

Relatório de Estágio

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Instituto Universitário de Ciências da Saúde

Manifestações Orais de Doenças Autoimunes: Lúpus Eritematoso
Sistémico

Filipa Fernandes Guimarães Cunha e Castro


Orientador: Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral

Aceitação do Orientador

DECLARAÇÃO

Eu, José Manuel Barbas do Amaral, com a categoria profissional de Professor Auxiliar Convidado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado Manifestações Orais de Doenças Autoimunes: Lúpus Eritematoso Sistémico, da Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Filipa Fernandes Guimarães Cunha e Castro, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 24 de Junho de 2016

O Orientador


Agradecimentos

Aos meus Pais, por todo o amor e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida, por estarem sempre ao meu lado e me acompanharem e motivarem em todos os meus passos. A eles devo tudo o que sou hoje, tudo o que faço, tudo de mim.

Ao meu Padrinho, por estar sempre presente e me apoiar em todas as etapas da minha vida, e fazer de mim a afilhada mais sortuda do Mundo.

Aos meus avós, por todo o amor, carinho, partilha e apoio incondicional. Guardo-vos para sempre no meu coração.

Ao meu noivo Marcos, por estar sempre presente nos bons e nos maus momentos e ter o dom de ser o meu melhor amigo, companheiro e confidente, tudo em simultâneo na mesma pessoa.

Ao meu Orientador, Professor Doutor José Manuel Barbas do Amaral, por todos os conhecimentos transmitidos e constante colaboração, pois sem a sua ajuda e disponibilidade, este trabalho não teria sido possível.

A todos os professores, por todo o auxílio, experiência e sabedoria, que consistiram, sem dúvida, em ferramentas valiosíssimas para a minha formação académica.

Às minhas colegas e amigas Ana Carla e Joana Barbosa, pela amizade, companheirismo e por todos os momentos partilhados ao longo destes 5 anos de curso.

*“Para ser grande, sê inteiro: nada Teu exagera ou exclui;
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes.”*

Fernando Pessoa

Resumo

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune, de etiologia desconhecida, que se expressa através da presença de rash cutâneo com lesões eritematosas em “asa de borboleta” (região malar), dores articulares, fotossensibilidade e úlceras orais. Pode ocorrer um comprometimento da função renal, pulmonar e cardíaca.

Objetivos: Fazer uma revisão das principais manifestações orais do LES descritas na literatura, bem como as respectivas regiões anatómicas orais mais comumente afetadas, a sua prevalência e o papel do médico dentista no diagnóstico e tratamento.

Material e métodos: A pesquisa bibliográfica foi realizada em diversas bases de dados científicas, tais como PubMed, ResearchGate, SciELO, ScienceDirect e EBSCO, cujos artigos analisados foram publicados entre os anos de 1990 e 2016. Foi utilizada a 7ª edição do livro-texto Oral Pathology and Oral Medicine editado pela Churchill Livingstone em 2002, no que respeita às manifestações do LES.

Discussão: As manifestações orais que podem ocorrer no LES são úlceras, placas brancas queratóticas e eritemato-escamosas, localizadas maioritariamente na mucosa jugal, palato, língua e lábios, lesões erosivas, queilite angular, xerostomia severa, periodontite, disfunção temporomandibular, neoplasias malignas, bem como infeções oportunistas e odontogénicas.

Conclusão: As manifestações orais no LES são mais prevalentes no sexo feminino, sendo as mais frequentes a presença de úlceras, placas queratóticas brancas, lesões bolhosas, lesões eritematosas, telangiectasias e queilite lúpica, afetando a mucosa oral, o palato, os lábios e a língua. A xerostomia severa, doença periodontal, infeções oportunistas e odontogénicas e neoplasias malignas poderão ocorrer. A articulação temporomandibular pode também ser afetada. Deve ser realizada uma cuidada análise e observação clínica pelo médico dentista, que poderá auxiliar na obtenção de um diagnóstico conclusivo de LES, através de uma intervenção médica multidisciplinar.

Palavras-chave: “lúpus eritematoso sistêmico”, “manifestações orais lúpus sistêmico”, “sinais orais lúpus”, “manifestações orais autoimunes”, “manifestações orais doenças autoimunes”, “manifestações orais lúpus eritematoso sistêmico”.

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with unknown etiology, which is expressed by the presence of cutaneous rash with “butterfly wing shape” erythematosus lesions (malar region), joints pain, photosensitivity and oral ulcers. It may occur the failure of renal function, heart and lungs.

Objectives: Reviewing the main oral manifestations in SLE described in the literature as well as their oral anatomical areas most commonly affected, prevalence and the dentist’s role in the diagnosis and treatment.

Material and methods: A literature research was performed in several scientific databases, such as PubMed, ResearchGate, SciELO, ScienceDirect and EBSCO, which articles were published between the years 1990 and 2016. It was also used the 7th edition of the textbook Oral Pathology and Oral Medicine edited by Churchill Livingstone in 2002, concerning the LES manifestations.

Discussion: The oral manifestations that may occur in lupus are ulcers, white keratotic and erythematosus plaques located mainly in the oral mucosa, palate, tongue and lips, erosive lesions, angular cheilitis, severe xerostomia, periodontitis, temporomandibular dysfunction, malignancies, as well as opportunistic and odontogenic infections.

Conclusion: Oral manifestations in SLE are more prevalent in females, and the most frequent are the presence of ulcers, white keratotic plaques, bullous lesions, erythematosus lesions, telangiectasias and lupic cheilitis, affecting the oral mucosa, the palate, lips and tongue. Severe xerostomia, periodontal disease, opportunistic and odontogenic infections and malignancies may occur. The temporomandibular joint may also be affected. It shall be performed a careful analysis and clinical observation by the dentist, who can help in obtaining a conclusive diagnosis of SLE, through a multidisciplinary medical intervention.

Keywords: “systemic lupus erythematosus”, “systemic lupus oral manifestations”, “lupus oral signs”, “autoimmune oral manifestations”, “autoimmune diseases oral manifestations”, “oral manifestations systemic lupus erythematosus”.

Palavras-chave

As palavras-chave utilizadas na pesquisa dos artigos para a elaboração da presente revisão bibliográfica foram as seguintes: "lúpus eritematoso sistêmico", "manifestações orais lúpus sistêmico", "sinais orais lúpus", "manifestações orais autoimunes", "manifestações orais doenças autoimunes", "manifestações orais lúpus eritematoso sistêmico", "systemic lupus erythematosus", "systemic lupus oral manifestations", "lupus oral signs", "autoimmune oral manifestations", "autoimmune diseases oral manifestations" e "oral manifestations systemic lupus erythematosus".

Esta pesquisa foi realizada em diversas bases de dados científicas, tais como PubMed, ResearchGate, SciELO, ScienceDirect e EBSCO, cujos artigos selecionados foram publicados entre os anos de 1990 e 2016.

Índice Geral

Aceitação do Orientador	i
Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Palavras-chave	v
Índice Geral	vi

CAPÍTULO I - MANIFESTAÇÕES ORAIS DE DOENÇAS AUTOIMUNES: LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1. Introdução	1
2. Objetivos	3
3. Material e métodos	4
4. Discussão.....	5
4.1. Manifestações Oraís no LES.....	5
4.1.1. Prevalência das manifestações orais no LES.....	5
4.1.2. Lesões Oraís	5
4.1.3. Características histopatológicas e imunohistoquímicas.....	9
4.1.4. Xerostomia e Síndrome de Sjögren.....	11
4.1.5. Infecções Oportunistas	11
4.1.6. Doença Periodontal.....	12
4.1.7. Articulação Temporomandibular	13
4.1.8. Infecções Odontogênicas	13
4.1.9. Risco de cancro.....	14
4.2. Diagnóstico diferencial	14
4.3. Diagnóstico definitivo.....	15
4.4. Tratamento e Prevenção	16
4.5. Prognóstico.....	17
4.6. O papel do Médico Dentista	17
5. Conclusão	17
6. Bibliografia.....	20

ANEXOS DO CAPÍTULO I

Anexo A1.....	25
Anexo A2.....	26
Anexo A3.....	27
Anexo A4.....	28
Anexo A5.....	29
Anexo A6	29
Anexo A7.....	30
Anexo A8	30
Anexo A9	31
Anexo A10	32
Anexo A11	33
Anexo A12.....	34
Anexo A13.....	35
Anexo A14.....	36
Anexo A15.....	37
Anexo A16.....	37
Anexo A17.....	38
Anexo A18.....	38
Anexo B1	39
Anexo B2.....	40
Anexo B3.....	41
Anexo B4.....	42

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

1. Estágio Geral em Clínica Geral Dentária	43
2. Estágio em Clínica Hospitalar	43
3. Estágio em Saúde Oral Comunitária.....	43

ANEXOS DO CAPÍTULO II

Anexo C1.....	46
---------------	----

Anexo C2.....	46
Anexo C3.....	47
Anexo C4.....	49

CAPÍTULO I - MANIFESTAÇÕES ORAIS DE DOENÇAS AUTOIMUNES: LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

1. Introdução

As doenças autoimunes (DAI) abrangem um diverso conjunto de patologias, cujo mecanismo geral de ação se baseia numa modulação disfuncional da resposta imune, através da produção de autoanticorpos e imunocomplexos que irão atingir e causar danos nos tecidos e órgãos do próprio organismo. A razão deste mecanismo não se encontra bem esclarecida até à data. Estas doenças apresentam algumas características em comum, sendo que se manifestam mais frequentemente no sexo feminino, aproximadamente entre a segunda e quarta década de vida. Poderão também estar ligadas a antecedentes familiares que sofreram de doenças autoimunes. Os níveis de autoanticorpos encontram-se geralmente aumentados, e poderão eventualmente ser detetados na corrente sanguínea de membros da família que não sejam afetados por DAI. Os doentes que sofrem de um determinado tipo de doença autoimune podem apresentar autoanticorpos no sangue relativos a outra DAI distinta, e portanto um maior risco e propensão para o seu desenvolvimento.¹

Os órgãos e regiões anatómicas afetados por destruição tecidual podem apresentar imunoglobulinas e/ou fatores de complemento que são detetados quando submetidos a análise específica. Acredita-se que os componentes HLA B8 e DR3 possam estar associados ao desenvolvimento deste tipo de patologia.¹

Dentro das DAI, existem aquelas que se classificam como doenças do tecido conjuntivo, mediadas pela reação de imunocomplexos originando inflamação e danos nos tecidos, como é o caso por exemplo da artrite reumatóide, esclerose sistémica, cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso. A característica principal destas é a multiplicidade de autoanticorpos, que na maior parte das vezes são inespecíficos, quer relativamente aos tecidos-alvo, quer em relação à doença em causa.¹

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela produção de autoanticorpos e imunocomplexos, que vão conduzir, em casos mais avançados, à destruição tecidual de diversas regiões anatómicas e eventual comprometimento funcional de alguns órgãos (função renal, pulmonar e cardiovascular).¹⁻⁵

Como referido anteriormente, embora circule na corrente sanguínea uma variedade de autoanticorpos inespecíficos, a presença de anticorpos antinucleares (ANA) e autoanticorpo anti-DNA de dupla hélice são importantes para fazer o diagnóstico específico de LES.¹

As manifestações gerais variam de indivíduo para indivíduo e apresentam diferentes intensidades conforme a evolução da doença, sendo as mais comuns a presença de rash cutâneo com lesões eritematosas, sobretudo na região malar, com aspeto de “asa de borboleta”, dores articulares, fotossensibilidade e alterações hematológicas.¹⁻⁴ Devido à possível existência de alterações a nível vascular e hematológico, poderá inclusivamente ocorrer o fenómeno de Raynaud.⁴

Em 1997, foram estabelecidos os critérios de classificação de LES do American College of Rheumatology (ACR), que incluem 11 sinais e sintomas principais, em que é necessária a presença de pelo menos 4 destes critérios para se estabelecer um diagnóstico de LES (Anexo A1).^{2,5} Estes critérios foram revistos e atualizados em 2012.³

Bezerra *et al*⁵ estudaram uma população de 32 doentes do sexo feminino com diagnóstico recente de LES com o objetivo de analisar as manifestações clínico-laboratoriais utilizando como referência esses mesmos critérios de classificação, sendo que as manifestações mais comuns consistiram na presença de artrite não erosiva, fotossensibilidade, anticorpo antinuclear, rash malar e alterações hematológicas. O comprometimento e dano orgânico era essencialmente cutâneo, embora este fator possa também estar relacionado com o facto da população desta região estar frequentemente sob exposição solar, e esta por sua vez possa induzir um risco acrescido de desenvolvimento da doença.

O mecanismo linfocitário presente no LES é explicado essencialmente por uma disfunção do sistema imune no que respeita ao reconhecimento dos antigénios pelos linfócitos Th CD4⁺, provocando uma hiper-reatividade por parte do sistema imune humoral (linfócitos B), originando uma produção excessiva de autoanticorpos e imunocomplexos contra o próprio organismo e precipitar nos tecidos e órgãos, sendo estes responsáveis pela ocorrência do dano tecidual, inflamação crónica e, eventualmente, falência do(s) órgão(s) atingido(s). Este mecanismo pode ser combatido pela atuação dos linfócitos T reguladores (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), na medida em que exercem a função de imunossupressão sobre os linfócitos Th CD4⁺, originando assim uma diminuição considerável da resposta

imune humoral pelos linfócitos B. Desta forma, os linfócitos T reguladores desencadeiam a manutenção de tolerância do sistema imune.⁶

No seu artigo, Iikuni *et al*⁶ pretendem averiguar, através de testes laboratoriais em ratinhos, a possível imunossupressão direta dos linfócitos T reguladores sobre linfócitos B, sem a intervenção dos linfócitos Th no LES, cujos resultados mostraram que tal mecanismo poderá ser possível.

Além deste estudo, Amarillyo *et al*⁷ defendem que o mecanismo de ação da IL-17, produzida pelos linfócitos Th17 que por sua vez sofreram diferenciação através da IL-23, e presente em numerosas DAI, poderá estar ligada à etiopatogenia do desenvolvimento de LES.

Testes laboratoriais efetuados em ratinhos, mostraram que os que apresentavam deficiência na IL-23 ou presença de anticorpo anti-IL-23 e, conseqüentemente, uma diminuição do nível de IL-17, se encontravam protegidos das manifestações do LES tanto a nível sorológico (autoanticorpos e aumento do número de linfócitos T reguladores) como a nível clínico (ausência de nefrite lúpica), pelo que a supressão da produção e respetiva ação da IL-17 poderá consistir futuramente numa possível abordagem terapêutica do LES.⁷

Relativamente às alterações imunológicas, Tan⁸ faz referência a um grupo de autoanticorpos que poderão ser indicativos de diagnóstico de LES, sendo que uns apresentam mais especificidade para o LES do que outros, como é o caso dos marcadores de autoanticorpos anti-DNA de dupla hélice e Anti-Sm. Os restantes marcadores que poderão também indicar presença de LES são os autoanticorpos anti-nRNP, anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La e os anticorpos antinucleares (ANA).

2. Objetivos

O presente relatório final de estágio pretende apresentar as principais manifestações orais do LES descritas na literatura, bem como as respetivas regiões orais anatómicas mais comumente afetadas. Este trabalho pretende também avaliar a prevalência destas manifestações, o papel que o médico dentista deve desempenhar na presença de doentes portadores desta patologia autoimune, principalmente no que respeita à tentativa de obtenção de um diagnóstico diferencial e conclusivo e no estabelecimento de terapêutica medicamentosa mais adequada.

3. Material e Métodos

Na elaboração da fundamentação teórica presente neste relatório final de estágio, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em diversas bases de dados científicas, tais como PubMed, ResearchGate, SciELO, ScienceDirect e EBSCO, com as palavras-chave “lúpus eritematoso sistêmico”, “manifestações orais lúpus sistêmico”, “sinais orais lúpus”, “manifestações orais autoimunes”, “manifestações orais doenças autoimunes”, “manifestações orais lúpus eritematoso sistêmico”, “systemic lupus erythematosus”, “systemic lupus oral manifestations”, “lupus oral signs”, “autoimmune oral manifestations”, “autoimmune diseases oral manifestations” e “oral manifestations systemic lupus erythematosus”, compreendida entre os anos de 1990 e 2016. Além dos artigos obtidos, foi utilizada a 7ª edição do livro-texto Oral Pathology and Oral Medicine editado pela Churchill Livingstone em 2002, no que respeita às manifestações do LES.

Critérios de Inclusão

Estudos que incluem informações clínicas gerais sobre lúpus eritematoso sistêmico (etiologia, prevalência, manifestações gerais e mais comuns, tratamento e prognóstico), artigos que integram no seu conteúdo as manifestações orais mais comuns no LES, artigos que incluem informações sobre prevalência e incidência das suas manifestações orais, artigos com casos clínicos onde tenham sido estudadas e observadas as suas manifestações orais, bem como as suas características histopatológicas e imunohistoquímicas, artigos que abordam o papel que o médico dentista deve desempenhar na presença de doentes que sofrem de LES e estudos com as características anteriormente descritas publicados em português e inglês.

As variantes “lúpus eritematoso cutâneo agudo” e “lúpus eritematoso sistêmico bolhoso” foram incluídos nestes critérios, devido à sua apresentação multi-sistêmica e quadro clínico semelhante ao do lúpus eritematoso sistêmico.

Critérios de Exclusão

Estudos que abordam exclusivamente outras patologias ou variantes de LE que não o lúpus eritematoso sistêmico.

4. Discussão

4.1. Manifestações Oraís no LES

4.1.1. Prevalência das manifestações orais no LES

O lúpus eritematoso sistêmico é mais prevalente no sexo feminino, em idade fértil e aproximadamente entre a segunda e quarta décadas de vida, embora possa afetar ambos os sexos em qualquer faixa etária.^{1,9-11} Esta mesma prevalência tende a refletir-se de modo semelhante no que respeita ao aparecimento das suas manifestações orais.⁹

Lourenço *et al*⁹ mostraram, contudo, uma baixa prevalência de lesões orais no LES (11,95%) na sua amostra populacional, tendo sido o género feminino o mais afetado.

Gonçalves *et al*¹² constataram no seu estudo, que a baixa prevalência destas manifestações (22%) obtida na sua amostra populacional poderia dever-se ao facto de, no momento da observação clínica, a maioria dos doentes se encontrar previamente submetida a tratamento. O autor afirma, desta forma, que a prevalência depende do momento em que os doentes são submetidos ao exame clínico.

Rhodus *et al*¹³ pelo contrário, observaram no seu estudo, uma elevada taxa de prevalência de lesões orais no LES, tais como úlceras, queilite angular, mucosite e glossite (entre 81,3% e 87,5%). Outros sinais e sintomas orais no LES, tais como glossodinia, disgeusia e disfagia, revelaram também uma alta prevalência (entre 75% a 87,5%).

Na amostra populacional estudada por Umbelino Júnior *et al*¹⁴ no âmbito de uma investigação de manifestações orais no LES, verificaram uma prevalência de lesões orais de 6,5%, candidíase de 20,1% e de leucoplasia pilosa oral de 3,7%.

Apesar de ser mais frequente o aparecimento de lesões orais no LES no género feminino, globalmente a prevalência específica das suas manifestações orais é baixa.^{9,12}

4.1.2. Lesões Oraís

Borba *et al*² apresentam no seu artigo os critérios de classificação de lúpus eritematoso sistêmico do American College of Rheumatology de 1997, sendo que um deles faz referência à presença de úlceras orais e nasofaríngeas.

Lourenço *et al*⁹ realizaram um estudo, com o objetivo de avaliar clinicamente as manifestações orais no LES, em 188 doentes com diagnóstico de lúpus eritematoso (LE) confirmado, dos quais 26 (19 do sexo feminino e 7 do sexo masculino) apresentavam manifestações orais. Apenas 13 doentes (11 do sexo feminino e 2 do sexo masculino) apresentavam a variante sistêmica e lesões orais em simultâneo. As lesões orais

observadas foram placas brancas queratóticas na mucosa oral (algumas bilateralmente) e palato, lesões eritemato-escamosas na superfície ventral da língua (bilateralmente), pavimento da boca (bilateralmente) e palato, placas purpúricas no palato duro, placas atróficas discóides escamosas no lábio inferior, placas ulceradas no lábio inferior, mucosa oral e língua e lesões bolhosas na língua, lábios e mucosa oral (Anexo A2).

O autor concluiu, desta forma, que as regiões anatômicas mais afetadas foram a mucosa oral, palato, lábio inferior e língua.⁹ Nos estudos posteriores de Lourenço *et al*¹⁰ e Marques *et al*¹¹ as lesões orais observadas mostraram-se sensivelmente semelhantes (Anexos A3 e A4).

No estudo de Gonçalves *et al*¹², que tinha como objetivo avaliar a frequência das manifestações orais em doentes portadores de doenças dermatológicas, foi avaliada uma amostra de 88 doentes (57 do sexo feminino e 31 do sexo masculino), dos quais 18 sofriam de lúpus eritematoso sistêmico. Esta avaliação tinha em consideração vários fatores, tais como a localização anatômica e características clínicas das lesões observadas, a idade, o sexo e a raça. Apenas 22% destes doentes apresentavam manifestações orais, nomeadamente placas eritematosas na mucosa jugal (50%), máculas avermelhadas no palato (25%) e lesões ulceradas na língua (25%). Também se observaram placas eritematosas na língua. Desta forma, os autores consideram que os principais locais anatômicos atingidos são a mucosa jugal, lábios, palato e língua.

Rhodus *et al*¹³ observaram no seu estudo distintas manifestações orais no LES, tais como úlceras, queilite angular, mucosite, glossite, disfagia, disgeusia, glossodinia, xerostomia, periodontite e ainda cárie dentária, apresentando todas elas uma alta prevalência.

Umbelino Júnior *et al*¹⁴ observaram que as regiões anatômicas mais atingidas foram principalmente o dorso da língua, mucosa jugal e lábios. No seu estudo, cujo objetivo era investigar as lesões orais e laboratoriais em doentes com lúpus eritematoso sistêmico, realizado com 155 doentes com diagnóstico confirmado de LES, apenas foram encontradas lesões orais em 10 doentes. As lesões brancas e eritematosas mostraram-se predominantemente presentes neste estudo (46,2%), sendo o dorso da língua o local anatômico mais afetado (38,4%). Também foram observadas lesões eritematosas extensas com área de úlcera plana na região paramediana direita, placa branca na região central do lábio inferior e queilite angular (Anexo A5).

As manifestações orais descritas por Chi *et al*¹⁵ no LES revelaram a presença de placas em favo-de-mel, lesões discóides, placas queratóticas com relevo, eritema, lesões purpúricas, petéquias, queilite lúpica e úlceras de formato irregular.

Num dos casos clínicos de Simões *et al*¹⁶ observaram-se lesões orais numa doente com LES, que apresentava uma mácula eritematosa com sinais discretos de estria branca na mucosa do lábio inferior.

A presença de lesões orais, tais como máculas ou placas avermelhadas, úlceras rodeadas por um padrão estriado irradiado, placas brancas e pigmentação no palato duro, lábios e mucosa oral, gengivite descamativa, gengivite marginal, lesões mucosas erosivas, inflamação, eritema, lesões queratóticas brancas (placas ou pápulas), lesões granulomatosas e ainda possível transformação maligna de algumas das úlceras orais, são também referidas por outros autores.^{13,17,18}

No caso clínico descrito por Delavarian *et al*¹⁸ foram observadas úlceras com padrão difuso na região lingual da gengiva aderida mandibular, bilateralmente, e também na gengiva do palato duro.

Jamilloux *et al*¹⁹ analisaram dois casos clínicos nos quais defendiam que a pigmentação oral poderia ser um sinal de LES. Num deles, a doente apresentava-se com dor e hiperpigmentação geográfica da língua associada com manchas na mucosa oral (Anexo A6). Esta doente tinha sido tratada com hidroxicloroquina e prednisolona.

No segundo caso, o doente apresentava pigmentação na língua, e após 18 meses de administração da terapêutica medicamentosa, revelou uma recidiva dessa mesma pigmentação, desta vez apresentando-se de forma ponteadada (Anexo A6), tendo sido tratado posteriormente com rituximab. A terapêutica medicamentosa estipulada para o tratamento de LES em ambos os casos confirmou que estas lesões eram atribuíveis ao LES, uma vez que estas desapareceram após a administração da terapêutica.¹⁹

Orteu *et al*²⁰ apresentam no seu artigo as lesões orais encontradas em dois doentes com LES. O primeiro doente apresentou-se à consulta com uma lesão discóide dolorosa na mucosa oral com dois meses de duração e com um padrão linear atípico, estria branca hiperqueratótica e talangiectasia com uma base atrófica eritematosa. Apresentava também uma úlcera discreta com bordo hiperqueratótico. Numa fase posterior, este doente desenvolveu uma lesão extensa em favo-de-mel no palato duro, ulceração na mucosa oral e queilite.

A segunda doente, por sua vez, apresentava lesões erosivas na mucosa oral, tendo desenvolvido posteriormente lesões *lichen planus-like*.²⁰

Ramakrishna *et al*²¹, além de fazerem referência a algumas destas lesões no seu artigo, apresentam um caso clínico de uma doente com uma história clínica de úlceras orais recorrentes e outras manifestações como queilite angular, múltiplas lesões cariosas e a presença de uma úlcera eritematosa no palato que persistiu no final do tratamento proposto.

No estudo de López-Labady *et al*²² com 6 doentes do sexo feminino diagnosticadas com LES há menos de dois anos, observaram-se as seguintes lesões orais: máculas avermelhadas no palato duro, placas avermelhadas no lábio superior e inferior e úlceras na mucosa oral, duas delas rodeadas por estrias brancas.

Nico *et al*²³ defendem que o lábio é mais suscetível ao desenvolvimento de queilite e outras lesões, sobretudo na região do vermelhão, devido à sua histologia peculiar e a fatores predisponentes como a exposição solar. Referem ainda que estas lesões podem estar associadas ao rash malar típico de LES.

As lesões observadas nos lábios consistiram desde eritema, edema, crostas e lesões erosivas até lesões necróticas bem como pequenas vesículas na zona do vermelhão e bordo e na pele da face (Anexo A7).²³

A variante bolhosa do LES caracteriza-se pela presença de pequenas e múltiplas lesões bolhosas com crosta e disposição linear de vesículas que podem estar presentes na região do vermelhão do lábio (Anexo A7 e A8).²³⁻²⁵

No caso clínico apresentado por Gurenlian²⁶, a doente apresentava úlceras orais, eritema no palato induzido por infeção secundária por *Candida spp*, gengivite coincidindo com os períodos de exacerbação do LES e sintomas de xerostomia severa.

Vários autores fazem referência a outras manifestações orais relacionadas com determinados sinais e patologias, tais como xerostomia e síndrome de Sjögren (SS)²⁶⁻²⁸, ocorrência de infeções oportunistas^{26,29}, desenvolvimento de doença periodontal (DP)³⁰⁻³⁴, disfunção temporomandibular³⁵, infeções odontogénicas³⁶ e neoplasias malignas^{37,38}.

Nos doentes com SLE avaliados por Jensen *et al*²⁸ foram observadas algumas manifestações na mucosa oral, sendo que a talangiectasia se revelou a lesão predominante. As restantes lesões consistiram na presença de eritema no palato, glossite rombóide mediana, língua fissurada e hiperplasia epitelial focal.

4.1.3. Características histopatológicas e imunohistoquímicas

Lourenço *et al*⁹ verificaram que as lesões orais que afetavam a sua população estudada apresentavam algumas das seguintes características a nível histopatológico e imunohistoquímico: células da mucosa com hiperparaqueratose, acantose e infiltrado inflamatório liquenóide, degeneração hidrópica da camada basal do epitélio com presença de corpos colóides e sinais de apoptose das células basais, hipergranulose do epitélio de revestimento, áreas de atipia celular e epitelial com presença de corpos colóides, estreitamento da membrana vascular e epitelial, infiltrado inflamatório perivascular, depósito linear de IgG e/ou fator de complemento C3 ao longo da membrana epitelial e presença de citoqueratinas CK5, CK6, CK10 e CK16 (Anexo A9).

A mucosite liquenóide acompanhada de infiltrado perivascular e profundo, proliferação pseudoepiteliomatosa, áreas de atrofia epitelial e depósitos PAS-positivos na membrana basal foram também observados. Num dos casos de lúpus de variante bolhosa, o epitélio de revestimento estava ausente. Foram também encontrados depósitos de IgM em corpos citóides.⁹

Lourenço *et al*¹⁰ e Marques *et al*¹¹ realizaram estudos em que observaram as características do infiltrado inflamatório e do respetivo perfil das citocinas. Histologicamente, as características observadas revelaram ser sensivelmente as mesmas do estudo anteriormente descrito⁽⁹⁾, além de um depósito granular de IgA e IgM na membrana basal. Além disso, constatou-se que, entre uma variedade de aspetos clínicos e histopatológicos, o infiltrado inflamatório era maioritariamente constituído por linfócitos T CD3⁺ e CD4⁺, que estão claramente envolvidos na fisiopatologia do LES. Também foram encontradas, embora em menor escala, linfócitos T CD8⁺, macrófagos e células de Langerhans (Anexos A10 e A11).¹⁰

Quanto ao perfil das citocinas deste infiltrado, verificou-se que existe uma forte expressão das citocinas IFN- γ , TNF- α e IL-10, que têm sido estudadas como elementos envolvidos na patogénese do LES. Outras citocinas IL-4, IL-5, IL-6 e IL-12 foram observadas, sendo que a IL-12 era a que apresentava menor expressão (Anexos A12 e A13).¹¹

Umbelino Júnior *et al*¹⁴ afirmam, em concordância com outros autores, que as lesões orais podem demonstrar a nível microscópico para ou ortoqueratose, acantose, atrofia epitelial, degeneração vacuolar da camada basal, espessamento da membrana

basal, infiltrado mononuclear liquenóide e vasculite profunda.^{9,14,17,22} O autor observou ainda microscopicamente um esfregaço do bordo da língua de um doente com LES, onde foi detetada a presença de células queratinizadas e inclusivamente hifas de *Candida spp* (Anexo A5).¹⁴

No caso clínico de Simões *et al*¹⁶ foram observadas as seguintes características histopatológicas na lesão biopsada: hiperqueratose do epitélio escamoso estratificado e infiltrado linfocitário no tecido conjuntivo com células plasmáticas e linfocíticas, distribuído sob um padrão difuso e perivascular. Também foi detetada, após realização do teste de imunofluorescência direta, a presença de IgM.

Jamilloux *et al*¹⁹ relataram dois casos clínicos em que ambos apresentaram pigmentação oral no contexto clínico de LES, que foram submetidas a biópsia. No primeiro caso, a biópsia ao lábio revelou grânulos de melanina, infiltrado linfocitário inflamatório e a imunofluorescência revelou-se positiva para o *Lupus Band Test*. No segundo caso, as lesões submetidas a biópsia mostraram depósitos de hemossiderina e grânulos de melanina.

No primeiro caso clínico observado por Orteu *et al*²⁰, a lesão discóide presente na mucosa oral apresentava sinais de paraqueratose, alterações estruturais da camada basal, núcleo hiper Cromático e infiltrado linfocítico. Já a lesão em favo-de-mel que se desenvolveu posteriormente apresentava áreas alternadas de hiperplasia epitelial e atrofia, paraqueratose, alterações vacuolares e infiltrado linfocítico denso. Além disso, também se observou a presença de IgM, IgG e fator de complemento C3 na membrana basal.

Ramakrishna *et al*²¹ afirmam que mais de 90% dos doentes com LES apresentam depósito granular de fatores de complemento, principalmente C3, e de imunoglobulinas na membrana basal.

López-Labady *et al*²² observaram no seu estudo diversas características histopatológicas e imunohistoquímicas nas lesões orais encontradas na sua amostra populacional, discriminadas no Anexo A14.

Nas manifestações orais do LES podem ser encontrados depósitos de IgG, IgA, IgM e fator de complemento C3 na membrana basal, em que os mais comuns são os depósitos de IgM e C3 em corpos colóides. Contudo, a positividade para IgG e IgA são mais específicos para o LES.^{23,24,27}

4.1.4. Xerostomia e Síndrome de Sjögren

Rhodus *et al*¹³ afirmaram a existência de uma elevada prevalência de xerostomia em doentes com LES, atribuindo a razão do aparecimento de grande parte das lesões orais observadas à disfunção das glândulas salivares induzida por esta DAI.

Gurenlian²⁶ relata um caso clínico de uma doente com LES em que relaciona esta patologia autoimune com a síndrome de Sjögren. O facto de a doente se encontrar sob um esquema terapêutico composto por numerosos fármacos para o tratamento do LES, conduziu possivelmente, e conjuntamente pela própria ação do LES, a um quadro de síndrome de Sjögren secundário e consequentemente, ao desenvolvimento de xerostomia severa.

É preciso também ter particular atenção aos nódulos linfáticos na presença de SS secundária, uma vez que, embora raramente, estes doentes podem eventualmente desenvolver um pseudolinfoma, evoluindo por vezes para um quadro de linfoma não-Hodgkin.²⁶

Fernandes *et al*²⁷ realizaram em estudo comparativo entre as características histológicas do LES e SS através de biópsia das glândulas salivares menor, sendo que a principal diferença entre estas duas consistia no depósito maioritário de IgA na SS e uma predominância de IgG na membrana basal dos ductos das glândulas salivares no LES (Anexo A15 e A16).

Jensen *et al*²⁸ constataram no seu estudo que os doentes que sofriam de LES apresentavam xerostomia e um fluxo salivar significativamente menor relativamente ao grupo-controlo, sendo que em alguns deles considerou a hipótese de estarem a desenvolver uma possível síndrome de Sjögren secundária.

No entanto, existem autores que refutam a hipótese de desenvolvimento de síndrome de Sjögren secundária na presença de LES, defendendo que o quadro de xerostomia constitui uma alteração das glândulas salivares por sialoadenite lúpica, refletindo assim uma das apresentações multi-sistémicas de LES.^{23,27}

Outros autores colocam as duas hipóteses como possíveis, referindo que são necessários mais estudos para confirmar estas afirmações.²⁸

4.1.5. Infeções Oportunistas

Na amostra populacional estudada por Umbelino Júnior *et al*¹⁴ no âmbito de uma investigação de lesões orais no LES, verificou-se uma prevalência de candidíase de 20,1%

e de leucoplasia pilosa oral de 3,7%. Observou ainda a presença de hifas de *Candida spp* numa das lesões orais do bordo da língua biopsada (Anexo A5).

Gurenlian²⁶ relata no seu caso clínico o desenvolvimento de infeção fúngica das unhas numa doente com LES, que refere estar associada à administração prolongada de metotrexato, utilizado para o tratamento de LES numa determinada fase da doença. Além desta, apresentava também uma lesão eritematosa no palato, que classificou como uma lesão característica de candidíase.

Fangtham *et al*²⁹ referem que a candidíase pode ser induzida pela terapêutica com imunossuppressores e prednisolona utilizada no LES. Por outro lado, a hidroxicloroquina parece exercer um efeito protetor em relação ao desenvolvimento desta infeção fúngica.

Desta forma, a candidíase parece ser a principal infeção oportunista a nível oral passível de ocorrer no LES, quer por indução desta DAI, quer pela terapêutica administrada para o seu tratamento.^{14,26,29}

4.1.6. Doença Periodontal

No estudo de Umbelino Júnior *et al*¹⁴, a sua amostra populacional mostrou um índice de sangramento e de bolsas periodontais de aproximadamente 18%, sugerindo assim, que os doentes com LES apresentam uma maior necessidade de adesão ao tratamento periodontal em relação à população em geral. Refere ainda que a progressão da doença periodontal, devido ao seu carácter inflamatório e de suscetibilidade a agentes infecciosos, poderá ser influenciada pela presença do LES, embora sejam necessários mais estudos que comprovem tal suposição.

Gurenlian²⁶ relata um caso clínico de uma doente com LES que se apresentava com episódios intermitentes de gengivite localizada, acreditando-se que coincidiam com os episódios de exacerbação do LES. Apesar deste fator, a doente apresentava um bom status periodontal.

Mutlu *et al*³⁰, ao contrário do que foi referido noutros artigos, observaram no seu estudo que a presença de bolsas periodontais nos doentes com LES era menor comparativamente ao grupo-controlo. Os autores defendem, segundo estes resultados, que esta baixa incidência de DP na presença de LES podia dever-se à possibilidade de os doentes examinados se encontrarem sob uma terapêutica prolongada com corticoesteróides, imunossuppressores e anti-inflamatórios não-esteróides.

Aggarwal *et al*³¹ apresentam um caso clínico, no qual defendem uma eventual relação entre o aparecimento de rash cutâneo malar em “asa de borboleta” e algumas manifestações periodontais, tais como gengivite, lesões inflamatórias e ainda descoloração da gengiva.

Marques *et al*³² publicaram recentemente um artigo que defende a existência de uma possível associação entre o LES e a doença periodontal, mediada pelo mecanismo do TLR-2 e TLR-4, na medida em que estes se encontram em níveis elevados na doença periodontal e estão simultaneamente relacionados com a aceleração e progressão de reações autoimunes no organismo (Anexo A17).

Ramirez-Lugo *et al*³³ apresentam um caso clínico de necrose alveolar extensa e áreas ulceradas na margem gengival com dor intensa a nível periodontal numa doente com LES. Os autores atribuíram esta necrose alveolar como uma possível manifestação de LES, embora não tenha sido possível comprová-la, uma vez que a doente não resistiu ao estágio avançado da doença e, como tal, não foi possível avaliar a evolução com a terapêutica.

A doença periodontal parece gerar alguma controvérsia no que respeita às possíveis associações entre esta e o LES, pelo que se recomenda que os doentes portadores desta DAI sejam submetidos a uma avaliação periodontal periódica.³⁴

4.1.7. Articulação Temporomandibular

Aliko *et al*³⁵ realizaram um estudo que tinha como objetivo avaliar a presença de sintomatologia da articulação temporomandibular (ATM) em doentes com LES. Os resultados obtidos demonstraram que estes doentes apresentam um maior comprometimento da ATM relativamente ao grupo-controlo, sendo a dor o principal sintoma presente.

4.1.8. Infecções Odontogénicas

Yalcin *et al*³⁶ referem que o lúpus eritematoso sistémico pode ser um eventual fator predisponente para o agravamento de infeções odontogénicas e, conseqüentemente, possível desenvolvimento de angina de Ludwig, devido ao comprometimento do sistema imune.

4.1.9. Risco de cancro

O LES encontra-se associado a um ligeiro aumento na incidência global de neoplasias malignas, destacando-se um risco mais elevado (três vezes superior) de desenvolvimento do linfoma não-Hodgkin, apesar de este consistir num evento raro.^{37,38}

Além deste linfoma, existem outras neoplasias que poderão estar associadas ao LES, nomeadamente o cancro do pulmão, hematológico, cancro do colo do útero e da cabeça e pescoço. Curiosamente, o LES parece exercer um efeito protetor e consequente diminuição no risco de desenvolvimento do cancro da mama, endométrio, ovários e também do cancro da próstata.^{37,38}

Até à data atual, não existem evidências significativas que classifiquem a atividade do LES como sendo um fator de risco inerente ao desenvolvimento de cancro. No entanto, a literatura sugere que a ciclofosfamida pode ser um fator de risco para o desenvolvimento tardio de neoplasias hematológicas no LES, apesar da exposição a este fármaco não explicar concretamente a maior parte do perfil de risco neoplásico.³⁸

Medidas preventivas como a cessação tabágica e um rastreio periódico de cancro são importantes para os doentes portadores de LES.³⁸

4.2. Diagnóstico diferencial

Alguns autores defendem a importância da obtenção de um diagnóstico diferencial de LES com outras doenças, tais como líquen plano (LP), leucoplasia, doenças vesicobolhosas e carcinoma de células escamosas, sendo que a realização de biópsia e testes de imunofluorescência direta para avaliação histopatológica e imunohistoquímica são fundamentais.^{9,11,21,22}

O líquen plano, devido às semelhanças com alguns tipos de lesões do LES, constitui a principal patologia segundo a qual deve ser realizado um diagnóstico diferencial de LES.^{1,9} Além do líquen plano e do carcinoma de células escamosas, também deve ser feito um diagnóstico diferencial de outras condições como a chronic junctional stomatitis, reações liquenóides, doença do enxerto contra hospedeiro e ainda eritema multiforme.^{11,14,16}

Marques *et al*¹¹ apresentam as principais características histopatológicas do diagnóstico diferencial entre lúpus eritematoso, líquen plano e reações liquenóides medicamentosas (Anexo A18).

A distinção entre o LES e o LP baseia-se essencialmente na presença de depósitos de imunoglobulinas no LES, que são raros no LP e na leucoplasia, cujo diagnóstico diferencial pode ser obtido através da realização do *Lupus Band Test*.^{21,39}

Nico *et al*^{23,24} referem que na variante bolhosa de LES deve ser realizado diagnóstico diferencial de herpes simplex, penfigóide bolhoso, dermatite herpetiforme, doença IgA linear, eritema multiforme, pênfigo vulgar e paraneoplásico.

4.3. Diagnóstico definitivo

O diagnóstico definitivo desta doença autoimune realizado pela observação e avaliação clínica das manifestações orais só é possível através de um exame completo, que passa pela colheita de toda a informação clínica e história médica do doente, observação das lesões presentes e análise histopatológica através de testes de biópsia e imunofluorescência direta que indiquem as características histopatológicas e imunohistoquímicas previamente descritas, assim como análises serológicas, além de um acompanhamento constante por parte do profissional de saúde especialista.^{9,10,16,22}

Quanto a análises serológicas, o LES é caracterizado pela numerosa produção de anticorpos ANAs (positivo em 96-100% dos doentes), anti-DNA nativo de dupla hélice, fator reumatóide, anticorpo anti-Sm, anticorpo anti-RO (SS-A) e anticorpo anti-LA (SS-B).^{8,21} Além disso, o LES difere do lúpus eritematoso cutâneo (LEC) através da presença serológica de autoanticorpos, alterações hematológicas como leucopenia de grau médio e presença de anticorpo anti-nuclear (ANA).¹⁶

É de extrema importância a observação de qualquer manifestação e/ou lesão oral, uma vez que, em alguns casos, estas podem ser o primeiro e o único sinal e/ou sintoma de LES. Contudo, por vezes o diagnóstico não consiste numa tarefa fácil para os profissionais de saúde, devido à diversidade de grau e tipo de lesões presentes, e à resposta duvidosa das lesões em alguns casos face ao plano de tratamento estabelecido.^{20,21} Sendo o LES uma doença grave, mesmo no seu início, é necessário um diagnóstico precoce para que se possa iniciar uma terapêutica mais adequada.⁴⁰

Segundo López-Labady *et al*²², os doentes que são submetidos a exame clínico oral no momento em que já estão sob a ação de terapêutica com imunossuppressores, o respetivo diagnóstico concreto pode ser induzido em erro, uma vez que estes fármacos mascaram a presença destas lesões orais.

4.4. Tratamento e Prevenção

O tratamento das manifestações desta patologia autoimune passa principalmente pelo estabelecimento de terapêutica medicamentosa com fármacos, como por exemplo, os imunossuppressores, corticoesteróides tópicos e/ou sistêmicos, antimaláricos, anti-inflamatórios não-esteróides e ainda multivitamínicos e aplicação tópica de antissépticos no caso concreto de lesões orais.^{1,18-21,26} No entanto, os tratamentos efetuados com estes fármacos nem sempre apresentam resultados eficazes e positivos, pois algumas lesões orais persistem apesar da terapêutica medicamentosa.^{1,20,21}

Cawson *et al*¹ referem que a administração de antimaláricos pode induzir o desenvolvimento de líquen plano oral.

Alguns autores defendem que pode haver uma relação entre a terapêutica imunossupressora e o conseqüente desenvolvimento de candidíase e leucoplasia pilosa oral.^{14,26}

López-Labady *et al*²² defendem que os fármacos imunossuppressores apresentam alguma probabilidade de efeito no desaparecimento das lesões orais em pacientes com menos de dois anos de diagnóstico de LES.

Segundo Gurenlian²⁶, é necessário um cuidado redobrado na administração terapêutica nos doentes com LES que apresentam xerostomia ou síndrome de Sjögren secundária, uma vez que alguns dos fármacos tipicamente utilizados têm uma relação direta com o desenvolvimento de xerostomia, pelo que se deve analisar a melhor solução terapêutica de modo a não agravar este quadro e simultaneamente não comprometer o tratamento do LES.

Este mesmo autor refere ainda um caso de desenvolvimento de uma infeção fúngica no LES induzido pela administração prolongada de metotrexato utilizado no seu tratamento, assim como hipertensão induzida pela ação de prednisolona, gerando assim alguma dúvida relativamente ao prognóstico.²⁶

Outros fármacos pertencentes ao grupo dos antifúngicos, como o fluconazol ou a nistatina, poderão ser necessários para o tratamento de lesões e manifestações de candidíase provocadas pela imunossupressão induzida na terapêutica do LES.^{26,29,41}

Nas lesões orais, além da terapêutica farmacológica, é essencial a realização de um controlo da placa bacteriana, a evicção de alimentos ricos em açúcares e a instrução do doente para uma correta higienização oral.

Uma das principais medidas de prevenção de LES, trata-se da evicção de exposição solar excessiva por parte do doente, complementando com a prática de exercício físico regular e evicção do tabagismo.^{2,21}

Novas opções terapêuticas para o futuro estão ainda a ser estudadas, mas que ainda não apresentam uma eficácia comprovada, tais como a administração de mofetil-micofenolato (que parece exercer uma imunossupressão dos linfócitos T e depleção da proliferação excessiva dos linfócitos B), agentes biológicos e transplante de células estaminais hematopoiéticas.⁴²⁻⁴⁴

4.5. Prognóstico

O lúpus eritematoso sistémico, devido à sua diversidade das manifestações clínicas, evolução ao longo do tempo e variação do grau de gravidade individual, tem um prognóstico variável.^{14,16}

O mesmo se aplica às lesões orais do LES, uma vez que alguns autores fazem referência a casos clínicos em que as lesões orais permaneceram e não resolveram com algumas terapêuticas medicamentosas, essencialmente imunossupressores e corticoesteróides sistémicos e/ou tópicos, estipuladas pelos profissionais de saúde.^{20,21}

4.6. O papel do Médico Dentista

Rhodus *et al*¹³ referem que o papel do médico dentista tem grande relevância no que respeita à observação e identificação das lesões orais, sinais e sintomas que ocorrem nos doentes com LES, assumindo um papel imprescindível no controlo das doenças orais associadas.

É de extrema importância a observação cuidada e a realização de um exame completo das manifestações orais e condições dentárias e periodontais e, se necessário, a realização de biópsia e testes de imunofluorescência direta para exame histopatológico e imunohistoquímico, de modo a promover um diagnóstico definitivo e precoce, assim como uma colaboração multidisciplinar por parte deste, com os profissionais clínicos de outras especialidades médicas.^{10,17,18,45}

5. Conclusão

Com base neste trabalho de revisão conclui-se que, de um modo geral, existe uma baixa prevalência de ocorrência de manifestações orais no LES. Apesar de poder abranger

todas as idades e género, afeta mais comumente o sexo feminino, sobretudo em idade fértil e entre a segunda e quarta décadas de vida. Das amostras populacionais analisadas não se encontrou uma correlação direta significativa entre o aparecimento destas manifestações orais com outros fatores.

Apesar de pouco prevalentes, as manifestações orais mais relevantes no LES, descritas na literatura são a presença de úlceras, placas eritematosas, máculas avermelhadas, lesões brancas, lesões liquenóides e granulomatosas, petéquias, lesões purpúricas, queilite lúpica, placas queratóticas, lesões em favo-de-mel, lesões atróficas e erosivas, lesões discóides irradiadas por estrias brancas hiperqueratóticas, talangiectasias, pigmentação e ainda lesões bolhosas com crosta e vesículas na variante bolhosa do LES.

As regiões anatómicas mais afetadas são o palato, a mucosa jugal, os lábios (zona do vermelhão e comissuras) e língua, podendo algumas das lesões distribuir-se da seguinte forma: lesões ulceradas e eritematosas no palato, língua e mucosa jugal, máculas avermelhadas e placas brancas no palato e mucosa oral, respetivamente, e queilite angular no lábio. A presença destas lesões pode ser influenciada pelo facto de o doente estar submetido a terapêutica medicamentosa envolvendo imunossuppressores, dificultando assim o diagnóstico.

A xerostomia severa e o desenvolvimento de síndrome de Sjögren secundária tratam-se de possíveis complicações decorrentes de LES.

Simultaneamente, o doente estará suscetível ao aparecimento de infeções oportunistas, como candidíase e leucoplasia pilosa oral, e de infeções odontogénicas, devido à disfunção e/ou supressão do seu sistema imune.

Não menos importante, pode haver um comprometimento na saúde periodontal com gengivite e formação de bolsas nos doentes portadores desta DAI.

A articulação temporomandibular poderá também sofrer algumas alterações no LES, sendo que o sintoma principal nestes doentes é a dor localizada na ATM.

A literatura atual sugere o possível desenvolvimento de neoplasias no LES, no entanto, este mecanismo não se encontra totalmente esclarecido. O linfoma não-Hodgkin consiste na neoplasia com um maior risco de desenvolvimento no LES.

Para a obtenção de um diagnóstico conclusivo de LES, é essencial a realização de um diagnóstico diferencial com algumas patologias, sendo as principais o líquen plano, leucoplasia, carcinoma de células escamosas, reações liquenóides e o eritema multiforme.

O tratamento das manifestações orais no LES passa essencialmente pela administração de fármacos imunossupressores, corticoesteróides, antimaláricos, anti-inflamatórios não-esteróides e aplicação tópica de antissépticos, embora em alguns casos possam persistir à terapêutica proposta e esta, por sua vez, induzir o desenvolvimento de outras lesões e/ou manifestações.

O médico dentista deve, assim, aprofundar as suas capacidades clínicas e o seu estudo neste tipo de patologia autoimune, muitas das vezes subdiagnosticada, de modo a que esteja apto a identificar as lesões orais presentes e possa, conjuntamente com uma história médica e médico-dentária completa do doente e a realização de exames complementares de diagnóstico, desempenhar um papel preponderante no auxílio do diagnóstico precoce e conclusivo desta doença autoimune.

6. Bibliografia

1. Cawson RA, Odell EW. Oral Pathology and Oral Medicine. 7 Ed. London: Churchill Livingstone; 2002.
2. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, da Silva NA, Zimmermann AF, de Pádua PM, Costallat LTL, Bonfá E, Sato EI. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Rev Bras Reumatol. 2008 Jul/Ago; 48(4):196-207.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sanchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks Jr AG, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin Jr G, Magder LS. Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug; 64(8): 2677-2686.
4. Kole AK, Ghosh A. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary referral center. Indian J Dermatol. 2009; 54(2):132-136.
5. Bezerra ELM, Vilar MJP, Barbosa OFC, Santos SQ, Castro MA, da Trindade MC, Sato EI. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): Perfil Clínico-Laboratorial dos Pacientes do Hospital Universitário Onofre Lopes (UFRN-Natal/Brasil) e Índice de Dano nos Pacientes com Diagnóstico Recente. Rev Bras Reumatol. 2005 Nov/Dez; 45(6):339-342.
6. Iikuni N, Lourenço EV, Hahn BH, La Cava A. Cutting Edge: Regulatory T Cells Directly Suppress B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. J Immunol. 2009 Aug; 183(3):1518-1522.
7. Amarilyo G, Lourenço EV, Shi FD, La Cava A. IL-17 Promotes Murine Lupus. J Immunol. 2014 Jul; 193(2):540-543.
8. Tan EM. Pathophysiology of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and related diseases. Adv Dent Res. 1996 Apr; 10(1):44-46.
9. Lourenço SV, Sotto MN, Vilela MAC, de Carvalho FRG, Rivitti EA, Nico MMS. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and

- immunohistochemical profile of epithelial maturation. *J Cutan Pathol.* 2006 Oct; 33(10):657-662.
10. Lourenço SV, de Carvalho FRG, Boggio P, Sotto MN, Vilela MAC, Rivitti EA, Nico MMS. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol.* 2007 Jul, 34(7): 558-64.
 11. Marques ERMC, Lourenço SV, Lima DM, Nico MMS. Oral lesions in lupus erythematosus – cytokines profiles of inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol.* 2010 Apr; 37(4):439-445.
 12. Gonçalves LM, Bezerra Júnior JRS, da Cruz MCFN. Avaliação clínica das lesões orais associadas a doenças dermatológicas. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(2):150-156.
 13. Rhodus NL, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int.* 1990 Jun; 21(6):461-465.
 14. Umbelino Júnior AA, Cantisano MH, Klumb EM, Dias EP, da Silva AA. Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *J Bras Patol Med Lab.* 2010 Dez; 46(6):479-486.
 15. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral Manifestations of Systemic Disease. *Am Fam Physician.* 2010 Dec; 82(11):1381-1388.
 16. Simões DM, Fava M, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Oral manifestations of lupus erythematosus – report of two cases. *Gerodontology.* 2013 Dec; 30(4):303-308.
 17. Albilis JB, Lam DK, Clokie CML, Sándor GKB. Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentists. *J Can Dent Assoc.* 2007 Nov; 73(9):823-828.
 18. Delavarian Z, Chaghmaghi MA, Mozafari PM, Fard MRH. Role of oral medicine specialist in disclosing systemic lupus erythematosus: A diagnostic dilemma. *Indian Journal of Dental Education.* 2010 Jul-Sep; 3(3): 121-126.
 19. Jamilloux Y, Cypierre A, Doffoel-Hantz V, Fauchais AL. Oral pigmentation is a specific feature of lupus erythematosus. *Lupus.* 2015 Jan; 24(1):111-112.
 20. Orteu CH, Buchanan JAG, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed?. *Br J Dermatol.* 2001 Jun; 144(6):1219-1223.
 21. Ramakrishna Y, Reddy JS. Systemic Lupus Erythematosus Presenting with Oral Mucosal Lesions – A Case Report. *J Clin Pediatr Dent.* 2009 Spring; 33(3):255-258.

22. López-Labady J, Villarroel-Dorrego M, González N, Pérez R, de Henning MM. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med.* 2007 Oct; 36(9):524-527.
23. Nico MMS, Bologna SB, Lourenço SV. The lip in lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Jul; 39(5):563-569.
24. Nico MMS, Lourenço SV. Multiple Blisters Along the Lip Vermillion are a Clue to Bullous Lupus Erythematosus. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jul; 92(4):404-405.
25. Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous Systemic Lupus Erythematosus. *Dermatol Clin.* 2011 Oct; 29(4):649-653.
26. Gurenlian JR. Case Study: Oral Manifestations of Systemic Disease. Access. 2002 Mar; 16(3):36-39.
27. Fernandes JD, Nico MMS, Aoki V, Bologna S, Romiti R, Levy-Neto M, Lourenço SV. Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations. *J Cutan Pathol.* 2010 Apr; 37(4):432-438.
28. Jensen JL, Bergem HO, Gilboe IM, Husby G, Axéll T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med.* 1999 Aug; 28(7):317-322.
29. Fangtham M, Magder LS, Petri MA. Oral candidiasis in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014 Jun; 23(7):684-690.
30. Mutlu S, Richards A, Maddison P, Scully C. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1993 Jun; 21(3):158-161.
31. Aggarwal M, Mittal M, Dwivedi S, Vashisth P, Jaiswal D. Butterfly rash with periodontitis: A diagnostic dilemma. *Contemp Clin Dent.* 2012 Jul; 3(3):356-358.
32. Marques CPC, Maor Y, de Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-Like Receptors-2 and 4. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb; 183(2): 187-192.
33. Ramírez-Lugo R, Quiroz-Alemán E, Ramírez-Breniss O, González-Gómez J. Necrosis alveolar ósea en lupus eritematoso. Presentación de un caso clínico. *Med Oral.* 1999 Octubre-Diciembre; 1(4):109-112.

34. Calderaro DC, Ferreira GA, de Mendonça SMS, Corrêa JD, Santos FX, Sanção JGC, da Silva TA, Teixeira AL. Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease?. *Rev Bras Reumatol (Rio J)*. 2016 May-Jun; 56(3):280-284.
35. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jul; 40(7):704-709.
36. Yalcin M, Atilgan SS, Yaman F, Lacin N, Aslan N, Günes N, Unsal HY, Atalay Y. A case report: Ludwig's angina in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and familial mediterranean fever (FMF). *J Int Dent Med Res*. 2014 Jan; 7(3):60-62.
37. Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010 Feb; 9(4):195-199.
38. Tessier-Cloutier B, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Hansen JE, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus and Malignancies: A Review Article. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Aug; 40(3):497-506.
39. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2011 Jan; 7:27-32.
40. Sebastiani GD, Prevece I, Iuliano A, Minisola G. The Importance of an Early Diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr; 18(3-4):212-215.
41. Saldanha KFD, da Costa DC, da Silva JCL, Gaetti Jardim EC. Lúpus eritematoso sistêmico em Odontologia: relato de caso. *Arch Health Invest*. 2015; 4(6):21-24.
42. Goldblatt F, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2005 May; 140(2):205-212.
43. Fortuna G, Brennan MT. Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations and Management. *Dent Clin North Am*. 2013 Oct; 57(4):631-655.
44. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2014 Nov; 384(9957):1878-1888.
45. Eger T. Mucocutaneous disorders from the dentist's point of view. *Periodontal Practice Today*. 2007; 4(1):23-30.

Anexos do Capítulo I

Figuras e Tabelas

Autorizações dos Autores

Anexo A1

Tabela 1 - Critérios de Classificação de LES do American College of Rheumatology de 1997 (adaptada de Borba *et al*, Rev Bras Reumatol, 2008 Jul/Ago; 48(4):196-207.)²

Critérios de Classificação de LES do American College of Rheumatology de 1997	
1. Eritema malar	Lesão eritematosa fixa na região malar, plana ou em relevo.
2. Lesão discóide	Lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade	Exantema cutâneo como reação não-usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do paciente ou observado pelo médico.
4. Úlceras orais/nasais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
5. Artrite	Não-erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
6. Serosite	Pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica, atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
7. Comprometimento renal	Proteinúria persistente (> 0,5 g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
8. Alterações neurológicas	Convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
9. Alterações hematológicas	Anemia hemolítica ou leucopenia (menor que 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou linfopenia (menor que 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (menor que 100.000/mm ³ na ausência de outra causa).
10. Alterações imunológicas	Anticorpo anti-DNA nativo ou anti-Sm ou presença de anticorpo antifosfolípideo com base em: a) Níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina; b) Teste positivo para anticoagulante lúpico; ou c) Teste falso-positivo para sífilis, por, no mínimo, seis meses.
11. Anticorpos antinucleares	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indireta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de drogas conhecidas por estarem associadas à síndrome do lúpus induzido por drogas.

Anexo A2



Figura 1 – A) Lesão ulcerada com bordo queratótico branco no lábio inferior; B) Lesão cicatricial discóide no lábio superior. A lesão não respeita o limite vermelho do lábio/pele; C) Ulceração unilateral, linear e irregular com bordo queratótico fino na mucosa oral; D) Lesão branca queratótica e unilateral com pigmentação residual na mucosa oral; E) Lesão verrucosa branca e unilateral na mucosa oral; F) Lesão eritematosa e purpúrica no palato duro e lesão ulcerada no bordo alveolar; G) Lesão ulcerada com irradiação queratótica fina no seu bordo localizado na zona ventral/bordo da língua; H) Lesão bolhosa no bordo lateral da língua.⁹

Anexo A3

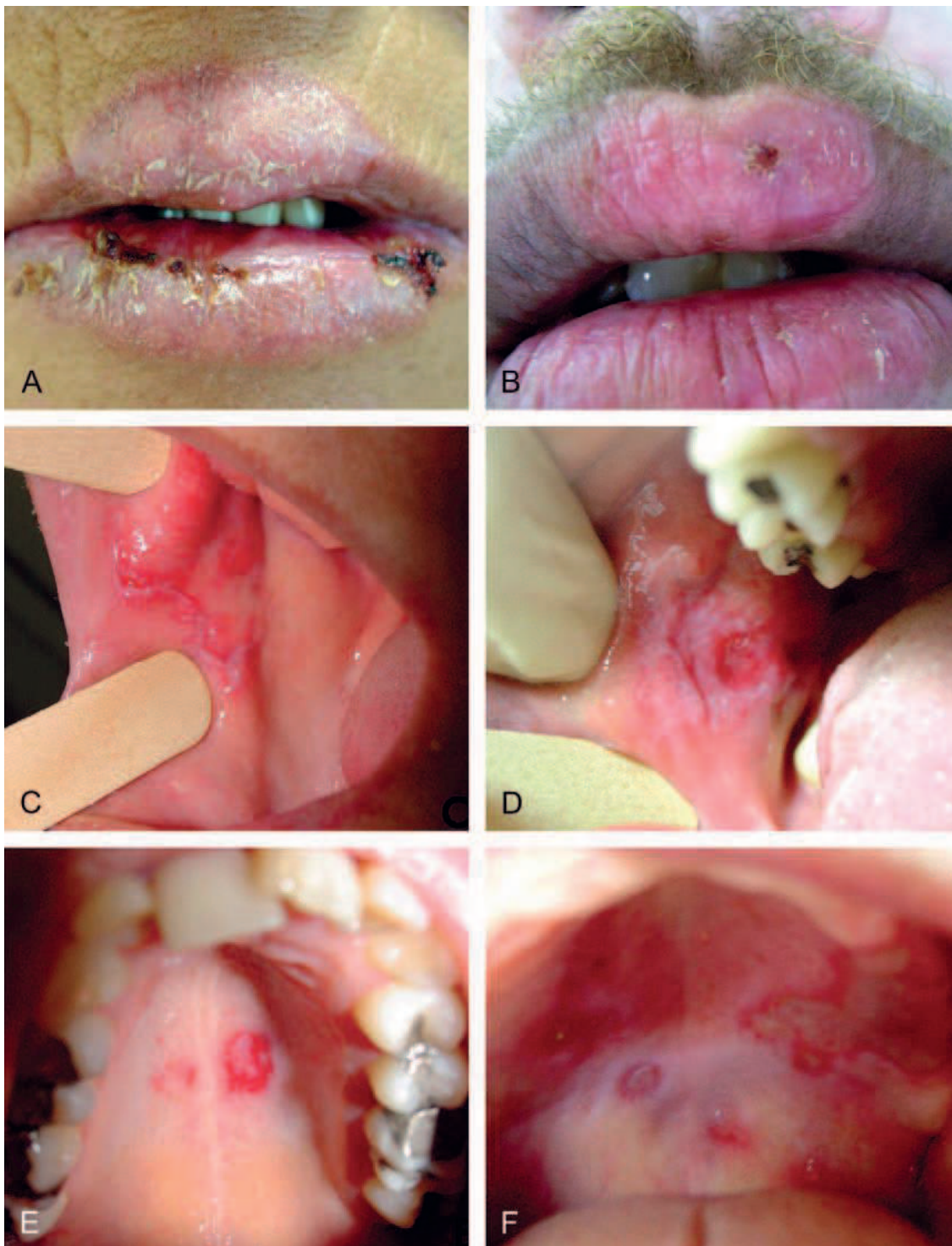


Figura 2 – Aspectos clínicos na mucosa oral/lábios. A) Lesões discóides no lábio superior e inferior; B) Lesões discóides no lábio superior; C) Lesão eritematosa com fissura central rodeada por um delicado bordo queratótico na mucosa oral; D) Lesão eritemato-queratótica na mucosa oral; E) Lesão eritemato-purpúrica no palato duro (SLE); F) Lesões bolhosas e erosivas no palato e rebordo alveolar.¹⁰

Anexo A4



Figura 3 – A) B) e C) Lesões discóides intra-orais (zonas não-expostas à luz solar); D) Lesão discóide extensa na zona do vermelhão superior e inferior do lábio (zona exposta à luz solar).¹¹

Anexo A5

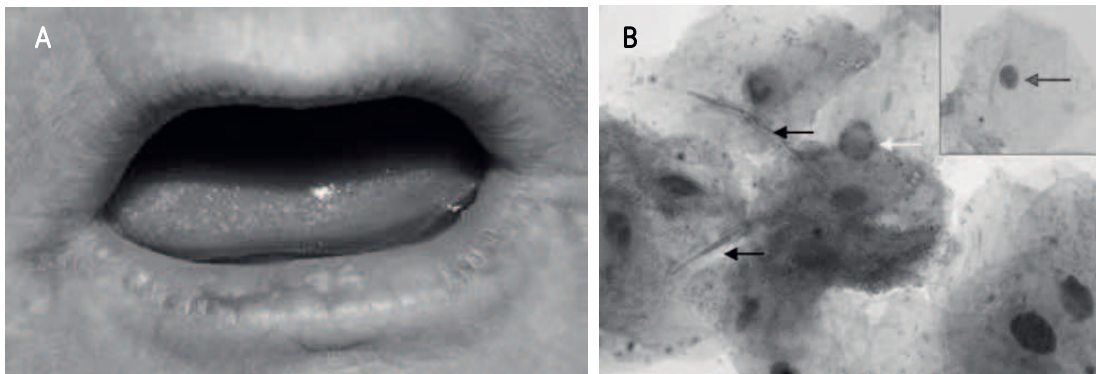


Figura 4 – A) Lesão eritematosa extensa com área de úlcera rasa na região paramediana direita e placa branca na região central do lábio inferior, além de fissura bilateral em comissura labial (queilite angular); B) Esfregaço de bordo lateral da língua, exibindo placas de células queratinizadas, com hifas de *Candida spp* (setas negras à esquerda), célula com núcleo em colar (seta branca) e queratinócito com inclusão nuclear tipo Cowdry A (seta cinzenta no canto superior direito).¹⁴

Anexo A6

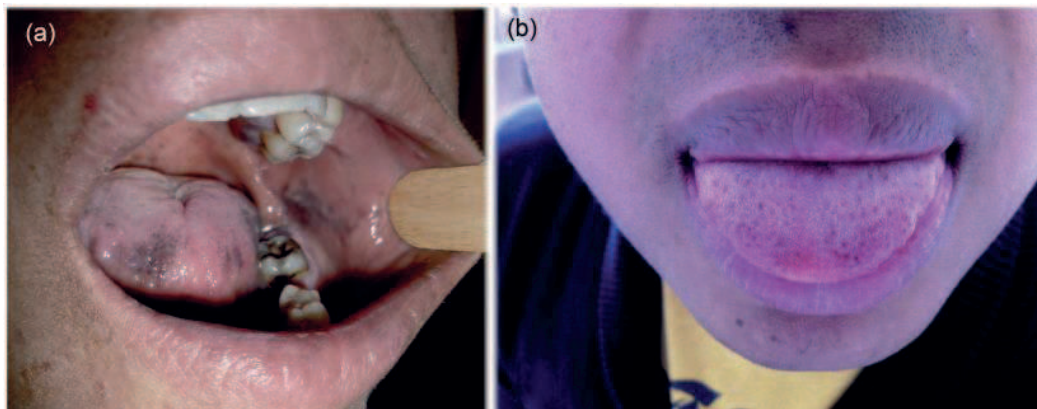


Figura 5 – a) Hiperpigmentação geográfica da língua, associada com manchas negras da mucosa oral; b) Pigmentação ponteadada da língua.¹⁹

Anexo A7

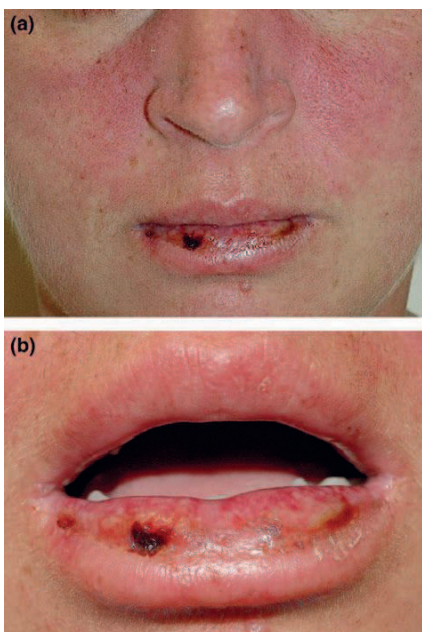


Figura 6 – Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (ACLE). a) Típica lesão malar em “asa de borboleta”, com comprometimento labial; b) imagem mais aproximada, mostrando áreas de necrose e erosão.²³

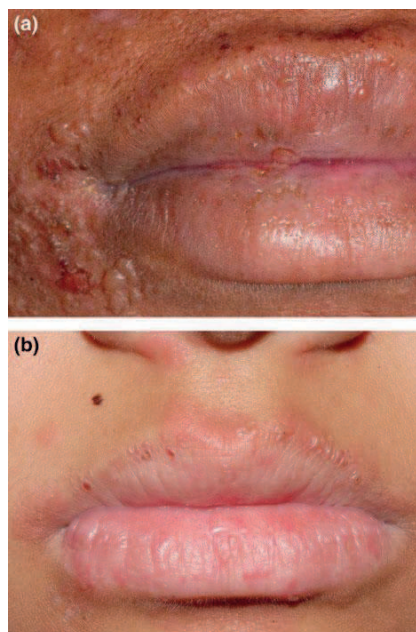


Figura 7 – Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso (BSLE). a) Pequenas vesículas múltiplas na zona do vermelhão do lábio e na pele da face; b) Vesículas com aspeto frisado no vermelhão do lábio e no seu bordo, sinal típico de BSLE.²³

Anexo A8



Figura 8 – Lúpus Eritematoso Sistêmico Bolhoso. A) Múltiplas vesículas ao longo do lábio superior e inferior; B) Vesículas com crosta no vermelhão do lábio e lesões bolhosas na pele do lábio; C) Lesões bolhosas no vermelhão do lábio e mucosa palatina; D) Múltiplas vesículas intactas.²⁴

Anexo A9

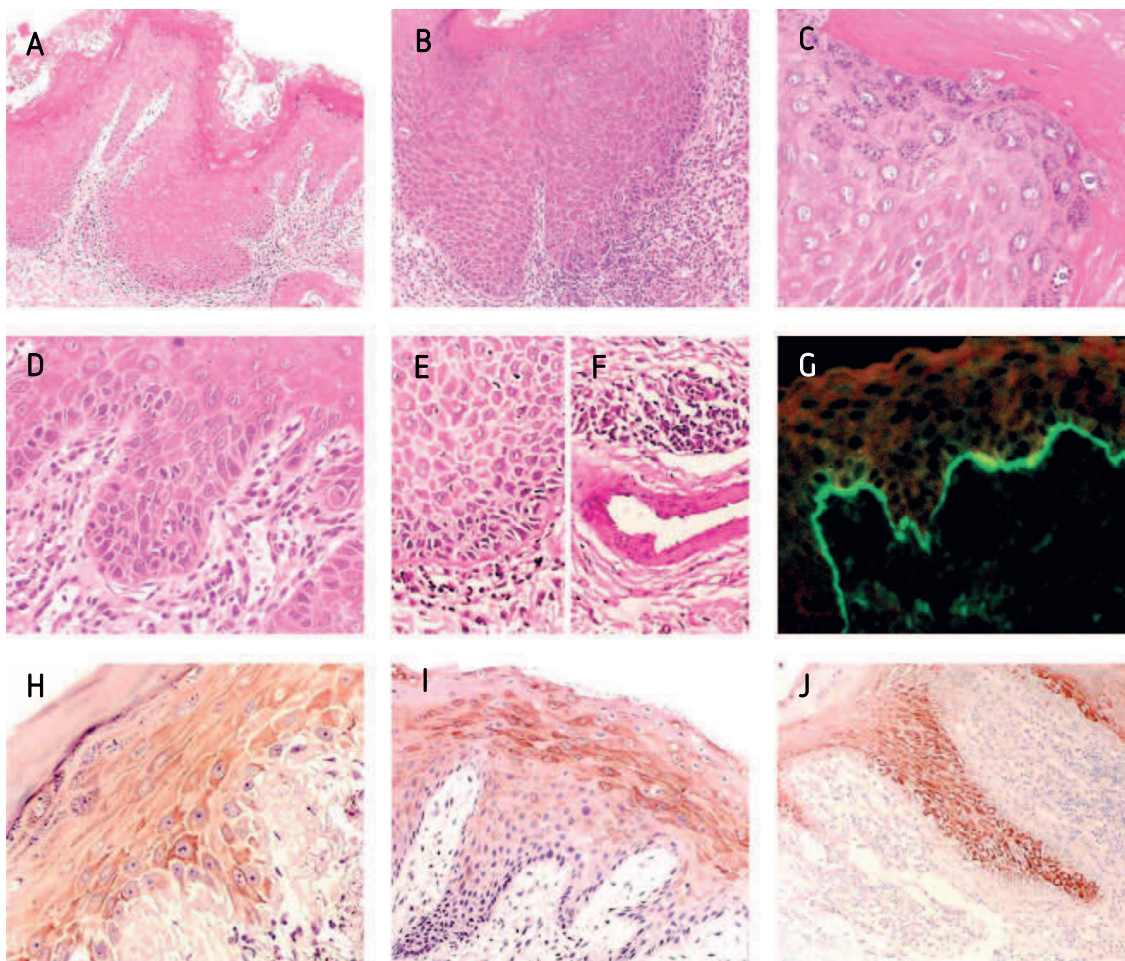


Figura 9 – A) Mucosa com sinais de hiperqueratinização, acantose e infiltrado inflamatório liquenóide; B) Infiltrado inflamatório liquenóide, degeneração hidrópica da camada basal do epitélio e alguns corpos colóides; C) Hiperparaqueratose e hipergranulose do epitélio de revestimento; D) Áreas de atipia celular e presença de colóides; E) e F) Estreitamento da membrana basal vascular e epitelial, respetivamente. Infiltrado inflamatório perivascular (F); G) Depósito linear de IgG ao longo da membrana basal epitelial; H) Expressão de CK5/6 presentes em todas as camadas epiteliais; I) Presença de CK10 nas camadas de células espinhosas do epitélio; J) Expressão de CK16 em todas as camadas do epitélio de revestimento, exceto na camada basal.⁹

Anexo A10

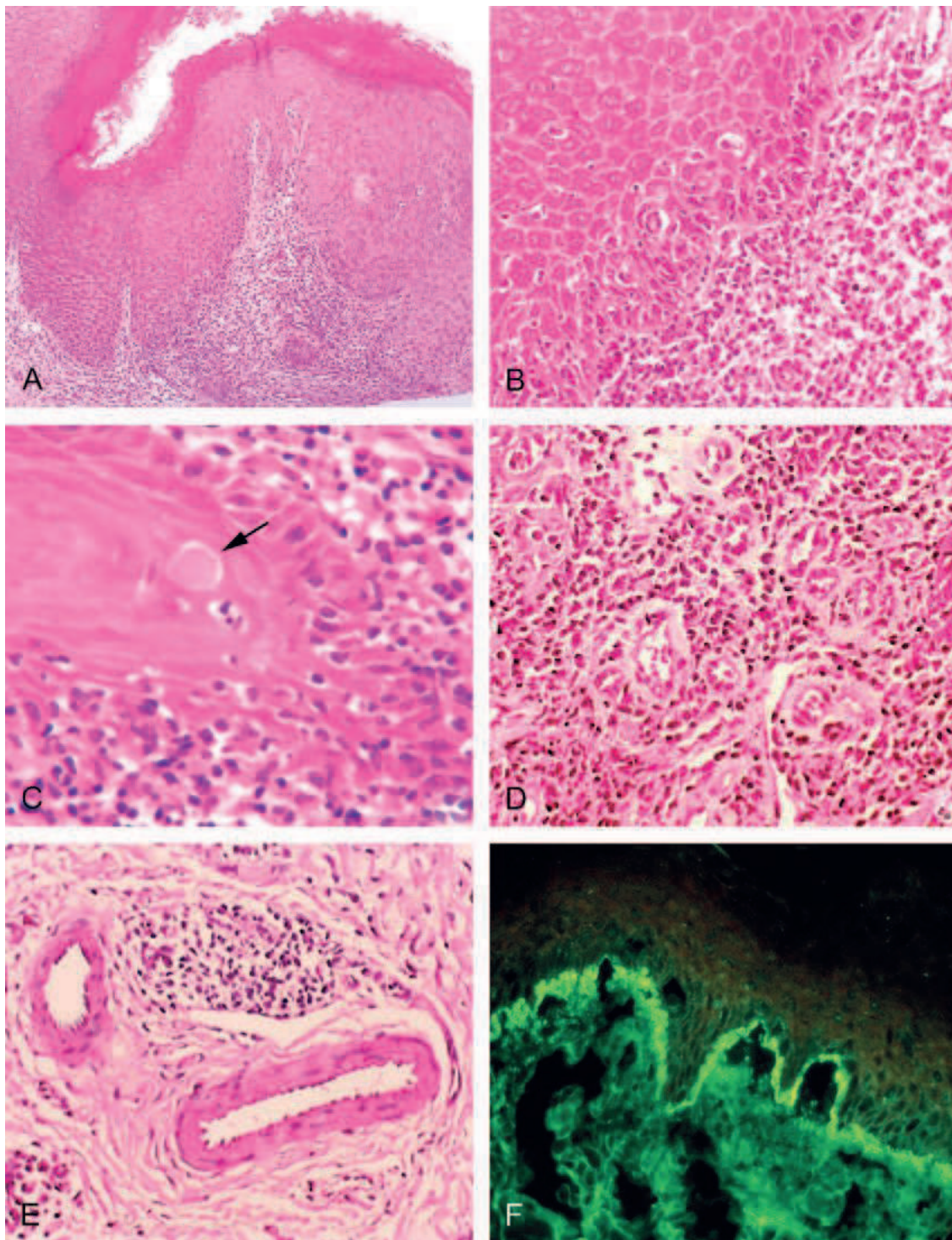


Figura 10 – Aspectos histopatológicos e imunofluorescência de lesões orais. A) Fragmento da mucosa oral com hiperqueratose, acantose e infiltrado liquenóide intenso; B) Espongiose, exocitose linfocitária e destruição da camada basal pelo infiltrado liquenóide; C) Corpo colóide (seta); D) Infiltrado inflamatório crônico perivascular intenso; E) Vasos sanguíneos com estreitamento da membrana basal e infiltrado perivascular; F) Imunofluorescência direta que mostra estreitamento da membrana basal epitelial. ¹⁰

Anexo A11

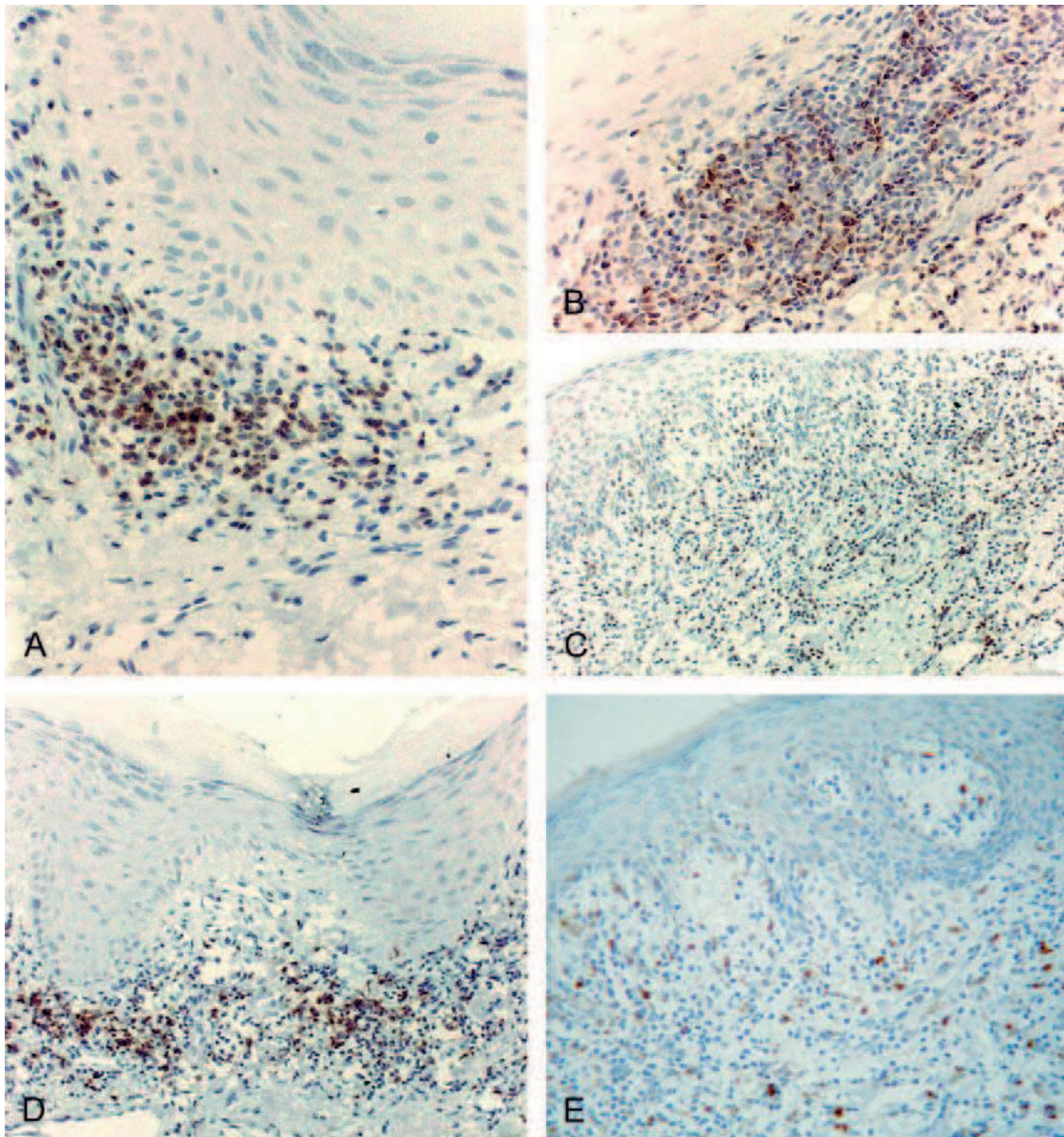


Figura 11 – Aspectos imunohistoquímicos do infiltrado inflamatório. A) Intensa presença de linfócitos T CD3⁺ no infiltrado liquenóide; B) Linfócitos T CD4⁺ no infiltrado liquenóide; C) Linfócitos T CD8⁺ dispersos no infiltrado liquenóide; D) Agregado de linfócitos B CD20⁺ no infiltrado liquenóide; E) Presença de alguns macrófagos dispersos no infiltrado liquenóide.¹⁰

Anexo A12

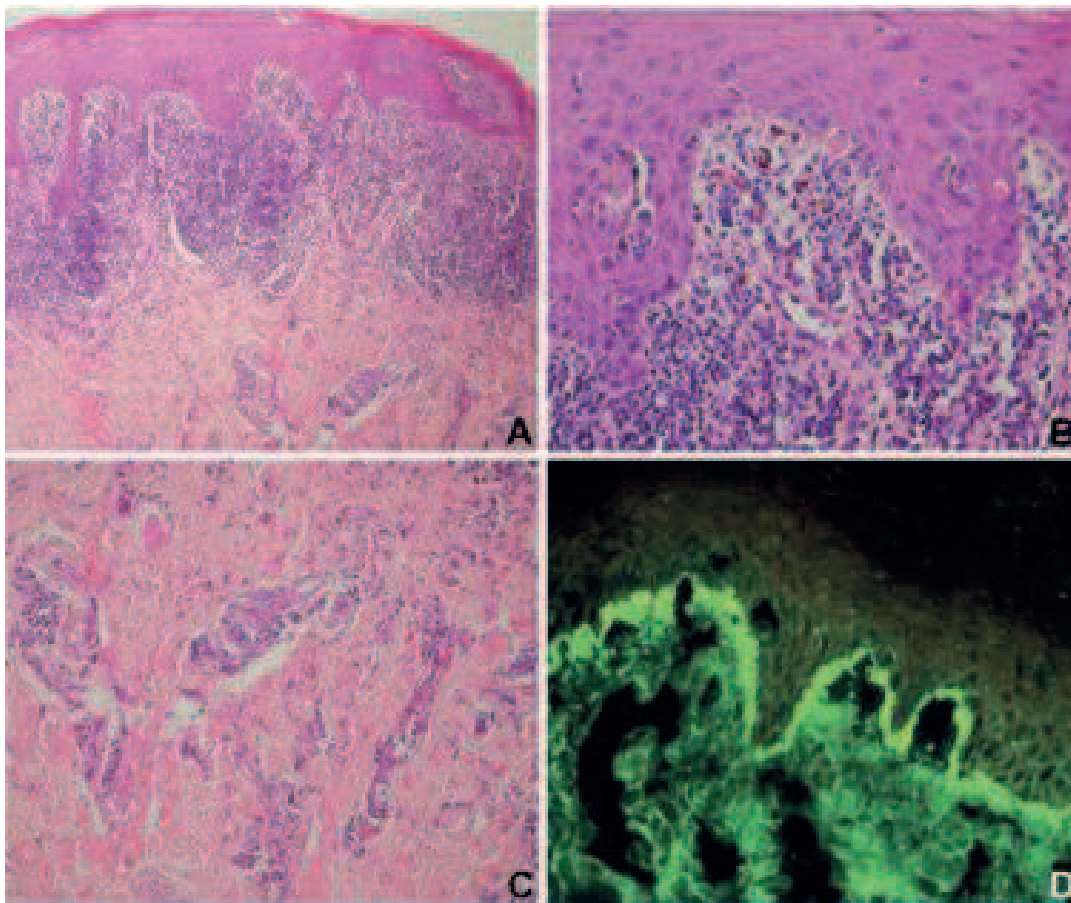


Figura 12 – Aspectos histopatológicos e de imunofluorescência das lesões. A) Mucosite com infiltrado inflamatório liquenóide e perivascular; B) Imagem mais detalhada da interface do infiltrado inflamatório: degeneração vacuolar dos queratinócitos basais e corpos colóides; C) Infiltrado inflamatório perivascular associado com o estreitamento das paredes dos vasos sanguíneos; D) Imunofluorescência direta com depósitos lineares de IgG ao longo da membrana basal. ¹¹

Anexo A13

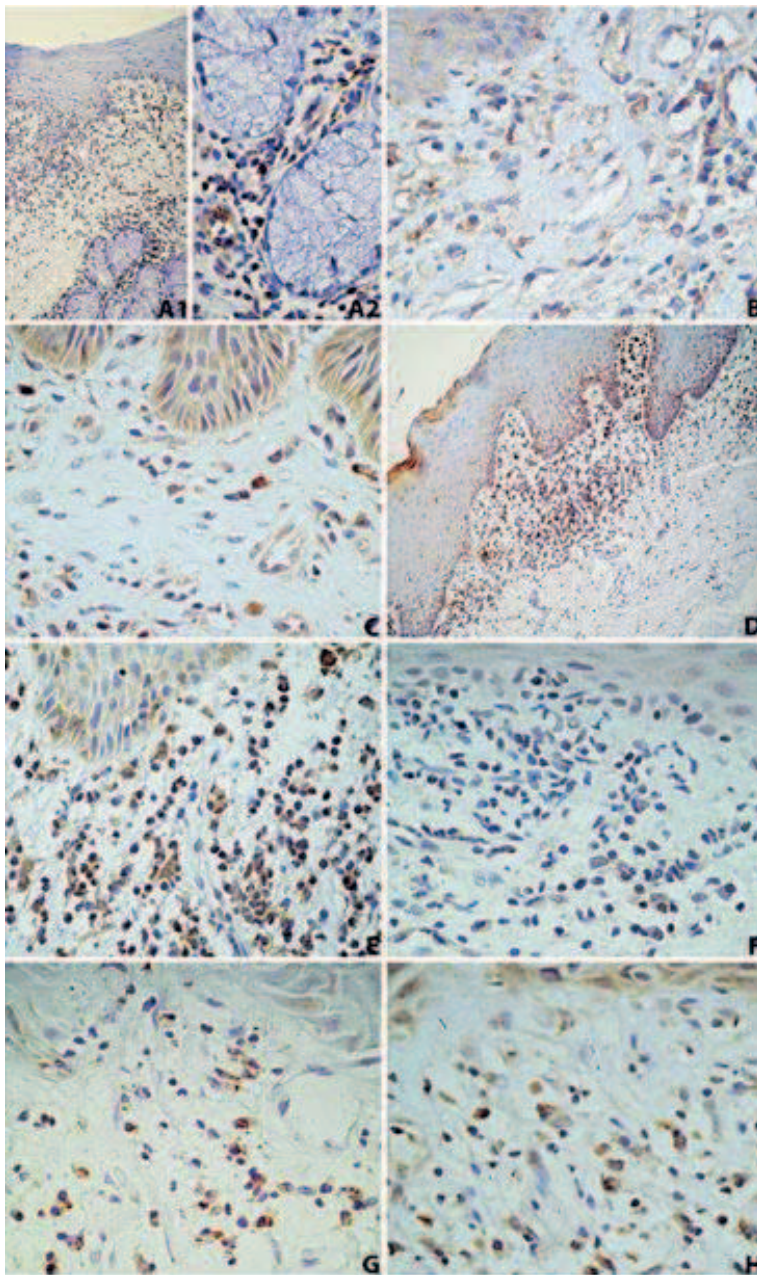


Figura 13 – Expressão de citocinas das lesões orais. A) Leve expressão de IL-4 no infiltrado liquenóide (A1), e forte expressão desta mesma citocina no interstício lobular de glândula salivar mucosa (A2); B) e C) Leve e escassa expressão de IL-5 e IL-6 no infiltrado inflamatório, respetivamente. D) Forte expressão de IL-10 no infiltrado liquenóide; E) Imagem mais detalhada da expressão de IL-10 no citoplasma de células inflamatórias; F) Expressão muito fraca de IL-12 no infiltrado inflamatório; G) Forte presença de TNF- α em algumas células inflamatórias; H) Forte expressão generalizada de IFN- γ no infiltrado inflamatório. ¹¹

Anexo A14

Tabela 2 – Lesões orais encontradas em doentes com LES e respetiva localização, características histopatológicas e imunofluorescência direta (adaptada de López-Labady *et al*, *J Oral Pathol Med*, 2007 Oct; 36(9):524-527.)²²

Lesão Oral	Localização	Características histopatológicas	Imunofluorescência direta
Mácula avermelhada	Palato duro	Hiperqueratose, degeneração da camada basal, estreitamento da membrana basal, infiltrado linfocitário subepitelial e infiltrado perivascular profundo, edema	Banda granular na membrana basal
Mácula avermelhada	Palato duro	Degeneração da camada basal, infiltrado linfocitário perivascular profundo	Corpos citóides
Placa avermelhada	Lábio inferior		
Úlcera rodeada por estrias brancas	Mucosa oral		
Placa avermelhada	Lábio superior	Degeneração da camada basal, estreitamento da membrana basal e infiltrado perivascular profundo	Banda linear descontínua da membrana basal
Mácula avermelhada	Palato duro	Hiperqueratose, degeneração da camada basal, estreitamento da membrana basal, infiltrado linfocitário subepitelial e infiltrado perivascular profundo, corpos citóides	Banda granular na membrana basal
Úlceras	Mucosa oral		
Úlcera rodeada por estrias brancas	Mucosa oral	Hiperqueratose, degeneração da camada basal, estreitamento da membrana basal, infiltrado linfocitário subepitelial e corpos citóides	Banda granular na membrana basal
Placa avermelhada	Lábio inferior		
Placa avermelhada	Lábio inferior	Hiperqueratose, degeneração da camada basal, estreitamento da membrana basal, infiltrado linfocitário subepitelial e corpos citóides	Banda linear contínua da membrana basal e corpos citóides.
Mácula avermelhada	Palato duro		

Anexo A15

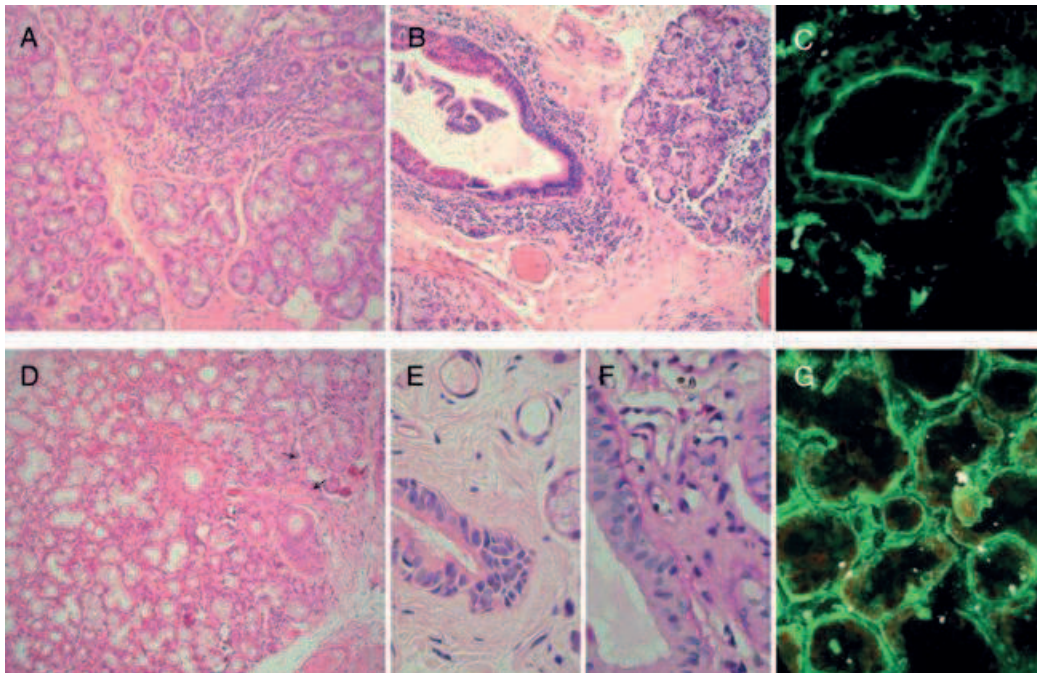


Figura 14 – Síndrome de Sjögren (SS) e Lúpus Eritematoso (LE) – aspectos histopatológicos comparativos das glândulas salivares mucosas A) e B) SS: sialoadenite linfocítica intensa com destruição e infiltração ductal, Parênquima glandular com fibrose e atrofia; C) SS: imunofluorescência direta – ducto excretor com depósito de IgA epiteliais intercelular; D) LE: Sialoadenite crônica leve. Infiltrado inflamatório perivascular; E) LE: Hialinização da membrana basal periductal; F) LE: Estreitamento da membrana basal periductal; G) LE: imunofluorescência direta – depósito homogêneo de IgG na membrana basal ductal e lóbulos acinares. ²⁷

Anexo A16

Tabela 3 – Aspectos histológicos comparativos das glândulas salivares no SS e LE (adaptada de Fernandes *et al*, J Cutan Pathol, 2010 Apr; 37(4):432-438.) ²⁷

	Síndrome de Sjögren	Lúpus Eritematoso
Parênquima da glândula salivar (lóbulos acinares e ductos)	Sialoadenite moderada a intensa	Sialoadenite leve a moderada
	Exocitose linfocitária nos ductos excretores	Infiltrado inflamatório periductal
	Destruição do ducto excretor (células epiteliais e mioepiteliais)	Sem destruição do ducto excretor
	Grupos com mais de 50 linfócitos/4mm ² do tecido glandular, principalmente no interior do epitélio ductal	Infiltrado inflamatório distribuído em placas, e não em grupos.
	Infiltração linfocitária no interior de qualquer local do parênquima glandular	Infiltrado inflamatório ao redor dos lóbulos acinares
	Atrofia generalizada e fibrose do parênquima da glândula salivar	Atrofia leve da glândula salivar em alguns casos
Membrana Basal	Sem alterações detetáveis na membrana basal	Estreitamento da membrana basal perilobular e periductal
Vasos sanguíneos	Sem alterações observadas nos vasos sanguíneos	Infiltrado inflamatório perivascular; congestão e dilatação leve dos vasos sanguíneos

Anexo A17

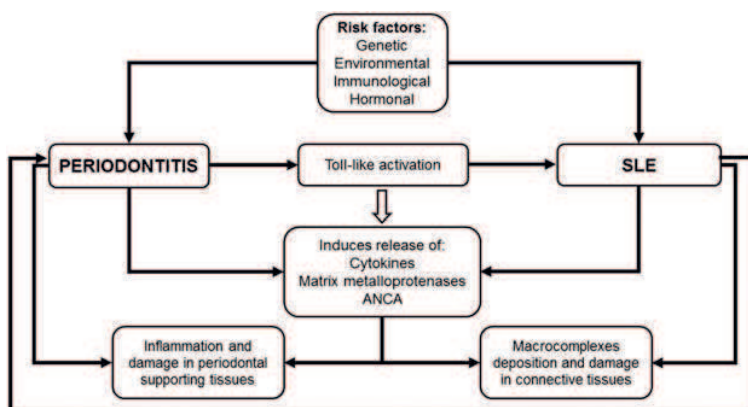


Figura 15 – Possível mecanismo de associação dos TLR com o LES e a DP. ³²

Anexo A18

Tabela 4 – Diagnóstico diferencial histopatológico entre LE, LP e reações liquenóides (adaptada de Marques *et al*, J Cutan Pathol, 2010 Apr; 37(4):439-445). ¹¹

	LE Oral	LP Oral	Reações liquenóides
Alterações Epiteliais	Hiperqueratose, hipergranulose, acantose e atrofia, espongirose, vacuolização hidrópica (irregular ou generalizada), corpos colóides, hiperproliferação da camada basal por vezes com a presença atípica de queratinócitos	Hiperqueratose, hipergranulose, acantose e atrofia, cones epiteliais denteados, espongirose, vacuolização hidrópica (irregular ou generalizada). Em casos severos, pode haver uma destruição total da camada basal.	Hiperqueratose, hipergranulose, acantose e atrofia, espongirose marcada, degeneração hidrópica, células necróticas nas camadas suprabasais
Membrana basal (parede vascular e epitelial)	Estreitamento focal ou regular da membrana basal epitelial associada com estreitamento das paredes vasculares	Destruição focal ou generalizada da membrana basal pelo infiltrado inflamatório	Destruição generalizada da membrana basal pelo infiltrado inflamatório
Lâmina própria	Infiltrado inflamatório predominantemente linfocítico de intensidade variada, com agressão generalizada ou limitada aos queratinócitos basais; O infiltrado inflamatório está presente tanto na lâmina própria superficial (liquenóide) como profunda perivascular. As paredes dos vasos apresentam-se predominantemente com tumefação endotelial. O edema e depósitos de mucina variáveis estão também presentes.	Infiltrado liquenóide superficial predominantemente linfocítico, com presença de células de Langerhans	Infiltrado liquenóide denso predominantemente linfocítico, com a presença de eosinófilos. O infiltrado inflamatório pode estar presente ao redor dos vasos na lâmina própria intermédia e profunda. Edema intersticial prominente e congestão vascular podem estar presentes.

Anexo B1

Mensagem de Impressão do Outlook.com <https://dab130.mail.live.com/ol/mail.mvc/PrintMessages?mkt-pt-pt>

[Imprimir](#) [Fechar](#)

Re: Oral Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus - Review

De: **Marcello Menta Simonsen Nico** (mentanico@hotmail.com)
Enviada: domingo, 5 de Junho de 2016 23:50:32
Para: Filipa Guimarães e Castro (filipaguimaraes@hotmail.com)
Cc: Sílvia Lourenço (silvia.lourenco@usp.br)

Cara Filipa

Segundo as normas editoriais internacionais, o uso de material já publicado, em teses, é permitido desde que a fonte original seja devidamente citada. Para outras finalidades, você deve se dirigir às editoras dos artigos, que detêm os copyrights.
A coautora de todos desses trabalhos, Dra Sílvia V Lourenço também está sendo devidamente notificada.
Obrigado pelo interesse, e boa sorte.

Prof. Dr. Marcello Menta S Nico
Professor Associado- Departamento de Dermatologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Enviado do meu iPad

Em 5 de jun de 2016, às 18:44, Filipa Guimarães e Castro <filipaguimaraes@hotmail.com> escreveu:

Caro Colega,

O meu nome é Filipa Castro, e sou estudante universitária finalista de Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), Portugal. De modo a desenvolver o meu trabalho de investigação com o tema "Manifestações Oraís de Doenças Auto-imunes: Lúpus Eritematoso Sistémico", o qual irei utilizar como Tese Final de Mestrado Integrado, gostaria de ter a permissão para utilizar imagens, figuras e informações presentes nos seus artigos.

Artigos:

- "Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation"
- "The lip in lupus erythematosus"
- "Multiple Blisters Along the Lip Vermilion are a Clue to Bullous Lupus Erythematosus"
- "Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate"
- "Oral lesions in lupus erythematosus – cytokines profiles of inflammatory infiltrate"
- "Xerostomia in Sjögren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations"

Muito obrigada pela atenção.

Com os melhores cumprimentos,

Filipa Castro

Figura 16 – Autorização referente às Fig.1, Fig.2, Fig.3, Fig.6, Fig.7, Fig.8, Fig.9, Fig.10, Fig.11, Fig.12, Fig.13 e Fig.14, retiradas dos artigos nº 9, 10, 11, 23, 24 e 27, numerados na bibliografia.

Anexo B2

Mensagem de Impressão do Outlook.com <https://dub130.mail.live.com/ol/mail.mvc/PrintMessages?mkt=pt-pt>

[Imprimir](#) [Fechar](#)

Assunto: Oral Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus - Review

De: **Antonio Augusto Jr** (antoniojr81@yahoo.com.br)
Enviada: domingo, 5 de Junho de 2016 21:16:01
Para: Filipa Guimarães e Castro (filipaguimaraes@hotmail.com)

Cara colega,

Pode utilizar meu artigo sim. Se possível, me envie o trabalho final, por gentileza. Boa sorte!
Obrigado.

Atenciosamente,
Antonio

[Enviado do Yahoo Mail no Android](#)

Em 16:25 dom, 5 de jun de PM, Filipa Guimarães e Castro <filipaguimaraes@hotmail.com> escreveu:

Caro Colega,

O meu nome é Filipa Castro, e sou estudante universitária finalista de Medicina Dentária no Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), Portugal. De modo a desenvolver o meu trabalho de investigação com o tema "Manifestações Oraís de Doenças Auto-imunes: Lúpus Eritematoso Sistémico", o qual irei utilizar como Tese Final de Mestrado Integrado, gostaria de ter a permissão para utilizar imagens, figuras e informações presentes no seu artigo.

Artigo: "Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistémico"

Muito obrigada pela atenção.

Com os melhores cumprimentos,

Filipa Castro

Figura 17 – Autorização referente à Fig.4, retirada do artigo nº 14, numerado na bibliografia.

Anexo B3

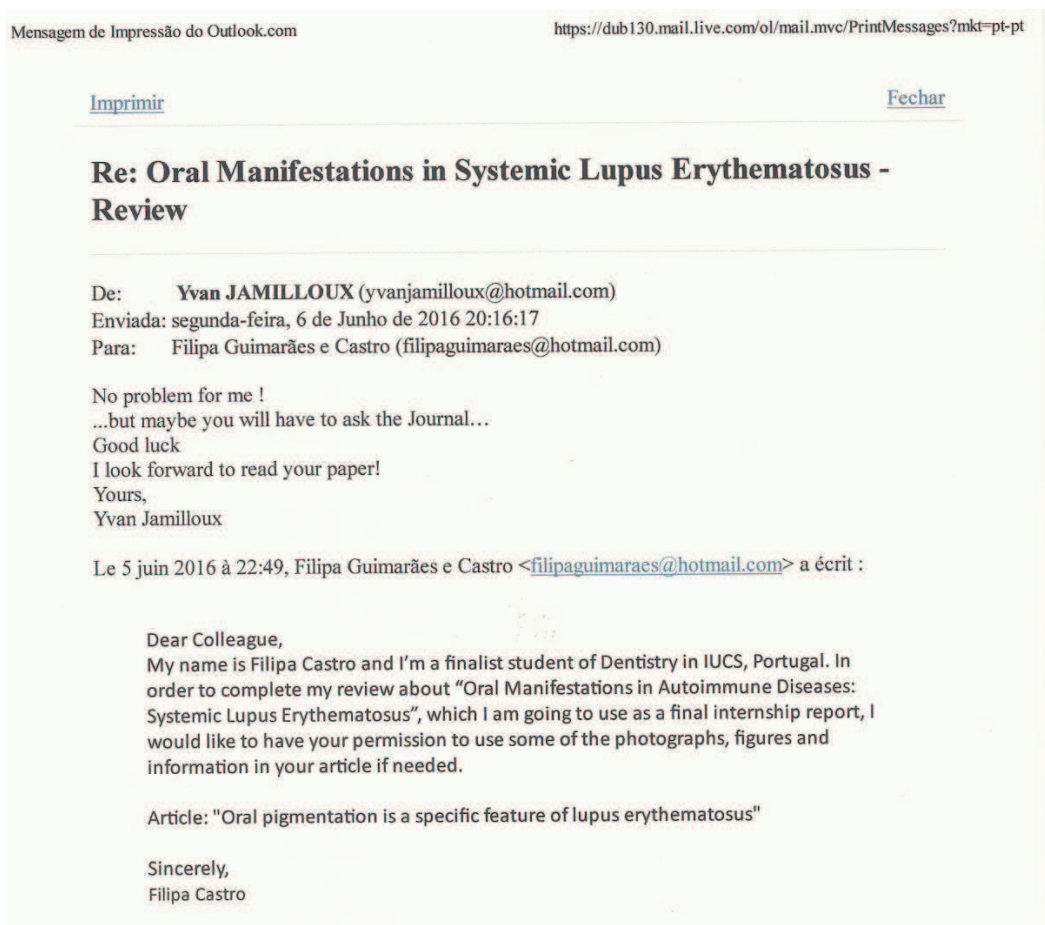


Figura 18 – Autorização referente à Fig.5, retirada do artigo nº 19, numerado na bibliografia.

Anexo B4

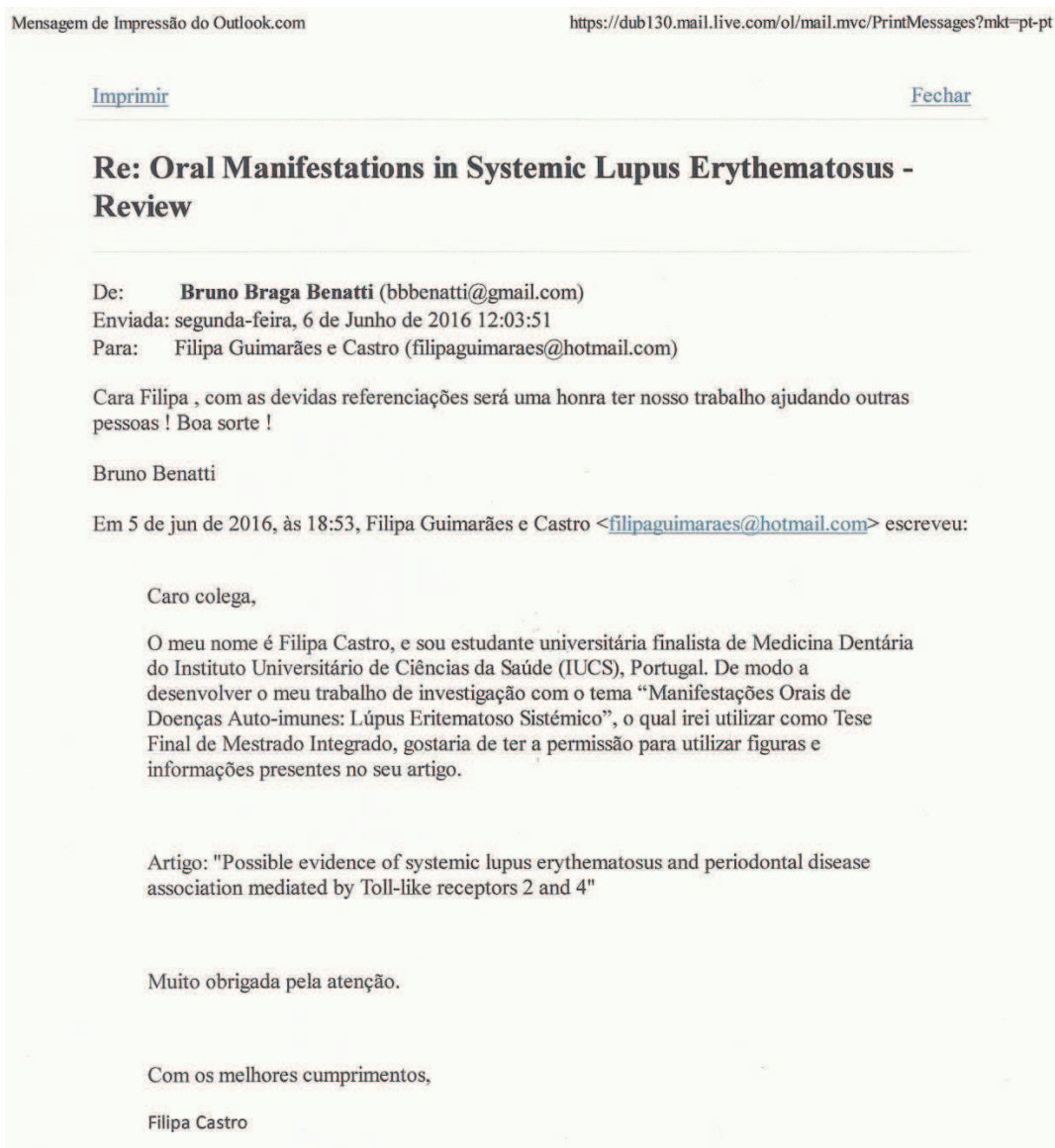


Figura 19 – Autorização referente à Fig.15, retirada do artigo nº 32, numerado na bibliografia.

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

1. Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em Clínica Geral Dentária teve lugar na Clínica Universitária de Gandra, e decorreu num período de 5 horas semanais (quartas-feiras das 19h às 24h) entre Setembro de 2015 e Junho de 2016, compreendendo um total de 280 horas. Este estágio foi supervisionado pelos docentes Mestre Luís Santos e Mestre João Batista. Os atos clínicos encontram-se discriminados no Anexo C1.

Este estágio consistiu numa experiência única, pois conferiu a oportunidade de contacto com variadíssimos casos clínicos, que permitiu uma grande abrangência de execução de tratamentos clínicos, consolidação prática dos conhecimentos teóricos previamente obtidos em anos anteriores e obtenção de novos conhecimentos, que serão sem dúvida importantíssimos para o exercício futuro da Medicina Dentária.

2. Estágio em Clínica Hospitalar

O Estágio em Clínica Hospitalar teve lugar na Unidade Hospitalar de Guimarães (Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães EPE), e decorreu num período de 3h30 horas semanais (quartas-feiras das 9h às 12h30) entre Setembro de 2015 e Junho de 2016, compreendendo um total de 196 horas. Este estágio foi supervisionado pela docente Professora Doutora Ana Azevedo. Os atos clínicos encontram-se discriminados no Anexo C2.

A experiência clínica a nível hospitalar revelou-se extremamente importante, na medida em que permitiu o contacto com um elevado número de pacientes, muitos dos quais portadores de diversas patologias e condições especiais de saúde, o que obrigou a uma intervenção especial e diversificada, à observação cuidada das condições de saúde gerais e dentárias de cada um, à obtenção de diagnósticos diferenciais e avaliação e execução do melhor plano de tratamento para cada caso.

3. Estágio em Saúde Oral Comunitária

O Estágio em Saúde Oral Comunitária decorreu num período de 3h30 horas semanais (terças-feiras das 9h às 12h30) entre Setembro de 2015 e Junho de 2016, perfazendo um

total de 196 horas. Este estágio foi supervisionado pelo docente Professor Doutor Paulo Rompante.

Numa primeira fase, foi estudado o Programa Nacional de Promoção de Saúde Oral (PNPSO) e posteriormente elaborado um Plano de Atividades e o respetivo Cronograma a realizar nas instituições de ensino durante o ano letivo. O cronograma e o plano de atividades encontram-se discriminados nos anexos C3 e C4, respetivamente.

Numa segunda fase, este estágio teve lugar no Centro Escolar EB1 de Paredes e no Jardim de Infância do Centro Escolar (CE) de Paredes (Castelões de Cepeda), onde foram implementadas as atividades didáticas previamente planificadas.

Este estágio consistiu numa experiência extremamente enriquecedora, que permitiu o contacto com uma grande população infantil em ambiente escolar, onde se pôde observar o estado e condição da sua cavidade oral, realizar sessões de educação para a saúde oral, acompanhamento de escovagem dentária no interior do próprio recinto escolar e recomendações para a realização de tratamentos médico-dentários específicos. As crianças mostraram-se muito recetivas à intervenção e participativas nas sessões estipuladas no Plano de Atividades e no Cronograma.

Anexos do Capítulo II

Atos Clínicos dos Estágios

Cronograma e Plano de Atividades de ESOC

Anexo C1

Tabela 5 - Atos clínicos realizados como Operador e Assistente no Estágio em Clínica Geral Dentária

Atos Clínicos	Operador	Assistente	Total
Triagem	6	2	8
Dentisteria	10	13	23
Endodontia	3	8	11
Destartarização	8	7	15
Exodontia	5	0	5
Prótese Removível	1	1	2
Prótese Fixa	0	0	0
Branqueamento Dentário	4	0	4
Ferulização	1	0	1
Aplicação tópica de Flúor (Duraphat)	2	1	3
Consulta de Reavaliação	1	0	1
Desgastes Seletivos	1	3	4
Consulta simples	1	2	3
Total	43	37	80

Anexo C2

Tabela 6 - Atos Clínicos realizados como Operador e Assistente no Estágio em Clínica Hospitalar

Atos Clínicos	Operador	Assistente	Total
Triagem	19	16	35
Dentisteria	30	14	44
Endodontia	9	7	16
Destartarização	16	12	28
Exodontia	38	48	86
Pulpotomia	1	1	2
Aplicação Tópica de Flúor	0	1	1
Selantes de Fissura	0	1	1
Desgastes seletivos	0	3	3
Consulta simples	3	0	3
Total	116	103	219

Anexo C3

Tabela 7 - Cronograma de Atividades realizadas no Estágio em Saúde Oral Comunitária

Data	Instituição	Turma	Cronograma
26 Jan.	Escola EB1 Paredes JI CE Paredes	-----	Apresentação do Cronograma + Avaliação das condições
2 Fev.	Escola EB1 Paredes	Turma 4	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (10 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 1	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (5 alunos)
9 Fev.	Carnaval		
16 Fev.	Escola EB1 Paredes	Turma 8	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (10 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 2	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (5 alunos)
23 Fev.	Escola EB1 Paredes	Turma 6	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (13 alunos)
1 Mar.	Escola EB1 Paredes	Turma 7	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (12 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 1	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (5 alunos)
8 Mar.	Escola EB1 Paredes	Turma 5	Educação e PSO* + Levantamento de Dados (13 alunos)
15 Mar.	Escola EB1 Paredes	Turma 4	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (10 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 2	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (5 alunos)
22 Mar.	Férias da Páscoa		
29 Mar.	Férias da Páscoa		
5 Abr.	Escola EB1 Paredes	Turma 6	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (12 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 1	Acompanhamento da Escovagem + Levantamento de Dados (5 alunos)
12 Abr.	Escola EB1 Paredes	Turma 7	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (12 alunos)
	JI CE Paredes	Sala 2	Acompanhamento da Escovagem + Levantamento de Dados (5 alunos)
19 Abr.	Escola EB1 Paredes	Turma 5	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (13 alunos)

26 Abr.	Escola EB1 Paredes JI CE Paredes	Turma 8 Sala 1	Implementação da Escovagem + Levantamento de Dados (10 alunos) Avaliação da Escovagem + Levantamento de Dados (5 alunos)
3 Mai.	Queima das Fitas		
10 Mai.	Escola EB1 Paredes JI CE Paredes	Turma 4 + Turma 5 Sala 2	Avaliação da Escovagem Avaliação da Escovagem + Levantamento de Dados (4 alunos)
17 Mai.	Escola EB1 Paredes	Turma 6 + Turma 7	Avaliação da Escovagem
24 Mai.	Escola EB1 Paredes	Turma 8	Avaliação da Escovagem

*PSO – Promoção de Saúde Oral

Anexo C4

Tabela 8 - Plano de Atividades realizado de acordo com o Plano Nacional de Promoção de Saúde Oral (PNPSO) no Estágio em Saúde Oral Comunitária

Idades	Plano de Atividades
Pré-primária (0-5 anos)	<p>Realização de uma apresentação em PowerPoint procurando objetivar e dirigir toda a atenção à importância e cuidados a ter na Saúde Oral (correta higiene oral como hábito de rotina, meios auxiliares de higiene oral e técnicas de escovagem, conceito de cárie e a sua prevenção, cuidados alimentares, traumatismo) com conteúdo e linguagem adaptadas à idade da criança e com imagens e vídeos, de modo a atrair essencialmente o contacto visual da criança;</p> <p>Realização de jogos com cartões ou projetados em ecrã, acerca dos bons hábitos de higiene oral, bem como a identificação dos alimentos benéficos e prejudiciais para a Saúde Oral na criança;</p> <p>Explicação e exemplificação, através de um frasco ou macromodelo, da técnica correta de escovagem e a quantidade adequada de dentífrico;</p> <p>Distribuição de desenhos alusivos à Saúde Oral, para colorir;</p> <p>Projeção de um filme/vídeo do estilo desenho animado, alusivo à importância da escovagem e bons hábitos de higiene oral como forma de prevenção da cárie dentária.</p>
1º e 2º anos Primária (6-7 anos)	<p>Exposição com recurso a uma apresentação em PowerPoint sobre os cuidados a ter na Saúde Oral (correta higiene oral como hábito de rotina, meios auxiliares de higiene oral e técnicas de escovagem, conceito de cárie e a sua prevenção, cuidados alimentares, selantes de fissura, traumatismo) com conteúdo e linguagem adaptadas à idade da criança e essencialmente constituída por imagens e vídeos para criar uma atração visual;</p> <p>Demonstrar fisicamente o movimento e a técnica de escovagem mais correta, com aplicação da quantidade de dentífrico mais adequada, com o auxílio de um frasco ou macromodelo, bem como a correta utilização e importância do fio dentário;</p> <p>Realização de jogos com cartões ou projetados em ecrã, acerca dos bons hábitos de higiene oral, bem como a identificação dos alimentos benéficos e prejudiciais para a saúde oral na criança;</p>

	<p>Projeção de um filme/vídeo do estilo desenho animado, alusivo à importância da escovagem e bons hábitos de higiene oral como forma de prevenção da cárie dentária;</p> <p>Realçar e explicar a importância da possibilidade de a criança trazer consigo a escova e pasta de dentes, de modo a poder realizar a higiene oral na escola, com supervisão dos docentes.</p>
<p>3º e 4º anos Primária (8-9 anos)</p>	<p>Exposição verbal educativa sobre os cuidados a ter na Saúde Oral (correta higiene oral como hábito de rotina, meios auxiliares de higiene oral e técnicas de escovagem, conceito de cárie e a sua prevenção, cuidados alimentares, selantes de fissura, traumatismo) com adaptação da linguagem à criança e com auxílio de apresentação em PowerPoint;</p> <p>Reforçar a importância da escovagem dentária como hábito de rotina (2 a 3 vezes ao dia) e a necessidade de escovar os dentes antes de deitar;</p> <p>Realçar a importância do consumo controlado de açúcares refinados;</p> <p>Demonstração prática da escovagem dentária com a técnica correta e a quantidade adequada de dentífrico, através de vídeos educativos ou com recurso a um frasaco ou macromodelo, bem como a correta utilização e importância do fio dentário;</p> <p>Realçar e explicar a importância da possibilidade de a criança trazer consigo a escova e pasta de dentes, de modo a poder realizar a higiene oral na escola, com supervisão dos docentes.</p>