

Diogo Rafael Alves Silva

Doenças autoimunes e manifestações na cavidade oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da saúde

Porto, 2017

Diogo Rafael Alves Silva

Doenças autoimunes e manifestações na cavidade oral

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Diogo Rafael Alves Silva

Doenças autoimunes e manifestações na cavidade oral

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
Como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

Resumo

As doenças autoimunes são consideradas como doenças inflamatórias crônicas sendo usualmente associadas a lesões orais dolorosas.

As manifestações orais podem ser consideradas como os primeiros sinais/sintomas de diversas patologias autoimunes como a Artrite Reumatóide, o Pênfigo, entre outras. Em termos imunopatológicos podemos classificar as lesões orais, maioritariamente, associadas a doenças autoimunes reumáticas, ulcerosas e bolhosas. É de vital importância uma intervenção precoce, muitas vezes associada a um diagnóstico preciso, com uma boa comunicação entre uma equipa médica multidisciplinar incluindo o médico dentista.

Estas patologias necessitam, para além do diagnóstico correto, a familiarização com as terapêuticas existentes de forma a definir um melhor plano de tratamento para o indivíduo, a reduzir a morbilidade destas patologias e melhorar assim a qualidade de vida do paciente.

Palavras Chave- “Manifestações orais”, “Doença reumática”, “Cavidade Oral”, “Imunologia oral”, “Artrite reumatoide”, “Doença Behçet”, “Estomatite Aftosa”, “Líquen Plano”, “Lupus Eritematoso”, “Síndrome Sjogren”, “Pênfigo”, “Doenças orais bolhosas”.

Abstract

Autoimmune diseases are considered chronic inflammatory diseases being usually associated with painful oral lesions .

Oral manifestations may be considered as early signs/symptoms of several autoimmune diseases like Rheumatoid Arthritis (RA), Pemphigus, between others. As immunopathological conditions we can classify the oral lesions, as mainly associated, with Rheumatic, ulcerous and bullous autoimmune diseases. It's vitally important an early intervention, in several cases associated with a precise diagnostic, and a good communication between a multidisciplinary medical team including the medical dentist.

These pathologies need, beyond the correct diagnostic a familiarization with the existing therapies, to define the better treatment plan for the individual thereby reducing the morbidity and improving the quality life of the patient.

Keywords - “Oral Manifestations”, “Rheumatic Disease”, “Oral cavity”, “Oral Immunology”, “Rheumatoid Arthritis”, “Behçet Disease”, “Aphthous Stomatitis”, “Lichen Planus”, “Lupus Erythematosus”, “Sjogren Syndrome”, “Pemphigus”, “Bullous oral diseases”.

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer á Senhora Prof. Sandra Soares que me orientou ao longo destes meses, ajudando nas dificuldades que fui encontrando na realização deste trabalho e orientando da melhor maneira possível.

Agradecer a toda a minha família e namorada que foram um pilar importante nesta caminhada, ajudando e apoiando nos momentos mais complicados.

Agradecer a todos os amigos que contribuíram para que este sonho fosse possível.

E um obrigado especial à UFP, instituição e todos os seus docentes, por me ter proporcionado a oportunidade de estudar na sua muy nobre casa, fazendo-me crescer como ser humano e futuro médico dentista.

Obrigado a todos.

Índice

I.	Introdução	1
1.	Metodologia	2
II.	Desenvolvimento	3
1.	Doenças Reumáticas - Imunopatologia	3
i.	Síndrome de Sjogren.....	3
ii.	Lúspus Eritematoso Sistémico.....	5
iii.	Artrite Reumatoide.....	6
2.	Doenças Ulcerosas - Imunopatologia	7
iv.	Estomatite Aftosa Recorrente	8
v.	Doença de Behçet	9
vi.	Líquen Plano Oral.....	10
3.	Doenças Bolhosas- Imunopatologia	12
vii.	Pênfigo Vulgar	13
4.	Tratamento das lesões orais no paciente com doença autoimune.....	13
5.	O médico dentista como parte de uma equipa multidisciplinar no tratamento de doenças autoimunes	15
III.	Discussão	16
IV.	Conclusão.....	17
V.	Bibliografia	18

Lista de abreviaturas

anti-Ro– Autoanticorpos anti ribossomais

anti-SS– Autoanticorpos anti síndrome de Sjogren

ANAs - Autoanticorpos antinucleares

AR– Artrite Reumatóide

ATM - Articulação temporo-mandibular

DB– Doença de Behçet

DMARDS (do inglês Disease modifying antirheumatic drug) - Fármacos modificadores da doença

EAR– Estomatite Aftosa Recorrente

EBV– Vírus Epstein Bar

FR – Fator reumatoide

HIV– Vírus de imunodeficiência humana

HLA– Antígeno leucocitário humano

IFN – Interferão

IgG– Imunoglobulina G

LES– Lúpus Eritematoso Sistémico

LPO– Líquen Plano Oral

MMP– Metaloproteínas da matriz

NSAIDS (do inglês Nonsteroidal anti-inflammatory drug) - Anti-inflamatórios não-esteróides

PV– Pênfigo Vulgar

ROS– Espécies reativas do oxigênio

SS – Síndrome de Sjogren

Th1– T *helper* do Tipo 1

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

Treg– Células T reguladoras

I. Introdução

As manifestações orais podem ser encontradas com alta frequência sendo muitas vezes os primeiros sinais de diversas patologias. Uma melhor gestão destas manifestações e da própria doença autoimune exige uma equipa médica multidisciplinar estando, evidentemente, incluído o médico dentista (Jacqueline W.Mays *et al.*, 2012).

As doenças autoimunes como a Síndrome de Sjogren (SS), Artrite Reumatóide (AR) e o Lupus Eritematoso Sistémico (LES) caracterizam-se por uma inflamação crónica muitas vezes associadas a lesões orais especialmente dolorosas em períodos de exacerbação destas patologias (Parslow *et al.*, 2001).

Estas manifestações na cavidade oral presentes em doenças autoimunes são encontradas frequentemente na prática clínica diária, mas a sua sintomatologia, por vezes inespecífica, pode conduzir a períodos de grande desconforto por parte do paciente, se o médico dentista não estiver em alerta. A cavidade oral é usualmente o maior indicador de lesões disseminadas sendo de vital importância uma intervenção precoce, lidando com outros membros de uma equipa médica multidisciplinar, reduzindo assim a morbilidade destas lesões. As doenças autoimunes são um grupo de condições relativamente comuns em que há falhas no tempo de intervenção em algumas lesões orais, não só devido à ausência de um diagnóstico definitivo, mas também devido à não familiarização com intervenções terapêuticas eficazes orais (James J. Sciubba *et al.*, 2011).

Distúrbios relacionados com a autoimunidade e a cavidade oral podem ocorrer como processos primários ou secundários à doença sistémica, bem como reações a medicamentos ou outros agentes podendo variar de acordo com a gravidade, apresentação clínica ou até mesmo com a apresentação microscópica (Kelly R. Magliocca *et al.*, 2017).

Como objetivos pretende-se estabelecer uma associação entre doenças autoimunes e manifestações orais, apontando a importância destas patologias na saúde oral dos pacientes, como se pode tratar/amenizar os sintomas e por fim pretende-se mostrar a importância que o médico dentista apresenta, numa equipa multidisciplinar com o objetivo de restabelecer a qualidade de vida das pessoas afetadas.

1. Metodologia

Esta revisão bibliográfica teve como principal propósito estudar as manifestações orais mais comuns que as doenças autoimunes podem apresentar. Pretendemos também estudar quais os melhores tratamentos das respectivas lesões bem como o papel do médico dentista no seu tratamento. Efetuou-se uma pesquisa da literatura existente relacionada com o tema nas bases bibliográficas *PubMed/NCBI* e *B-On* e também na *Google Scholar*.

Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chave: “Oral Manifestations”, “Rheumatic Disease”, “Oral cavity”, “Oral Immunology”, “Rheumatoid Arthritis”, “Behçet Disease”, “Aphthous Stomatitis”, “Lichen Planus”, “Lupus Erythematosus”, “Sjogren Syndrome”, “Bullous oral diseases” e “Pemphigus”.

Foram excluídos artigos, cuja língua de publicação não surgisse em Inglês, Português ou Espanhol. Por fim foram excluídos, também, artigos que não correspondia ao tema da pesquisa. Foram usados 44 artigos (dos quais 40 são escritos em inglês, 3 em português e 1 em espanhol), publicados desde 2001 até 2017, 5 livros e utilizou-se também o Google para pesquisa de informação em *sites* relevantes para o tema.

III Desenvolvimento

1. Doenças Reumáticas- Imunopatologia

As doenças reumáticas autoimunes incluem uma vasta série de patologias músculo-esqueléticas, artríticas e do tecido conectivo que têm em comum um estado de auto-inflamação. São doenças que apresentam características idênticas no que concerne ao envolvimento dos órgãos e articulações apresentando todas um desequilíbrio linfocitário associado à sua imunopatologia (Schreiber K *et al.*, 2017).

As características comuns às doenças reumáticas autoimunes incluem a demografia (afetam mais mulheres que homens), o impacto clínico (articulações, pulmões e sistema vascular), genéticas (afetando alelos da classe HLA-II), e características imunológicas. Dentro destas últimas incluem-se a produção de ANAs, anti-Ro e a disfunção linfocitária Th com a produção exagerada de citocinas inflamatórias do tipo IFN- I (Hudson *et al.*, 2017).

As alterações imunopatológicas sinoviais são complexas envolvendo um infiltrado linfocítico e monocítico com efeito citotóxico em combinação com os autoanticorpos; são também detetadas alterações metabólicas que contribuem para o estado inflamatório como o aumento de ROS, MMP, o aumento da MMP-9 no SS e citocinas pró-inflamatórias (Veale *et al.*, 2017).

A elevada concentração do autoanticorpo FR também é transversal à imunopatologia das doenças reumáticas autoimunes: esta quebra na tolerância causa um elevado número de imunocomplexos (complexos antígeno-anticorpo) que associados a plasmócitos, neutrófilos e ao sistema de complemento vão causar ainda maior dano tecidual (Birtane *et al.*, 2017).

i. Síndrome de Sjogren

A Síndrome de Sjogren (SS) é uma patologia autoimune complexa sendo caracterizado por uma infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, com a consequente destruição das mesmas e redução do fluxo salivar e lacrimal (Anne Isine Bolstand *et al.*, 2016).

A síndrome é classificada como primária ou secundária sendo que esta classificação se baseia na presença ou não de outras patologias: primária não ocorre em associação com outras doenças autoimunes; já a secundária ocorre em associação com outras patologias autoimunes sendo as mais frequentes a Artrite Reumatóide (AR) e o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) (K Bayetto *et al.*, 2010).

Apesar da complexidade de manifestações clínicas e serológicas, em todos os pacientes com SS são detetados autoanticorpos, nomeadamente anti-SSA/Ro e anti-SSB/LA que são atualmente usados como um dos critérios de diagnóstico desta patologia (Anne Isine Bolstand *et al.*, 2016).

Lesões Orais

A diversidade de sintomas que esta patologia apresenta leva a um acréscimo de dificuldade no diagnóstico. Relativamente à cavidade oral os sintomas mais comuns são a apresentação de uma cavidade oral seca devido à hipossalivação e consequentemente dificuldade na fala, mastigação e deglutição, e uma deterioração da composição da própria secreção salivar (Rosa María López-Pintor *et al.*, 2015).

A redução do fluxo salivar bem como a mudança da sua composição como agente protetor do esmalte através da supersaturação de iões de cálcio fosfato, tem como consequência o aumento do risco de desenvolvimento de cáries por parte dos pacientes (Bayetto *et al.*, 2010).

Nestas situações as cáries aparecem usualmente em locais menos frequentes e em superfícies suaves que normalmente apresentam menos proteção devido ao facto de os pacientes apresentarem um elevado índice de placa bacteriana, um elevado índice gengival e um elevado índice de sangramento papilar múltiplo (Anne Isine Bolstand *et al.*, 2016).

A redução deste fluxo salivar faz também com que o paciente fique mais suscetível a infeções fúngicas e oportunistas, como por exemplo a *Candida albicans* (Rosa María López-Pintor *et al.*, 2015).

Nesta patologia autoimune, a gengiva e as mucosas orais, devido à pouca lubrificação dos tecidos, não são devidamente protegidas e como consequência dá-se a inflamação da mucosa

oral, descamação oral, o aparecimento de mucosa eritematosa ou até mesmo de úlceras traumáticas (Bayetto *et al.*, 2010).

Os pacientes poderão ainda apresentar despilação lingual, sendo este um dos sinais mais característicos num caso mais avançado da patologia. Pacientes que são portadores de prótese dentária podem ter dificuldade na retenção desta, bem como podem apresentar um desconforto no seu uso devido ao pouco fluxo salivar (Rosa María López-Pintor *et al.*, 2015).

ii. Lúpus Eritematoso Sistémico

O LES é uma doença autoimune sistémica que apresenta um amplo espectro de sintomas. Esta patologia afeta essencialmente os tecidos conjuntivos e vasos sanguíneos do corpo. A iniciação desta patologia resulta de uma serie de fatores ambientais e exógenos tais como infeções, vacinas, tabagismo, drogas. A exposição à radiação ultra-violeta é um fator importante em muitos pacientes com esta doença, visto que induz a apoptose dos queratinócitos humanos, resultando numa exposição de antigénios nucleares e citoplasmáticos (Mayson B. Mustafa *et al.*, 2015).

O curso clinico do LES é variável. Pode ser caracterizado por episódios inflamatórios agudos/crónicos recorrentes e por períodos de remissão (Jonathan B. Albilá *et al.*, 2007).

Os sintomas sistémicos podem envolver febre, perda de peso bem como mal-estar. Com o progresso da doença vários órgãos poderão ser afetados como por exemplo coração, rins e pulmões (Joseph A *et al.*, 2017).

Lesões Oraís

É imperioso que o medico dentista esteja familiarizado com a ampla gama de implicações sistémicas e orais do LES, incluindo as suas características clinicas e bioquímicas (Jonathan B. Albilá *et al.*, 2007).

As lesões orais podem ser assintomáticas em 50% dos pacientes e são geralmente múltiplas, assimetricamente distribuídas e afetam mais frequentemente a mucosa oral, palato duro e gengiva (Mayson B. Mustafa *et al.*, 2015).

A lesão clássica oral é discoide caracterizada por uma zona eritematosa, ou mesmo uma úlcera cercada de estrias. Estas lesões são semelhantes às encontradas em pacientes que apresentam líquen plano erosivo. Podem também ser encontradas lesões discoides nos lábios, petéquias bem como podemos encontrar também quielite (Angela C. Chi *et al.*, 2010).

Lesões orais como gengivite descamativa, gengivite marginal ou erosão das mucosas são lesões que têm sido associadas a 40% dos pacientes. Pacientes que se encontram em estado mais avançado podem apresentar mesmo características semelhantes a SS (olhos, boca e pele seca) resultando daí uma higiene oral de menor qualidade devido às lesões orais dolorosas e levando a uma maior incidência de caries (Jonathan B. Albilá *et al.*, 2007).

iii. Artrite Reumatóide

A AR é uma doença inflamatória sistêmica que afeta as articulações sinoviais, mas pode envolver outros tecidos e órgãos. A AR é uma inflamação do tecido sinovial com comprometimento articular das mãos, pés e pulsos (M. Cojocarú *et al.*, 2010).

A sua causa é desconhecida e pensa-se que, como em todas as condições autoimunes, a patogénese envolva uma interação complexa entre genótipos e desencadeantes ambientais. Os fatores ambientais (tabagismo) juntamente com o desencadear de infeções estão ligados ao desenvolvimento da AR. Pensa-se também que os fatores ambientais podem desencadear mudanças epigenéticas e levar a uma suscetibilidade genética e/ou contribuindo para modificações pós-translacionais de proteínas (citrinulação) que são então vistas como antígenos estranhos e atacados pelo próprio sistema imunológico (Jacqueline W. Mays *et al.*, 2012).

Lesões Oraís

O diagnóstico de lesões orais derivadas desta patologia é baseado na sintomatologia relatada (dor, bloqueio maxilar, dificuldade na abertura de boca) bem como em sinais clínicos (inchaço, exame clínico, desvios) (Jacqueline W. Mays *et al.*, 2012).

A mucosa oral, em especial a gengiva e as regiões periodontais, tem sido estudada como sendo o local com mais potencial para a afeção da AR (M. Kristen Demoruelle, *et al.*, 2014).

O problema de saúde oral mais significativo que está diretamente relacionado com a AR é a ocorrência de SS, havendo uma produção salivar reduzida que predispõem para uma doença da mucosa oral (Ardita Aliko *et al.*, 2010). Sendo assim é importante um diagnóstico e um manejo atempado desta patologia (Jacqueline W.Mays *et al.*, 2012).

Pode também afetar a ATM, sendo observadas alterações radiográficas incluindo erosões, achatamento das superfícies articulares e presença de osteócitos (John Hamburger *et al.*, 2016).

Tem sido especulado que a coexistência de condições inflamatórias sistêmicas, como a AR pode contribuir para a iniciação e progressão da natureza inflamatória da doença periodontal (Jacqueline W.Mays *et al.*, 2012).

A secura oral e o inchaço das glândulas salivares são sinais que também podem ser encontrados em pacientes com AR (M. Cojocar *et al.*, 2010).

2. Doenças Ulcerosas- Imunopatologia

As doenças ulcerosas com etiologia autoimune apresentam manifestações cutâneas que podem ser divididas em específicas e não específicas sendo que estas últimas incluem a Estomatite Aftosa Recorrente (EAR) podendo ser também encontrada em indivíduos saudáveis (Passarini B *et al.*, 2007).

Ambas as patologias EAR e doença de Behçet (DB) estão associadas a uma imunopatologia do tipo pró-inflamatório, com produção de citocinas Th1 e de recetores de quimiocinas CCR5 e CXCR3 (Dalghous AM *et al.*, 2006).

Na DB, caracterizada por úlceras orais e na mucosa genital, uveíte e lesões na pele, pensa-se que o estado inflamatório é despoletado por um agente infeccioso num individuo geneticamente suscetível. Estes apresentam, uma perturbação de funcionamento nas suas células T, com predominância do padrão Th1 e Th17 e supressão das células Treg. Por outro

lado, deteta-se uma hiperatividade das células citotóxicas CD8+ e T γ δ (Pineton de Chambrun M *et al.*, 2012).

Doenças como o Líquen Plano Oral (LPO) também se associam a um desequilíbrio Th1/Th2 sendo que as suas diversas apresentações clínicas estão relacionadas com a própria imunopatologia. Nestes indivíduos deteta-se um grande infiltrado linfocitário T por baixo do epitélio da mucosa oral que levará à lesão. Predominam as células Th com expressão dos padrões Th17 ou Th2 conforme a lesão é do tipo erosivo ou reticular respetivamente. A lesão erosiva, associa-se à libertação da citocina IL-17 que induz a migração celular e também a libertação de MMPs que danificam ainda mais o epitélio (Wang H *et al.*, 2015).

iv. Estomatite Aftosa Recorrente

A EAR possui um carácter autoimune, e são vários os fatores que têm sido apresentados como agentes desencadeantes desta patologia: genéticos, alérgicos, nutricionais e microbianos (Mahesh Chavan *et al.*, 2012).

O seu diagnóstico baseia-se numa recolha da história clínica, manifestações clínicas e histopatologia (Preeti L *et al.*, 2011).

Na presença de febre devem ser solicitados exames complementares e o exame sanguíneo deve ser usado para descartar deficiências nutricionais ou alterações hematológicas (Natalie Rose Edgar *et al.*, 2017).

Lesões Orais

A EAR, é a patologia mais comum que afeta a cavidade oral, e é caracterizada por perturbações sob a forma de múltiplas úlceras dolorosas com margens eritematosas (Natalie Rose Edgar *et al.*, 2017).

A EAR pode estar presente em vários locais da mucosa oral e apresenta-se clinicamente em 3 formas principais: úlcera aftosa menor, maior ou herpetiforme:

- Menor: é a mais comum (aproximadamente 80 % dos casos); exhibe forma circular podendo atingir os 5mm de diâmetro; pode apresentar uma pseudomembrana branco-

acizentada; incide na mucosa labial e jugal, assoalho da boca e raramente atinge a gengiva, palato e dorso lingual; cura em aproximadamente 10-14 dias sem deixar cicatriz. (Fraiha Paula M, *et al.*, 2002).

- Major: ocorrência rara, mas mais severa (ulceras de Sutton-10 a 15% dos casos); é crônica podendo persistir por 20 ou mais anos; lesões circulares podendo apresentar, em alguns casos, forma oval; pode exceder 1-3 cm de diâmetro; ocorre mais frequentemente em lábios e palato mole, mas podem aparecer em qualquer parte da mucosa oral; muito dolorosas e podem persistir por mais de 6 semanas podendo deixar cicatriz. (Fraiha Paula M, *et al.*, 2002).
- Herpetiforme: é a forma mais incomum (5 a 10% dos pacientes); caracterizam-se por serem múltiplas, pequenas e dolorosas; podem ocorrer, em alguns casos, até 100 úlceras ao mesmo tempo podendo-se confluir e tornarem-se maiores com bordos irregulares; tamanho reduzido entre 1-3mm de diâmetro; não apresentam nenhuma localização específica; levam entre 7-30 dias para curar, podendo deixar cicatrizes. (Fraiha Paula M, *et al.*, 2002).

Dentro das úlceras herpetiformes temos as minor (têm tendência a aparecer na mucosa oral não-queratinizada, mucosa labial, palato mole) e as major (presentes no palato mole, parte lateral e ventral da língua, assoalho da boca, mas raramente aparece nos lábios) (Mahesh Chavan *et al.*, 2012).

v. Doença de Behcet

A DB é uma doença multi-sistêmica caracterizada por úlceras orais e genitais recorrentes, manifestações muco cutâneas, articulares, gastrointestinais, neurológicas e vasculares (Haruko Ideguchi *et al.*, 2011).

Podemos considerar a DB como autoimune devido á presença de níveis significativos de autoanticorpos ou antígenos específicos de linfócitos T. As recorrentes reações inflamatórias do sistema imunológico inato conduzem inicialmente a uma desordem autoinflamatória mediada por neutrófilos e mais tardiamente por células T. Dentro dos fatores ambientais que podem influenciar e contribuir para o desenvolvimento da doença encontram-se o vírus *Herpes simplex* e a bactéria *Streptococcus sanguis* (Marc Pineton de Chambrun *et al.*, 2012)

Lesões orais

As manifestações mucocutâneas, como úlceras orais, genitais e lesões cutâneas, são consideradas a “impressão digital” da patologia, sendo muitas vezes os primeiros sinais a aparecer. Os primeiros sintomas da DB ocorrem geralmente na terceira e quarta década de vida e raramente aparecem em crianças ou em pacientes com idade acima dos 50 anos (Luis Uva *et al.*, 2013).

As úlceras orais são frequentemente a primeira manifestação da DB, precedentes por muitos anos ao aparecimento de outras manifestações (Aysin Kokturk *et al.*, 2012).

Estas úlceras, que ocorrem em 98% dos casos, apresentam-se como sendo dolorosas (o paciente apresenta mesmo dificuldade ao comer) surgindo na gengiva, faringe, mucosa lingual e labial podendo aparecer também no palato duro, mole, orofaringe e amígdalas. A típica úlcera oral é redonda, eritematosa e elevada, com 1-3 cm de diâmetro. Podem ocorrer também lesões maiores com uma superfície coberta por uma pseudomembrana amarela (David Saadoun *et al.*, 2012).

Existem 3 tipos de úlceras orais associadas a esta patologia:

- Úlceras Minor (menos de 1cm de diâmetro): as mais comuns (80-85% dos casos); úlceras superficiais, pequenas, podendo ir de 1 a 5 em número; moderadamente dolorosas e curam sem deixar cicatrizes de 4 a 14 dias. (Aysin Kokturk *et al.*, 2011)
- Úlceras Major: as segundas mais comuns; um pouco mais dolorosas e curam sem deixar cicatrizes em 2-6 semanas. (Aysin Kokturk *et al.*, 2011)
- Úlceras Herpetiforme: é a forma menos comum de todas; são numerosas e pequenas (2-3 mm); são dolorosas podendo-se tornar coalescentes. (Aysin Kokturk *et al.*, 2011)

Após 48h a lesão elementar evolui para uma úlcera redonda ou oval, coberta por uma pseudomembrana branca ou com uma base necrótica amarela, rodeada por uma aureola vermelha (Luis Uva *et al.*, 2013). As ulcerações bipolares são mais específicas podendo estar associadas a hemopatias, HIV, LES, entre outras (David Saadoun *et al.*, 2012).

vi. Líquen Plano Oral

O LPO é uma doença autoimune mediada por linfócitos T com repercussões no epitélio escamoso estratificado apresentando uma etiologia desconhecida, mas associada a mecanismos autoimunes (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).

Atualmente certos estudos sugerem que está relacionada com uma alteração da imunidade mediada por células, desencadeada por fatores endógenos e exógenos (ansiedade, diabetes, doenças intestinais, drogas, stress, hipertensão e mesmo reação a materiais dentários) resultando numa resposta alterada a autoantígenos (Marcello Menta Simonsen Nico *et al.*, 2011).

Lesões Orais

O diagnóstico do LPO deve ser feito com recurso a exames clínicos e histológicos. As manifestações clínicas desta patologia variam muito, podendo em alguns casos apresentar um início silencioso e podendo não ser detetado nos exames realizados (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).

Sendo assim, a biópsia é o procedimento mais recomendado para diferenciá-la de outras lesões orais. Na cavidade oral, a doença apresenta pápulas brancas, cinza e reticulares. As lesões são geralmente assintomáticas, bilaterais localizando-se mais frequentemente na mucosa oral, língua, lábios, gengiva, soalho da boca e palato podendo-se manifestar semanas ou meses antes do aparecimento de lesões cutâneas (Sonia Gupta *et al.*, 2015).

As lesões podem apresentar-se isoladas, mas presentes no dorso lingual tendem a ser mais queratinosas, isoladas ou confluentes em placas devido às características peculiares desse epitélio. A despigilação lingual, devido á atrofia, pode resultar em alterações gustatórias com consequente ardor ao contato com certos alimentos (Marcello Menta Simonsen Nico *et al.*, 2011).

O LPO engloba 6 apresentações clínicas:

- Reticular: forma clínica mais comum apresentando finas estrias brancas que se entrelaçam (estrias de Wickham). Estas são geralmente assintomáticas. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).
- Erosiva: forma clínica mais significativa com lesões sintomáticas. Observa-se uma ulceração central irregular, coberta ou não por uma placa de fibrina ou pseudomembrana. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).

- Atrófica: forma clinica com lesões avermelhadas difusas, podendo aparentar ser uma mistura de duas formas clinicas. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).
- Tipo placa: forma clinica com irregularidades esbranquiçadas e homogêneas que se assemelham a leucoplasia. Ocorrem principalmente no dorso da língua e mucosa jugal. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).
- Papular: forma clinica raramente observada. Pápulas brancas com estriações finas na sua periferia. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).
- Bolhosa: forma clinica mais incomum. Apresenta bolhas que aumentam de tamanho e tendem à rutura, deixando a superfície ulcerada e dolorosa. (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010).

As lesões papulares e as reticulares ocorrem como lesões isoladas sendo muitas vezes a principal manifestação clinica da doença. De outro modo, as lesões eritematosas são acompanhadas por lesões reticulares e as lesões erosivas são acompanhadas por lesões eritematosas (M. Carrozzo *et al.*, 2009).

3. Doenças Bolhosas- Imunopatologia

As doenças bolhosas são um grupo heterogêneo de doenças que podem afetar a pele ou a membrana mucosa, ou ambas, variando na apresentação, curso clinico, patohistologia, imunopatologia e tratamento. São doenças raras e incluem o pênfigo, penfigoide a dermatite herpetiforme a epidermolise bolhosa, entre outras (Yeh SW *et al.*, 2003).

As doenças bolhosas de caracter autoimune incluem o pênfigo e o penfigoide bolhoso, ambas caracterizadas pela presença de autoanticorpos contra moléculas de adesão da pele e das membranas mucosas. Em termos imunopatológicos os autoanticorpos, produzidos pelas células B, ligam-se à desmogleína presente nos desmossomas quebrando a ligação entre os queratinócitos o que resulta na acantólise do epitélio (Kim Gear, 2007).

São consideradas reações de hipersensibilidade Tipo II destrutivas de caracter autoimune em que os autoanticorpos, o sistema do complemento e a ativação *in situ* de células inflamatórias como mastócitos e eosinófilos, levam à libertação de mediadores inflamatórios incluindo

enzimas proteolíticas que contribuem para a separação da epiderme da derme (Parslow *et al.*, 2001).

vii. Pênfigo Vulgar

O Pênfigo Vulgar (PV) é a forma mais comum de pênfigo. Caracteriza-se como sendo uma dermatite bolhosa com o aparecimento de bolhas intra-epidérmicas e erosão da mucosa (Jozo Budimir *et al.*, 2008).

É considerada uma doença autoimune dermatológica que ocorre maioritariamente em indivíduos de origem Judaica e Mediterrânica, com idade superior a 40 anos, associa-se, geneticamente ao alelo HLA-II e pode ser despoletada por agentes infecciosos. Indivíduos com PV produzem autoanticorpos IgG circulantes que se ligam à superfície celular do epitélio escamoso estratificado. Estes autoanticorpos ligam-se a proteínas desmossómicas e é despoletada uma reação destrutiva mediada pelo sistema do complemento e enzimas proteolíticas que interferindo na adesão celular levam à formação de bolhas (Parslow *et al.*, 2001).

Lesões Orais

As lesões orais são a marca do PV e podem apresentar-se em forma de múltiplas úlceras, podendo envolver qualquer parte da mucosa oral estando particularmente associadas aos locais de trauma (Mayson B. Mustafa *et al.*, 2015).

Estas lesões aparecem mais geralmente nas zonas expostas a trauma bem como no palato, gengiva e língua (Jozo Budimir *et al.*, 2008).

4. Tratamento das lesões orais no paciente com doença autoimune

- **SS:** toma regular de água, substitutos artificiais de saliva, pastilhas de mascar sem açúcar, terapêutica farmacológica (cevimeline) (K Bayetto *et al.*, 2010); Gel de flúor como protetor bucal em casos mais severos (Anne Isine Bolstad *et al.*, 2016); Estimuladores salivares sistémicos usados para o tratamento de xerostomia (pilocarpina) (Rosa María López *et al.*, 2014).

- **LES:** proteção da radiação solar ultravioleta, pacientes que apresentam manifestações cutâneas beneficiam com anti-maláricos (hidroxicloroquina), os corticoides sistêmicos (prednisolona) são utilizados em pacientes com sintomas mórbidos associados ao envolvimento de outros sistemas (renal, nervoso central e doenças vasculares) (Jonathan B. Albilal *et al.*, 2007); Terapia imunossupressora e em casos de mucosa oral limitada, os corticoides tópicos são mais adequados (Angela C. Chi *et al.*, 2010).
- **AR:** NSAIDs e DMARDs (Ardita Aliko *et al.*, 2010); Elixires de suporte e visitas dentarias mais frequentes (Jacqueline W. Mays *et al.*, 2012).
- **EAR:** Ulceras Minor- corticosteroides tópicos e enxaguamento bucal com tetraciclina; Major- corticoides tópicos/sistêmicos/intralesionais e imunossupressores; Herpetiforme-corticoides tópicos/sistêmicos e enxaguamento bucal com tetraciclina (Mahesh Chavan *et al.*, 2012); Elixir de dexametasona, gel de lidocaína, spray de dipropionato de beclometasona (Fraiha, Paula M *et al.*, 2002).
- **DB:** corticosteroides tópicos, intralesionais e sistêmicos (Luís Uva *et al.*, 2013); Esteroides administrados topicamente; agentes imunossupressores (David Saadoun *et al.*, 2012); Antibióticos (tetraciclina) são amplamente usados nas úlceras orais; colutório de clorhexidina e de minociclina (são melhores) bem como gel de clorhexidina e triclosan; agentes antissépticos e antibióticos são usados para controlar a contaminação microbiana (Massimiliano Galeone *et al.*, 2012).
- **LPO:** corticosteroides são as drogas de escolha; uso tópico de esteroides; medicamentos antifúngicos; agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) (Fernando Augusto Cervantes Garcia de Sousa *et al.*, 2008); Fármacos mais usados são os corticosteroides tópicos em bochechos ou pomadas; inibidores tópicos de calcineurina, tacrolimus e pimecrolimus (Marcello Menta Simonsen Nico *et al.*, 2011).
- **PV:** terapia ideal inclui corticosteroides sistêmicos e imunossupressores (Jozo Budimir *et al.*, 2008); em pacientes severamente afetados são aplicados anti-inflamatórios ou imunoglobulina intravenosa (Daisuka Tsuruta *et al.*, 2012); É utilizada uma estratégia paliativa com medicamentos imunomodulares tópicos e sistêmicos para controlar a formação de bolhas e ajudar na cicatrização da mucosa (Eric T. Stoopler *et al.*, 2014).

5. O médico dentista como parte de uma equipa multidisciplinar no tratamento de doenças autoimunes

As doenças autoimunes comprometem o sistema imunológico do indivíduo deixando-os suscetíveis a patologias com manifestações orais e/ou infeções sistêmicas (Margaret Walsh *et al.*, 2014).

O diagnóstico precoce é imperioso para que as complicações orais possam ser minimizadas e o seu tratamento seja efetuado de forma mais ajustada. Os dentistas, bem como os restantes membros da sua equipa odontológica, precisam assim de estar plenamente conscientes dos sinais e sintomas clínicos que estas doenças podem apresentar (Bayetto, K *et al.*, 2010).

Devem impor um atendimento odontológico preventivo e acompanhar de perto o paciente em causa. Há certas infeções que podem ser ou não silenciosas e difíceis de detetar (falta de dor ou inchaço). Sendo assim, um exame clínico completo é importante e necessário para evitar possíveis infeções (Jonathan B. Albilá *et al.*, 2007).

O foco principal dos cuidados de saúde oral diz respeito à redução das lesões orais, doenças dentárias, periodontais e manutenção da higiene oral em consonância com as restantes indicações dos colegas que acompanham o paciente na doença autoimune, sejam reumatologistas, gastroenterologistas, dermatologistas, entre outros (G.Q. Zhang *et al.*, 2015).

É essencial uma comunicação correta e fluida entre o dentista e os restantes médicos visto que todas as alterações observadas no paciente e todas as modificações terapêuticas permitem aos profissionais de saúde reforçar comportamentos tendo em vista a melhoria do estado de saúde oral do paciente. O dentista vai assim estabelecer recomendações dietéticas e de higiene oral. Estas recomendações dependem da severidade do tratamento efetuado, bem como a periodicidade das consultas dentárias (durante o 1º ano não podem ser espaçadas por mais de 3 meses avaliando-se a resposta ao tratamento) (Rosa María López-Pintor *et al.*, 2015).

O médico dentista deve estar ciente da potencial interação dos medicamentos por ele prescritos. Não deverão ser prescritos AINEs e acetaminofeno em simultâneo visto que as interações medicamentosas entre estas drogas podem resultar em hepatotoxicidade e

citotoxicidade amplificando por vezes a fadiga, mialgia e depressão (G. Q. Zhang *et al.*, 2015).

III. Discussão

Como referido anteriormente, variadas doenças autoimunes caracterizam-se por uma inflamação crónica, associada a lesões orais, normalmente em períodos de exacerbação da doença (Parslow *et al.*, 2001). As lesões orais associadas às doenças autoimunes podem ser classificadas consoante a natureza da doença: reumática, ulcerosa e bolhosa, sendo determinante que o médico dentista faça uma intervenção precoce e um diagnóstico correto. Relativamente às lesões orais características de doenças reumáticas, as mais comuns associam-se ao SS, em que a redução de fluxo salivar leva à inflamação da mucosa oral, descamação, úlceras e em casos mais avançados despigilação lingual (K. Bayetto *et al.*, 2010). No LES, as lesões orais são assimetricamente distribuídas e afetam frequentemente a mucosa oral, palato duro e gengiva (Mayson B. Mustafa *et al.*, 2015). A lesão clássica oral é discoide sendo caracterizada por apresentar uma zona eritematosa. (Angela C. Chi *et al.*, 2010). Ainda no que concerne a doenças reumáticas, na AR a gengiva e as regiões periodontais têm sido relatadas como sendo o local mais potencial para a sua afeção (M. Kristen Demoruelle *et al.*, 2014). Pode também ter consequências na ATM podendo ser observadas radiograficamente erosões e presença de osteócitos (John Hamburger *et al.*, 2016). O tratamento das lesões orais de origem reumatológica incluem estimuladores salivares sistémicos, corticoides tópicos, NSAIDS e terapia imunossupressora (Rosa Maria Lopez *et al.*, 2014; Angela C. Chi *et al.*, 2010; Ardita Aliko *et al.*, 2010). As doenças ulcerosas de etiologia autoimune são caracterizadas por uma disfunção nas células T, que levam ao aparecimento de lesões orais em que o epitélio se encontra extremamente danificado (Passarini B. *et al.*, 2007). A EAR pode apresentar 3 formas distintas (minor, major ou herpetiforme) diferenciando-se pela sua ocorrência e severidade (Fraiha Paula M, *et al.*, 2002) sendo caracterizada por apresentar múltiplas úlceras dolorosas com margens eritematosas (Natalie Rose Edgar *et al.*, 2017). Na DB as lesões orais, bem como a EAR, dividem-se em 3 formas distintas e apresentam-se como sendo a primeira manifestação da patologia (Aysin Kocurk *et al.*, 2011). Apresentam-se como sendo dolorosas podendo surgindo na gengiva, mucosa lingual e labial ou até mesmo no palato duro e mole (David Saadoun *et al.*, 2012). Relativamente ao LPO, este repercute-se no epitélio escamoso estratificado (Alan Motta do Canto *et al.*, 2010). Apresenta pápulas brancas, cinza e reticulares sendo estas assintomáticas,

bilaterais localizando-se mais frequentemente na mucosa oral, lábios, gengiva, soalho da boca e palato (Sonia Gupta *et al.*, 2015). O tratamento destas patologias ulcerosas inclui corticosteroides tópicos, agentes imunossupressores, agentes antissépticos, antibióticos, bochechos (Mahesh Chavan *et al.*, 2012; David Saadoun *et al.*, 2012; Marcello Menta Simonsen Nico *et al.*, 2011). No que concerne as doenças bolhosas de etiologia autoimune, o PV pode apresentar múltiplas úlceras crônicas tendo particular incidência nos locais mais submetidos a traumas (palato, lábios e gengiva) (Mayson B. Mustafa *et al.*, 2015). O seu tratamento é realizado através de uma terapia incluindo corticosteroides sistêmicos e imunossupressores. Em casos mais severos são aplicados anti-inflamatórios (Budimir *et al.*, 2008; Daisuka Tsuruta *et al.*, 2012). O medico dentista deve ter como foco principal a redução das lesões orais, doenças dentárias, periodontais e manutenção da higiene oral, em concordância com os restantes elementos da sua equipa médica multidisciplinar (G. Q. Zhang *et al.*, 2015). É essencial uma comunicação correta e fluida entre o medico dentista e a restante equipa tendo como objetivo reforçar comportamentos do paciente, melhorando assim o seu estado de saúde oral (Rosa María López-Pintor *et al.*, 2015). Deve também estar ciente da potencial interação dos medicamentos por ele prescritos com outros subjacentes à patologia (G. Q. Zhang *et al.*, 2015).

IV. Conclusão

Este trabalho pretende chamar a atenção para o papel que a imunologia, nomeadamente as doenças autoimunes, podem ter no mundo da medicina dentária. Certas doenças autoimunes possuem um grande impacto na saúde oral sendo o seu diagnostico de vital importância para o estabelecimento do tratamento mais apropriado à lesão oral em causa bem como ao individuo afetado. É necessário que o médico dentista apresente capacidade para realizar um diagnostico precoce da lesão, de forma a que as complicações que o paciente apresenta sejam minimizadas e de forma a estabelecer um plano de tratamento mais correto. No que respeita aos tratamentos, estes devem ser bem trabalhados, de acordo com a sintomatologia que o individuo apresenta e de acordo com possíveis interações sistêmicas tendo em vista a manutenção e futura melhoria da saúde oral do paciente. Sendo assim o médico dentista, em concordância com uma equipa multidisciplinar, deve estar também alerta em relação às interações que os medicamentos prescritos podem ter e mesmo intervenções cirúrgicas que embora melhorando a saúde oral podem apresentar complicações para a própria doença.

V. Bibliografia

Albilia, J. B. *et al.* (2007). Systemic lúpus erythematosus: A review for dentists. *Journal of The Canadian Dental Association*, 73(9), pp. 823–828.

Bayetto, K. e Logan, R. (2010). Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal*, 55, pp.39–47.

Birtane, M., Yavuz, S. e Tastekin, N. (2017). Laboratory evaluation in rheumatic diseases. *World Journal of Methodology*, 7(1), pp.1–8.

Bolstad, A. I. e Skarstein, K. (2016). Epidemiology of Sjögren's Syndrome—from an Oral Perspective. *Current Oral Health Reports*, 3(4), pp.328–336.

Budimir, J. *et al.* (2008). Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *School of Dental Medicine*, 47(1), pp.13-21.

Carrozzo, M. e Thorpe, R. (2009). Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatologica*, 58(10), pp.519–556.

Chambrun, M. P. De *et al.* (2012). Autoimmunity Reviews New insights into the pathogenesis of Behçet ' s disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(10), pp.687–698.

Chavan, M. *et al.* (2012). Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(8), pp.577–583.

Chi, A. C. *et al.* (2010). Oral manifestations of a systemic disease. *American Family Physician*, 82 (11), pp.1381–1388.

Cojocar, M. *et al.* (2010). Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*, 5(4), pp.286–291.

Dalghous, A. M., Freysdottir, J. e Fortune, F. (2006). Expression of cytokines , chemokines , and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet ' s disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated , although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(6), pp.472–475.

Demoruelle, M. K., *et al.* (2014). When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis?. *Current Opinion In Rheumatology*, 26(1), pp.64–71.

Do Canto, A. M. *et al.* (2010). Líquen plano oral (LPO): Diagnostico clinico e complementar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(5), pp.669–675.

Edgar, N. R. *et al.* (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 10(3), pp.26–36.

Fraiha, Paula M., Bittencourt, Patricia G. e Celestino, Leandro R. (2002). Bibliografic review, 68(4), pp.571–578.

Galeone, M. *et al.* (2012). Potential infectious etiology of Behcet’s disease. *Pathology Research International*. pp.1-4.

Gupta, S. e Jawanda, Manveen K. (2015). Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian Journal of Dermatology*, 60(3), pp. 222-229.

Hamburger, J. (2016). Orofacial manifestations in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 30(5), pp.826–850.

Hudson, M. *et al.* (2017). Novel insights into systemic autoimmune rheumatic diseases using shared molecular signatures and an integrative analysis. *Journal Epigenetics*, 12(6), pp.433-440.

Ideguchi, H. *et al.* (2011). Behçet Disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine*, 90(2), pp.125–132.

Regezi, J. Sciubba, J. e Jordan, Richard. (2017). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. Missouri: Elsevier, 7 edition.

Kawashima, N. *et al.* (2009). Root canal medicaments. *International Dental Journal*, 59, pp.5–11.

Kim Gear (2007). Oral blistering diseases. [Em Linha]. Disponível em <<https://www.dermnetnz.org/topics/oral-blistering-diseases>>. [Consultado em 12/05/2017].

Kokturk, A. (2012). Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Pathology Research International*. pp.1-9.

López-Pintor, R. M., Castro, M. F. e Hernández, Gonzalo. (2015). Afectación oral en el paciente con síndrome de Sjögren primario. Manejo multidisciplinar entre odontólogos y reumatólogos. *Reumatologia clinica*, 11(6), pp.387–394.

Magliocca, K. R. e Fitzpatrick, S. G. (2017). Autoimmune Disease Manifestations in the Oral Cavity. *Surgical Pathology Clinics*, 10(1), pp.57–88.

Margaret Walsh, M. L. (2014). Dental Hygiene - E-Book: Theory and Practice. Elsevier Health Sciences. 4^a edition.

Mays, J. W., Sarmadi , M e Moutsopoulos, NM. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3), pp.265–282.

Mustafa, M. B. *et al.* (2015). Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmunity Reviews*, 14(10), pp.930–951.

Nico, M. M. S., Fernandes, J. D. e Lourenço, S. V. (2004). Oral lichen planus. *Quintessence International*, 35(9), pp.731–783.

Parslow, T. *et al.* (2001). *Medical Immunology*., Appleton & Lange. 10^a edition.

Passarini, B. *et al.* (2007). Cutaneous Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases: Eight Cases of Psoriasis Induced by Anti-Tumor-Necrosis-Factor Antibody Therapy. *Clinical and Laboratory Investigations*, 215, pp.295–300.

Preeti, L. *et al.* (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 15(3), pp.252-256.

Saadoun, D. e Wechsler, B. (2012). Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(20), pp.1-6.

Schreiber, K. *et al.* (2017). Lymphocytes as Biomarkers of Therapeutic Response in Rheumatic Autoimmune Diseases, Is It a Realistic Goal?, *Clinical Review in Allergy & Immunology*, pp.1-14.

Sciubba, J. J. (2011). Autoimmune Oral Mucosal Diseases: Clinical, Etiologic, Diagnostic, and Treatment Considerations. *Dental Clinics of North America*, 55(1), pp.89–103.

Sousa, F. A. C. G. De, e Rosa, L. E. B. (2008). Oral lichen planus: clinical and histopathological considerations. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 74(2), pp.284–292.

Stoopler, E. T. e Sollecito, Thomas P. (2014). Oral Mucosal Diseases Evaluation and Management, *Medical Clinics of North America*, 98 (6), pp.1323–1352.

Tsuruta, D., Ishii, N. e Hashimoto, T. (2012). Diagnosis and treatment of pemphigus Review, *Immunotherapy*, 4 (7), pp.735-745.

Uva, L. *et al.* (2013). Mucocutaneous manifestations of Behçet' s disease. *Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia*, 38, pp.77–90

Veale, D. J. *et al.* (2017). Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis, *Seminars in Immunopathology*, 39(4), pp.343-354.

Venugopal, S. S. e Murrell DF. (2012). Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Vulgaris, *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 32 (2), pp.233–243.

Wang, H. *et al.* (2015). Role of distinct CD4 + T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus, *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(6), pp.385-478.

Yeh, S.W. *et al.* (2003). Blistering disorders: diagnosis and treatment, *Dermatology and therapy*, 16 (3), pp.214–223.

