,5)	7 (63,6)	7 (63,6)	7 (63,6)
Moderado	3 (27,3)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)
Intenso	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (27,3)	2 (18,2)	2 (18,2)
<b>Erosões</b>						
Ausente	6 (54,5)	7 (63,6)	7 (63,6)	4 (36,4)	4 (36,4)	4 (36,4)
Leve	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)	3 (27,3)	4 (36,4)	3 (27,3)
Moderado	1 (9,1)	1 (9,1)	0	3 (27,3)	2 (18,2)	3 (27,3)
Intenso	1 (9,1)	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
<b>Úlcera</b>						
Ausente	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	8 (72,7)	8 (72,7)	8 (72,7)
Leve	1 (9,1)	0	0	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)
Moderado	0	0	0	2 (18,2)	0	1 (9,1)
Intenso	0	0	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)



**Tabela 4.** Análise descritiva da Escala Visual Analógica de Dor (0 - 10) nos três tempos para cada grupo:

Tempo de avaliação	<i>Corticoide</i>		<i>Probiótico</i>	
	Mediana	Q1-Q3	Mediana	Q1-Q3
<b>Inicial</b>	1	0-4	4	0-6
<b>Após 15 dias</b>	1	0-2	2	0-5
<b>Após 30 dias</b>	0	0-2	3	0-8

**Tabela 5.** Análise descritiva das Escalas do Questionário SF-36 (0 – 100) contendo os valores iniciais e após 30 dias.

Escala	<i>Corticoide</i>		<i>Probiótico</i>	
	Inicial	30 dias	Inicial	30 dias
	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
<b>Capacidade Funcional</b>	85 (75-100)	90 (85-100)	90 (55-95)	82,5 (55-100)
<b>Aspectos físicos</b>	100 (75-100)	100 (100-100)	100 (0-100)	75 (50-100)
<b>Dor</b>	41 (31-42)	31 (30-42)	42 (21-54)	41 (22-54)
<b>Estado Geral de Saúde</b>	60 (52-72)	57 (52-62)	47 (47-57)	52 (42-62)
<b>Vitalidade</b>	30 (25-35)	30 (25-30)	30 (25-35)	30 (20-30)
<b>Aspectos Sociais</b>	43,8 (25-50)	50 (50-50)	50 (37,5-50)	37,5 (37,5-50)
<b>Aspecto Emocional</b>	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (33,3-100)	100 (66,7-100)
<b>Saúde Mental</b>	24 (20-28)	20 (16-32)	32 (32-36)	34 (28-36)

**Tabela 6.** Aspectos Bucais:

Variável	<i>Corticoide</i>			<i>Probiótico</i>		
	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)
<b>Feridas na boca</b>						
Nem um pouco (0)	4 (36,4)	6 (54,5)	10 (90,9)	3 (27,3)	5 (45,5)	5 (45,5)
Um pouco (1)	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)	3 (27,3)	3 (27,3)	0
Moderadamente (2)	4 (36,4)	2 (18,2)	0	3 (27,3)	2 (18,2)	5 (45,5)
Bastante (3)	2 (18,2)	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Extremamente (4)	0	0	0	1 (9,1)	0	0
<b>Sensação de queimação e ardência</b>						
Nem um pouco	4 (36,4)	7 (63,6)	8 (72,7)	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)
Um pouco	2 (18,2)	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)	5 (45,5)	2 (18,2)
Moderadamente	2 (18,2)	0	0	2 (18,2)	1 (9,1)	3 (27,3)
Bastante	2 (18,2)	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)
Extremamente	1 (9,1)	0	0	2 (18,2)	1 (9,1)	0
<b>Precisa evitar alimentos quentes, ácidos ou picantes</b>						
Nem um pouco	0	3 (27,3)	2 (18,2)	1 (9,1)	5 (45,5)	3 (27,3)
Um pouco	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	3 (27,3)	0	1 (18,2)
Moderadamente	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)
Bastante	4 (36,4)	2 (18,2)	3 (27,3)	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (13,6)
Extremamente						
<b>Inflamação na gengiva</b>						
Nem um pouco	8 (72,7)	7 (63,6)	8 (72,7)	4 (36,4)	7 (63,6)	5 (45,5)
Um pouco	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	2 (18,2)	2 (27,3)	2 (18,2)
Moderadamente	0	2 (18,2)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)	4 (36,4)
Bastante	1 (9,1)	0	0	2 (18,2)	0	0
Extremamente	1 (9,1)	0	0	0	1 (9,1)	0
<b>Dificuldade para falar ou mastigar</b>						
Nem um pouco	9 (81,8)	9 (81,8)	9 (81,8)	8 (72,7)	8 (72,7)	9 (81,8)
Um pouco	2 (18,2)	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)	3 (27,3)	1 (9,1)
Moderadamente	0	0	0	0	0	1 (9,1)
Bastante	0	0	0	2 (18,2)	0	0
Extremamente	0	0	0	0	0	0

**Tabela 7.** Valores obtidos na Escala de Likert (0-4) para aspectos bucais:

Tempo de avaliação	<i>Corticoide</i>		<i>Probiótico</i>	
	Mediana	<i>Q1-Q3</i>	Mediana	<i>Q1-Q3</i>
<b>Inicial</b>	1,2	0-1,6	1,3	1-1,6
<b>Após 15 dias</b>	0,8	0,2-1	0,8	0,4-1,8
<b>Após 30 dias</b>	0,6	0-0,8	0,8	0,4-2

**Tabela 8.** Aspectos da Alimentação e Digestão:

Variável	<i>Corticoide</i>			<i>Probiótico</i>		
	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)
<b>Dificuldade de engolir alimentos sólido</b>						
Nem um pouco	9 (81,8)	10 (90,9)	10 (90,9)	9 (81,8)	10 (90,9)	10 (90,9)
Um pouco	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (12,5)	1 (9,1)	1 (9,1)
Moderadamente	1 (9,1)	0	0	0	0	0
Bastante	0	0	0	0	0	0
Extremamente	0	0	0	0	0	0
<b>Dificuldade de engolir líquidos</b>						
Nem um pouco	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	11 (100)	11 (100)	11 (100)
Um pouco	1 (9,1)	0	0	0	0	0
Moderadamente	0	0	0	0	0	0
Bastante	0	0	0	0	0	0
Extremamente	0	0	0	0	0	0
<b>Vômitos</b>						
Nem um pouco	11 (100)	11 (100)	10 (90,9)	10 (90,9)	11 (100)	10 (90,9)
Um pouco	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	0	1 (9,1)
Moderadamente	0	0	0	0	0	0
Bastante	0	0	0	0	0	0
Extremamente	0	0	0	0	0	0
<b>Perda de peso</b>						
Nem um pouco	10 (90,9)	11 (100)	11 (100)	10 (90,9)	8 (72,7)	10 (90,9)
Um pouco	1 (9,1)	0	0	0	2 (18,2)	1 (9,1)
Moderadamente	0	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	0
Bastante	0	0	0	0	0	0
Extremamente	0	0	0	0	0	0

**Tabela 9.** Valores obtidos na Escala de Likert (0-4) para aspectos alimentares e digestivos:

Tempo de avaliação	<i>Corticoide</i>		<i>Probiótico</i>	
	Mediana	Q1-Q3	Mediana	Q1-Q3
<b>Inicial</b>	0	0-0	0	0-0
<b>Após 15 dias</b>	0	0-0	0	0-0,25
<b>Após 30 dias</b>	0	0-0	0	0-0,25

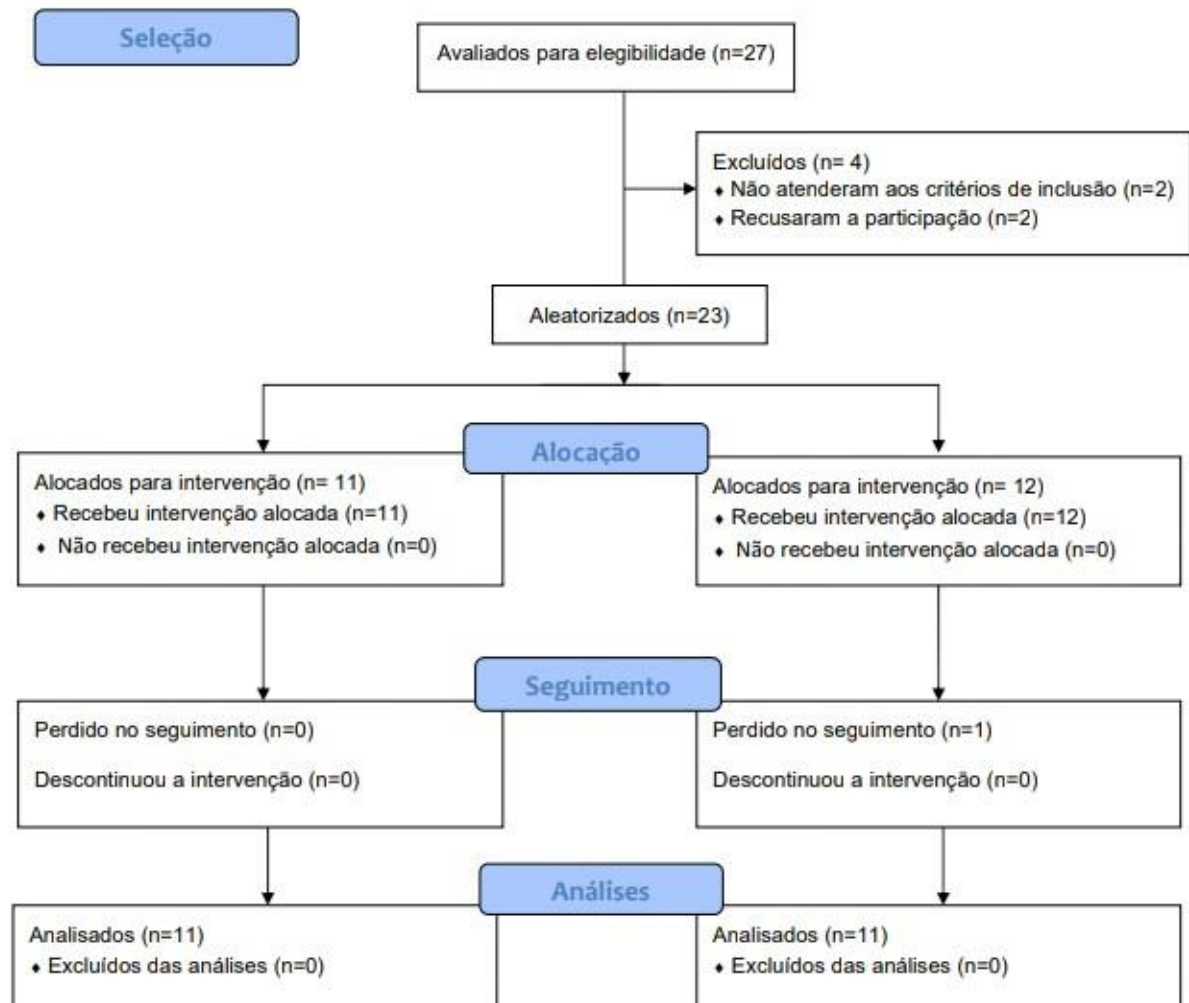
**Tabela 10.** Aspectos Mentais e Emocionais:

Variável	<i>Corticoide</i>			<i>Probiótico</i>		
	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)	Inicial n (%)	15 dias n (%)	30 dias n (%)
<b>Depressão</b>						
Nem um pouco	7 (63,6)	9 (81,8)	9 (81,8)	9 (81,8)	8 (72,7)	8 (72,7)
Um pouco	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (18,2)
Moderadamente	1 (9,1)	1 (9,1)	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)
Bastante	0	0	0	0	1 (9,1)	0
Extremamente	0	0	0	1 (9,1)	0	0
<b>Ansiedade</b>						
Nem um pouco	3 (27,3)	2 (18,2)	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)
Um pouco	3 (27,3)	5 (20,8)	3 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)
Moderadamente	3 (27,3)	4 (36,4)	3 (27,3)	0	1 (9,1)	0
Bastante	2 (18,2)	0	1 (9,1)	2 (18,2)	2 (18,2)	3 (27,3)
Extremamente	0	0	0	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)
<b>Dificuldade para dormir</b>						
Nem um pouco	6 (54,5,0)	7 (63,6)	7 (31,8)	5 (20,8)	5 (54,5,0)	3 (27,3)
Um pouco	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)	3 (27,3)
Moderadamente	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)	4 (36,4)	3 (27,3)	3 (27,3)
Bastante	0	0	0	1 (9,1)	1 (9,1)	1 (9,1)
Extremamente	0	0	0	0	0	1 (9,1)

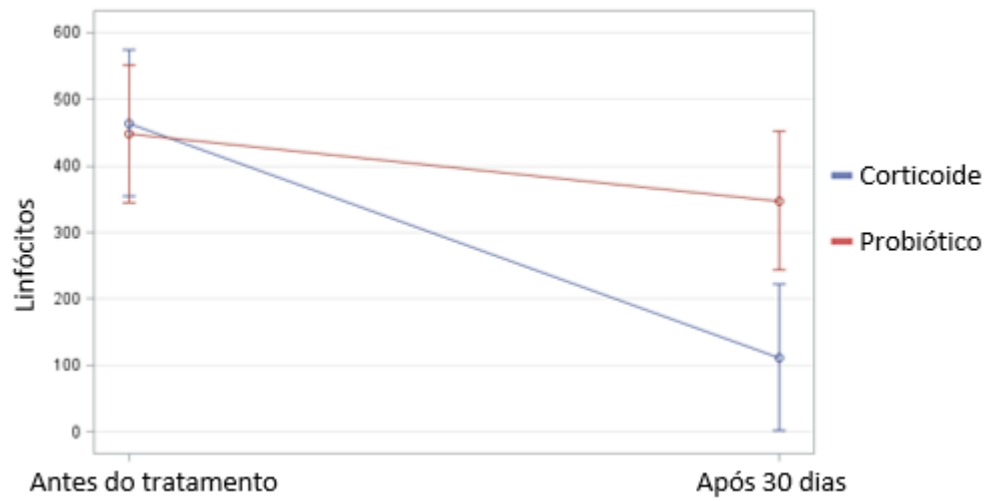
**Tabela 11.** Valores obtidos na Escala de Likert (0-4) para aspectos mentais e emocionais:

Tempo de avaliação	<i>Corticoide</i>		<i>Probiótico</i>	
	Mediana	<i>Q1-Q3</i>	Mediana	<i>Q1-Q3</i>
<b>Inicial</b>	0,67	0,33-1,33	0,67	0,33-2
<b>Após 15 dias</b>	0,67	0,33-1	1	0,33-2
<b>Após 30 dias</b>	0,33	0-1	1	0,33-2,33

## Figuras



**Figura 1.** Processo de seleção e inclusão de pacientes no estudo até a realização das análises.



**Figura 2.** Intervalo de confiança para número de linfócitos antes e após o tratamento.



**Figura 3.** Aspecto clínico de dois pacientes ilustrando a resposta ao tratamento com probiótico (A-C) e corticosteroide (D-F) no baseline, 15 e 30 dias após o tratamento.





**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE RIBEIRÃO PRETO**

Comissão de Graduação

**Folha de Informação**

Em consonância com a Resolução CoCEX-CoG nº 7.497/2018, informamos que a Comissão de Graduação da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP/USP) em sua 509ª Reunião Ordinária, realizada em 02 de maio de 2022, **aprovou**, fundamentando-se na sugestão da Subcomissão para Avaliação dos Trabalhos de Conclusão de Curso (TCCs) da Unidade, **a inclusão deste trabalho na Biblioteca Digital de Trabalhos Acadêmicos da USP (BDTA).**

Cumpre-nos destacar que a disponibilização deste trabalho na BDTA foi autorizada pelos autores (estudante e docente orientador) no formulário de indicação de orientador (conforme anexo).

Ribeirão Preto, 22 de junho de 2022.

**Prof. Dr. Michel Reis Messoria**  
Presidente da Comissão de Graduação  
FORP/USP

Ilma. Sra.

**Profa. Dra. Maria Cristina Borsato**

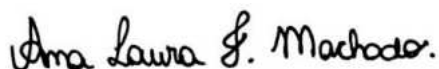
Presidente da Subcomissão para Avaliação dos TCCs da F-ORP

**FORMULÁRIO DE INDICAÇÃO DE ORIENTADOR(A)**

<b><u>DADOS PESSOAIS</u></b>	
Nome: Ana Laura Fracarolli Machado	
Nº USP: 10294619	Período: 9º período
Telefone de contato: (16) 99230-7155	E-mail USP: laura.fracarolli@usp.br
<b><u>INFORMAÇÕES SOBRE O TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO</u></b>	
Nome do Orientador(a): Ana Carolina Fragoso Motta	
Departamento: Departamento de Estomatologia, Saúde Coletiva e Odontolegal	
Área de conhecimento: Estomatologia	
Subárea: Doenças inflamatórias autoimunes	
<b><u>MODALIDADE</u></b>	
Modalidade: Pesquisa científica	
<b><u>ACEITE DO(A) ORIENTADOR(A)</u></b>	

Eu, Prof(a). Dr(a). Nome Completo Orientador(a), aceito ser orientador(a) do(a) aluno(a) supracitado(a), comprometendo-me a orientar, acompanhar e avaliar o desenvolvimento de seu Trabalho de Conclusão de Curso em todas as suas etapas.

Declaramos ter pleno conhecimento do Regulamento dos Trabalhos de Conclusão de Curso da F-ORP, estando, portanto, cientes de que este TCC poderá ser incluído na Biblioteca Digital de trabalhos Acadêmicos (BDTA) da USP.



Ana Laura Fracarolli Machado



Ana Carolina Fragoso Motta