



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E PATOLOGIA OROFACIAL – UM CASO CLÍNICO

[Systemic lupus erythematosus and orofacial pathology- a clinical case]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Maria Sole Jerino³

Orientadores:

Doutora Sandra Clara Chaves Soares

Doutora Viviana Macho

julho, 2024

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E PATOLOGIA OROFACIAL – UM CASO CLÍNICO

[Systemic lupus erythematosus and orofacial pathology- a clinical case]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Maria Sole Jerino'

Orientadores:

Doutora Sandra Clara Chaves Soares

Doutora Viviana Macho

julho, 2024

À minha família, em especial à minha mãe, pelo seu apoio inestimável e por me ter dado a oportunidade de realizar o que ela não pôde fazer. Obrigada por sempre ter acreditado em mim e por me ter dado a força para alcançar este objetivo. Sem você, isso não teria sido possível.

À minha amada avó, uma mulher forte, fonte inesgotável de inspiração, guia sábia e amor incondicional, o meu mais sincero agradecimento por sempre me ter apoiado e iluminado o caminho.

Agradecimentos

Com grande reconhecimento, desejo agradecer aos meus professores, em particular à minha orientadora, professora Sandra Soares, e à professora Viviana Macho, bem como a toda a comunidade acadêmica da Universidade Fernando Pessoa, pelo apoio constante, pela preciosa orientação e pelas inestimáveis oportunidades de crescimento que me proporcionaram ao longo deste percurso.

Agradeço ao meu irmão Rocco, aos meus adorados sobrinhos Domenico, Nicholas e Vincenzo. Vocês fazem parte de mim e a presença de vocês enriqueceu minha vida com alegria.

Agradeço ao meu tio Renato por ter acreditado em mim e pelo seu amor.

Agradeço à minha querida amiga Martina, que já considero uma irmã. Nos momentos difíceis e nos momentos felizes, você sempre esteve ao meu lado com seu carinho e seu apoio.

Agradeço à Erica, querida amiga, que me acompanhou ao longo de todos estes anos, tornando cada passo mais leve e cada desafio mais enfrentável com sua constante presença.

Agradeço à Barbara, à Bruna e à doutora Carla por me acolherem como uma filha e por me fazerem sentir em casa.

Por fim, agradeço à minha prima Yvonne, à minha amiga Nataly e ao meu amigo Giuseppe pelo apoio que me deram.

Um agradecimento especial também a Portugal, que me ofereceu a oportunidade de realizar meu sonho, que me fez crescer, viver e ser feliz. O meu lugar no mundo.

Resumo

Algumas doenças de origem autoimune frequentemente têm um impacto significativo na cavidade oral, manifestando-se de várias formas clínicas que podem dificultar o diagnóstico preciso e a gestão adequada destas condições. O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é um exemplo de uma doença autoimune crónica que afeta a cavidade oral e é, também, conhecida pela sua complexidade clínica. É uma patologia de origem multifatorial e que apresenta uma elevada prevalência entre mulheres em idade fértil, com o início geralmente ocorrendo entre os 15 e 50 anos de idade. Esta doença pode comprometer qualquer órgão do corpo, incluindo articulações, pele, pulmões, coração, sistema nervoso, vasos sanguíneos e fígado. Clinicamente, o LES caracteriza-se por um padrão de apresentação que inclui episódios alternados de exacerbação e remissão dos sintomas. Esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão geral das manifestações orais associadas ao LES, a sua prevalência, patogénese, diagnóstico e opções de tratamento. Além disso, foi apresentado um caso clínico de uma paciente do género feminino de 50 anos diagnosticada com LES em 2012, tendo sido observado e documentado as manifestações orais. Pacientes com LES reportam frequentemente úlceras, xerostomia e gengivite. Também enfrentam um risco elevado de outros problemas dentários, como cáries e doenças periodontais, o que está associado não só ao uso contínuo de imunossupressores, mas também à idade em que a doença se manifestou pela primeira vez. A revisão evidencia que a presença de manifestações orais é comum e frequentemente relacionada com a duração da doença e o tratamento, sublinhando a necessidade de uma vigilância regular e um tratamento especializado para minimizar o impacto destas complicações. Devido à complexidade e à variedade das manifestações clínicas do LES, é crucial adotar uma abordagem multidisciplinar, que envolva tanto o tratamento médico especializado como a atenção dentária apropriada, para garantir uma gestão eficaz da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-Chave: Lupus Eritematoso Sistémico; Manifestações orais, Patologia orofacial.

Abstract

Some autoimmune diseases often have a significant impact on the oral cavity, manifesting in various clinical forms that can hinder the accurate diagnosis and proper management of these conditions. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an example of a chronic autoimmune disease that affects the oral cavity and is also known for its clinical complexity. It is a multifactorial pathology with a high prevalence among women of childbearing age, typically beginning between the ages of 15 and 50. This disease can affect any organ in the body, including joints, skin, lungs, heart, nervous system, blood vessels, and liver. Clinically, SLE is characterized by a pattern of alternating episodes of symptom exacerbation and remission. This review aims to provide an overview of the oral manifestations associated with SLE, their prevalence, pathogenesis, diagnosis, and treatment options. Additionally, a clinical case of a 50-year-old female patient diagnosed with SLE in 2012 was presented, with the oral manifestations observed and documented. Patients with SLE often report ulcers, xerostomia, and gingivitis. They also face a high risk of other dental problems such as caries and periodontal diseases, which is associated not only with the continuous use of immunosuppressants but also with the age at which the disease first manifested. The review highlights that the presence of oral manifestations is common and often related to the duration of the disease and treatment, emphasizing the need for regular monitoring and specialized treatment to minimize the impact of these complications. Due to the complexity and variety of SLE clinical manifestations, it is crucial to adopt a multidisciplinary approach that involves both specialized medical treatment and appropriate dental care to ensure effective disease management and improve the quality of life of these patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Oral manifestations, Orofacial pathology.

Índice Geral

1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	3
Lúpus eritematoso sistêmico	3
a) Definição.....	3
b) Incidência e prevalência	3
c) Etiologia.....	4
d) Imunopatogênese.....	7
e) Manifestações clínicas e diagnóstico	8
f) Tratamento.....	13
Lúpus eritematoso sistêmico e manifestações orofaciais	14
a) Úlceras	14
b) Placas brancas eritemato-escamosas	15
c) Hipossalivação e xerostomia	16
d) Queilite	16
e) “Rash” Malar	16
f) Desordens na ATM.....	17
g) Cárie e doença periodontal	17
h) Outras manifestações orais	18
3. Material e Métodos.....	19
Caso Clínico	19
a) História médica	19
b) História dentária.....	20
c) Exame clínico extraoral.....	21
d) Exame clínico intraoral e diagnóstico	21
e) Plano de tratamento	24
4. Discussão.....	25
5. Conclusão.....	29
6. Referências bibliográficas	30
7. Anexos.....	36

Índice de Figuras

Figura 1: Zonas de cabeça e pescoço dolorosas à palpação, adaptado de Ettlín et al, (2016).....	21
Figura 2: Fotografia frontal em oclusão com retração dos tecidos periféricos.....	22
Figura 3: Fotografia lado direito e esquerdo em oclusão com retração dos tecidos periféricos.....	22
Figura 4: Fotografia da arcada superior.....	23
Figura 5: Fotografia da arcada inferior.....	23
Figura 6: Ortopantomografia da paciente.....	24

Índice de Tabelas

Tabela 1: Registo Nacional de Doentes Reumáticos, por região, em 2023 (adaptado de Relatório Execução Reuma.pt 2023 final versao sumária.pdf).....	4
Tabela 2: Critérios de diagnóstico de LES (<i>American College of Reumathology</i>) (adaptado por Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al em 2019).....	11

Listas de Abreviaturas, Siglas, Símbolos ou Acrónimos

ACR - American College of Rheumatology

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ANA - Anticorpos Antinucleares

anti-dsDNA - Anticorpos anti-DNA de dupla hélice

AR - Artrite Reumatoide

ATM - Articulação Temporomandibular

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CMV - Citomegalovírus

DMARDS - Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença

EBV - Vírus Epstein-Barr

EUA - Estados Unidos da América

EULAR - European Alliance of Associations for Rheumatology

FAN - Fator Antinuclear

FDI - World Dental Federation

GWAS - Genome-wide Association Study

HIV-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana-1

HLA - Human Leucocyte Antigen

IFN-I - Interferão do tipo I

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

IL – Interleucina

LED- Lupus Eritematoso Discoide

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

LPO - Líquen plano oral

NETs - Redes Extracelulares de Neutrófilos

REUMA - Registo Nacional de Doentes Reumáticos

RM - Ressonância Magnética

TENC - Tratamento endodôntico não cirúrgico

TLR - Receptores Toll-Like

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TSH - Hormona Estimulante da Tireoide

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica com envolvimento sistémico, caracterizada por uma grande heterogeneidade na apresentação clínica. Esta patologia pode afetar virtualmente qualquer órgão ou sistema do corpo humano, embora tenda a comprometer com maior frequência as articulações, a pele, os pulmões, o coração, o sistema nervoso central, os vasos sanguíneos e o fígado (García-Ríos et al., 2022).

A incidência e a prevalência do LES variam significativamente entre as diferentes regiões do mundo. As diferenças nas estimativas epidemiológicas podem ser atribuídas a uma multiplicidade de fatores, incluindo variações no acesso aos cuidados médicos nas diferentes áreas geográficas, a exposição a fatores ambientais, o status socioeconómico e a própria heterogeneidade inerente à doença (Stojan & Petri, 2018).N

A complexidade do LES não reside apenas na diversidade das suas manifestações, mas também no seu curso clínico, que é marcado por períodos de exacerbação, onde os sintomas se intensificam, seguidos de períodos de remissão, nos quais os sintomas podem diminuir ou até desaparecer temporariamente. Esta alternância entre exacerbações e remissões torna o diagnóstico e o tratamento do LES particularmente desafiantes, exigindo uma abordagem multidisciplinar e personalizada para cada doente (García-Ríos et al., 2022).

A etiologia do LES ainda não é totalmente conhecida, mas diversos fatores são reconhecidos por contribuir para o surgimento e desenvolvimento do quadro clínico. Entre esses fatores incluem-se aspetos genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos (Sestan et al., 2023).

Sintomas como úlceras na boca, lesões vermelhas ou brancas no palato, gengivite e boca seca podem ser indicadores precoces de LES e devem ser atentamente observados por profissionais de saúde, tanto médicos quanto médicos dentistas. As manifestações orais estão entre os primeiros sinais e sintomas a surgir em indivíduos com LES, e por isso tornou-se pertinente sua compreensão para facilitar a gestão desta doença complexa. Estes profissionais desempenham um papel fundamental na deteção precoce e no encaminhamento adequado dos pacientes para cuidados especializados (Khalaf et al., 2022).

Esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão geral das manifestações orais associadas ao LES, a sua prevalência, patogênese, diagnóstico e opções de tratamento.

Além disso, foi apresentado um caso clínico de uma paciente do gênero feminino de 50 anos diagnosticada com LES em 2012, tendo sido observado e documentado manifestações orais.

2. Revisão da literatura

Lúpus eritematoso sistémico

a) Definição

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença autoimune crónica com envolvimento sistémico e caracterizada por uma grande heterogeneidade na apresentação clínica. Embora possa afetar qualquer órgão, afeta mais comumente as articulações, pele, pulmões, coração, sistema nervoso, vasos sanguíneos e fígado. A complexidade da doença reside não apenas nas diversas manifestações, mas também no seu curso, alternando períodos de exacerbação com períodos de remissão (García-Ríos et al., 2022).

b) Incidência e prevalência

A incidência e a prevalência do LES variam significativamente entre as diferentes regiões do mundo. As diferenças nas estimativas epidemiológicas são devidas a variações no acesso aos cuidados médicos nas diferentes áreas, à exposição ambiental, *status* socioeconómico, e à própria heterogeneidade da doença. Observa-se que o LES afeta mais as mulheres, numa proporção de 9 mulheres para 1 homem, sendo mais agressiva a sua progressão em pacientes jovens e uma das principais causas de morte entre estas mulheres (Stojan & Petri, 2018). É mais prevalente em afro-americanos, ameríndios e asiáticos e menos frequente nos indivíduos caucasianos (Fernández et al.; 2007; Rees, et al., 2017). Entre 2002 e 2009 nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência do LES foi estimada em 72,8 por 100.000, com uma incidência total de 5,1 por 100.000 anos-pessoa. A prevalência do LES tem vindo a aumentar nos EUA o que pode estar relacionado com uma maior consciencialização e reconhecimento da doença. Padrões semelhantes de aumento da prevalência do LES ao longo do tempo também são encontrados noutras regiões geográficas, incluindo Europa e Ásia (Morand et al., 2023).

Atualmente a incidência global do LES é, aproximadamente 4,87 (de 1,4 a 15,13) por 100.000 pessoas-ano. É de notar que este autor usou um modelo estatístico linear misto para estimar a incidência, prevalência global e regional de LES mesmo em regiões sem dados epidemiológicos (Tian et al., 2023).

Em Portugal e segundo os dados do Registo Nacional de Doentes Reumáticos (REUMA) existiam 2504 pessoas com LES em 2023 (Tabela 1).

Tabela 1.

Registo Nacional de Doentes Reumáticos, por região, em 2023 (adaptado de [Relatório Execução Reuma.pt 2023 final versao sumaria.pdf](#))

Protocolo	Portugal				Brasil	Total
	Norte	Centro	Sul	Ilhas		
Artrite reumatoide	2519	3071	4965	343	-	10898
Espondilartrite	1736	1475	2794	199	-	6204
Artrite psoriática	986	946	1786	124	-	3842
Artrite idiopática juvenil	269	204	1249	69	451	2242
Lúpus eritematoso sistémico	357	770	1320	57	-	2504
Artrites iniciais	44	132	125	-	-	301
Síndromes autoinflamatórias	17	19	342	2	-	380
Vasculites	165	231	1099	9	504	2008
Osteoartrose	4	73	90	1	-	168
Esclerodermia	380	445	739	27	-	1591
Síndrome Sjögren	101	337	973	9	-	1420
Miosites	62	88	237	4	-	391
Osteoporose	394	1020	177	57	-	1648
Outros diagnósticos juvenis	6	1	242	-	-	249
Outros diagnósticos adultos	47	568	801	17	-	1433
Total	7087	9380	16939	918	955	35279

c) Etiologia

A etiologia do LES ainda não é totalmente conhecida, mas observa-se que diversos fatores podem contribuir para o surgimento do quadro clínico, como por exemplo, aspetos genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos (Sestan et al., 2023).

Vários estudos destacam a associação entre o (Human Leucocyte Antigen) HLA II e o desenvolvimento do LES. Certos alelos de risco relacionados com o processamento e apresentação de antígenos pelas moléculas HLA II estão descritos não só para esta patologia autoimune como para outras como a artrite reumatoide (AR) (Accapezzato et al., 2023). Estudos de associação genómica, do inglês, Genome-wide association study (GWAS) identificaram mais de 100 loci com polimorfismos que predispõem para o LES sendo esta considerada uma doença autoimune poligénica. Existem, também, algumas

formas mais raras de LES ou patologias com fenótipos semelhantes, consideradas monogênicas que se apresentam como mais graves e se desenvolvem em crianças com idade inferior a 5 anos (Graham et al., 2009).

No entanto, esta “carga” genética é responsável por apenas 30 a 40 por cento da suscetibilidade ao LES, sugerindo também uma grande componente ambiental e/ou epigenética. Numa lista de genes identificados em associação com o LES monogênico destacam-se o TREX1, gene que codifica uma proteína nuclear com um papel na reparação do ADN e regulação da ADN polimerase, e os genes que codificam C1, C2 e C4, proteínas do sistema de complemento (Tsai et al., 2023). Embora as evidências que descrevem o efeito cumulativo dos fatores de risco genéticos sejam limitadas, um estudo de coorte de 1.655 pacientes com LES descobriu que o número combinado de variantes de risco genético era maior entre pacientes com LES diagnosticado na infância versus aqueles com início da doença na idade adulta (Mo et al., 2020).

O fator hormonal também pode ser determinante no início e curso da doença. Estudos recentes sobre o estradiol, testosterona, progesterona, desidroepiandrosterona (DHEA), hormonas hipofisárias, incluindo a prolactina, e hormonas tiroideas, apoiam a hipótese de estas modularem a incidência e a gravidade do LES (Cutolo et al., 2014; Fernández et al., 2007).

Os estrogénios desempenham um papel importante no desenvolvimento do LES. Um estudo mostrou que mulheres com menarca precoce, ou tratadas com regimes contendo estrogênio, como contraceptivos orais ou terapias de reposição hormonal pós-menopausa, têm um risco significativamente aumentado de desenvolverem a doença (taxa de risco de 1,5 a 2,1). Assim como se associou a exposição aos estrogênios ao aumento de risco de desenvolvimento do LES outros estudos observaram que a progesterona e testosterona desempenham um papel oposto, ao inibir os efeitos dos estrogênios. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, concluiu que os contraceptivos orais combinados contendo baixas doses de estrogênio sintético e progesterona são seguros e não aumentam o risco de recidivas em mulheres pré-menopausa, com LES estável. No entanto, um outro estudo, caso-controle, relatou que os contraceptivos orais combinados estão associados a um aumento do risco de LES em mulheres que estão a iniciar o uso de contraceptivos orais. Além disso, a influência das hormonas sexuais na atividade da doença é evidente nas exacerbações do seu quadro clínico durante a puberdade, gravidez e pós-parto (Sutanto & Yuliasih, 2023).

Outros estudos, referem que o papel patogénico das hormonas no LES pode estar relacionado também com a resposta imunológica. O estrogénio estimula a função dos linfócitos B, monócitos, células dendríticas, a produção de autoanticorpos anti-dsDNA e a ativação de células T autoreativas. Também é capaz de modular a expressão dos recetores Toll -Like (TLR) em leucócitos e estimular a produção de Interferão do tipo I (IFN-I), uma citocina conhecida pelo seu envolvimento na patogénese do LES. O estrogénio estimula a produção desta citocina enquanto a progesterona pode inibi-la, sugerindo que um equilíbrio entre as duas hormonas é importante. Estas observações sustentam também a diferença observada na prevalência do LES entre homens e mulheres. Consequentemente, as mulheres estão mais predispostas a produzir autoanticorpos e desenvolver LES assim como também podem desenvolver um quadro fenotípico de LES sem ter a doença (Kono et al., 2021; Svanberg et al., 2023).

Em comparação, os androgénios tendem a ser imunossupressores: os níveis séricos de DHEA, um composto intermediário na síntese de testosterona, são baixos em quase todos os pacientes com LES (Santana-Sánchez et al., 2024).

Relativamente às hormonas da tiróide, estas podem influenciar o curso do LES ou vice-versa: há um aumento na incidência de doenças da tiroide em indivíduos com LES. Níveis séricos elevados da hormona estimulante da tiroide (TSH) foram encontrados em pacientes com LES, comparativamente com indivíduos saudáveis: 24% e 12% respetivamente (Klionsky & Antonelli, 2020).

Relativamente a fatores ambientais diversos vírus foram relatados como envolvidos na patogénese do LES, incluindo o vírus Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus (CMV), parvovírus B-19, e o vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) com base na reatividade cruzada dos seus antígenos. Esta predisposição para infeções relaciona-se com a disfunção imunitária observada no LES em particular os baixos níveis séricos das proteínas do sistema de complemento, defeitos funcionais dos neutrófilos e macrófagos, diminuição da quimiotaxia, opsonização e fagocitose e até alterações no metabolismo oxidativo (Rao & Mikdashi, 2023).

A luz ultravioleta (UV) é outro fator ambiental associado ao desenvolvimento de LES. Esta pode estimular os queratinócitos a secretar mais IL-1, IL-3, IL-6, fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e TNF- α , e induzir as células B a produzir mais autoanticorpos. Por outro lado, os UV, dependendo da intensidade da exposição, podem induzir a apoptose dos queratinócitos, que, ao acumularem-se geram

uma resposta inflamatória exacerbada e o desenvolvimento de autoanticorpos (Maz et al., 2022).

Outros fatores ambientais como o consumo de tabaco, a vitamina D e alergias a medicamentos, particularmente a antibióticos, podem também associar-se ao desenvolvimento de LES (Chen et al., 2022).

d) Imunopatogênese

A hiperativação do sistema imunológico, a formação de imunocomplexos e a disfunção fagocítica são características marcantes do LES. Mais recentemente foi observado que alguns pacientes com LES apresentam uma degradação deficiente das redes extracelulares de neutrófilos (NETs), estando este fator associado ao aumento da concentração de anticorpos anti-dsDNA, autoanticorpos contra as NETs e ativação do complemento na tentativa de efetuar a “clearance” destes anticorpos do organismo (Huang et al., 2022).

Os neutrófilos libertam NETs, redes fibrosas compostas por componentes granulares, que funcionam para aprisionar, inibir e eliminar patógenos extracelulares. Um grande número de NETs pode ser detetado nos rins, na pele e no sangue dos pacientes com LES, e sua presença está relacionada com a atividade da doença. No LES, a depuração subótima e/ou a formação excessiva de NET (NETose) resultam na ativação de células dendríticas plasmacitoides (pDC), estimulação da produção de IFN- α e diferenciação de Th17 resultando estes eventos em dano tecidual (Revu et al., 2018) (Wang et al., 2022).

A falta de tolerância imunológica também desempenha um papel crucial na patogênese do LES não só ao nível dos linfócitos B, mas também dos T. As células T secretam citocinas pró-inflamatórias e podem induzir as células B a produzir autoanticorpos. Também, em pacientes com LES, as células T autoreativas podem aumentar a expressão de ligantes apoptóticos como TRAIL, o TWEAK e o Fas (Pan et al., 2020).

Por outro lado, estudos recentes também associam o número diminuído de células B reguladoras a pacientes com LES, células estas que regulam negativamente a resposta imune. Na realidade o uso de agentes biológicos que tem como alvo as células B tem sido objeto de estudo ao longo da última década, no tratamento do LES, de modo a chegar-se à remissão da doença e ao restabelecimento da autotolerância (Parodis, Gatto, & Sjöwall, 2022).

e) Manifestações clínicas e diagnóstico

Os sintomas precoces do LES mais comumente relatados antes ou no ano seguinte ao diagnóstico são a fadiga (89,4%), dor nas articulações (86,7%), fotossensibilidade (79,4%), mialgia (76,1%) e erupção cutânea (70,5%). Outros sintomas incluem febre e trombose. Alguns sintomas são relatados com uma frequência muito menor, como dor de cabeça, sintomas de secura, depressão/distúrbios de humor e diarreia/dor abdominal, respectivamente em 10,0%, 9,7%, 8,6% e 5%. Síncope e arritmia ventricular foram relatadas como sintomas precoces raros. Pesquisas adicionais são necessárias para o lúpus pré-clínico (assintomático no momento, mas com anomalias imunológicas e potencial desenvolvimento de LES) e lúpus precoce (consistindo em manifestações clínicas consistentes com LES, mas ainda não satisfazendo os critérios de classificação) (Huang et al., 2022).

As lesões cutâneas afetam 70% a 80% destes pacientes LES e podem ser a manifestação inicial da doença, em 25 % dos casos (Niebel et al., 2023). A forma localizada é mais prevalente (90%-95%) e manifesta-se como o característico eritema em borboleta, lesão eritematosa e levemente descamativa que envolve simetricamente as regiões malares e o dorso do nariz. O eritema tende a ser transitório e desaparece em alguns dias ou semanas, podendo ser acompanhado de edema facial. Posteriormente, pode afetar a testa, queixo, orelhas e região anterior do pescoço. A forma disseminada, é mais rara (5%-10%), manifestando-se como uma erupção exantemática urticariforme ou maculopapular predominantemente nas áreas foto expostas. O lúpus eritematoso discoide (LED), é uma forma de lúpus que afeta apenas a pele e localiza-se predominantemente na cabeça e pescoço ou disseminado pelas zonas foto-expostas. As lesões assemelham-se a placas eritematosas que evoluem com queratose e são particularmente dolorosas. Podem ser lesões que cicatrizam facilmente ou, quando situadas nas áreas pilosas destruir os folículos causando alopecia (Vale & Garcia, 2023).

O envolvimento renal é considerado um forte preditor de morbidade e mortalidade no LES. A doença renal é suspeita na presença de hematúria, proteinúria ou função renal reduzida, com ou sem confirmação por biópsia renal (Obrışcă et al., 2022).

O sistema hematopoiético é comumente afetado no LES e é associado a condições mais graves. Leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica autoimune (AHAI) e púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) são as manifestações hematopoiéticas mais

comumente relatadas no LES. A prevalência de leucopenia, linfopenia e neutropenia é relatada, respectivamente, em 22-51,6%, 15-96,6% e 20-60% dos casos. Esta redução dos linfócitos ou dos neutrófilos está associada ao risco de infecção (Obrișcă et al., 2022).

Por outro lado, a trombocitopenia é associada a taxa de mortalidade mais elevada no LES aumentando o risco de hemorragia intracraniana e geralmente é acompanhada por anemia hemolítica, síndrome antifosfolipídica (SAF) e mais danos renais. A doença hematológica mais grave é a síndrome de ativação macrofágica (SAM), uma complicação fatal caracterizada por febre persistente, diminuição das células sanguíneas, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, distúrbios de coagulação e tempestade de citocinas.

Em relação ao sistema musculoesquelético a inflamação ocorre em cerca de 85-90% dos pacientes com LES. A sinovite ligada ao LES geralmente afeta mais de duas articulações, não é erosiva ou deformante e é caracterizada por inchaço, acúmulo de fluido e sensibilidade nas articulações (Zoma, 2004). Nos pacientes com LES densidade mineral óssea mais baixa decorre, também, do uso prolongado de corticosteroides (Bultink, 2012). Do ponto de vista clínico, é importante distinguir a inflamação do LES da AR, da osteoartrite e da artrite gotosa usando-se para o diagnóstico diferencial a ultrassonografia, ressonância magnética e a contagem de autoanticorpos (Frazzei et al., 2022)

Outros órgãos afetados pelo LES incluem os vasos sanguíneos, os pulmões e o coração, com uma prevalência variando de 15 a 70%. Pesquisas recentes sugerem a existência de um subtipo de hipertensão arterial pulmonar chamado hipertensão arterial pulmonar pura, que é vasculopática e ocorre em pacientes com LES com baixa atividade da doença. A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum no LES. Foram encontradas associações significativas entre nefropatia, doença pulmonar intersticial, hipertensão arterial pulmonar, trombocitopenia, leucopenia, hipocomplementenemia, anticorpos anti-dsDNA e serosite. A aterosclerose é considerada principalmente uma comorbidade do lúpus. É importante notar que o início precoce do LES se associa a uma alta incidência de manifestações miopericárdicas, que estão associadas a piores resultados. Por outro lado, as manifestações pulmonares do LES são menos comuns em pacientes com início precoce do LES (Gergianaki et al., 2021).

A vasculite, ou inflamação dos vasos sanguíneos, é observada em 11-37% dos pacientes com LES e os sintomas variam dependendo dos vasos e órgãos envolvidos. A maioria das manifestações cutâneas mencionadas anteriormente e algumas complicações graves do LES, como hemorragia pulmonar e vasculite mesentérica, também se enquadram na categoria de vasculite (Huang et al., 2022).

As manifestações neuropsiquiátricas também podem ocorrer: mais da metade dos pacientes relatam confusão aguda, psicose, distúrbios de humor e dores de cabeça. É difícil determinar se as manifestações psiquiátricas são causadas pelo LES ou por eventos cerebrovasculares independentes (Jacob et al., 2024).

Algumas manifestações neurológicas raras incluem síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), neuropatia de fibras pequenas e desmielinização progressiva inflamatória crônica (Liu et al., 2022).

As manifestações clínicas do LES são diversas e frequentemente se sobrepõem a outras doenças reumatológicas, neoplasias hematológicas e infecções, o que torna o diagnóstico extremamente desafiador. Uma combinação de sinais clínicos e alterações imunológicas auxilia os médicos na compreensão deste cenário complexo. Além do dano em múltiplos órgãos, as comorbidades cardiovasculares e o aumento nas taxas de infecção contribuem ainda mais para a redução da qualidade de vida dos pacientes com LES (Crow, 2023).

Atualmente, novos critérios de classificação para melhorar a precisão diagnóstica foram estabelecidos em 2019 pela Liga Europeia Contra o Reumatismo/Colégio Americano de Reumatologia (EULAR/ACR) (Zanevan et al., 2022).

Na tabela 2 encontram-se descritos os 11 Critérios EULAR/ACR para a classificação do LES.

Segundo estes critérios um paciente com LES terá que possuir obrigatoriamente um teste FAN positivo, podendo adicionalmente apresentar sinais clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosos, musculoesqueléticos e renais) e três testes imunológicos positivos (anticorpos antifosfolipídios, proteínas do complemento e anticorpos específicos para o LES). (Stull et al., 2023)

Tabela 2.

Critérios de diagnóstico de LES (American College of Rheumatology) (adaptado por Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al em 2019).

CRITÉRIOS	PESO
CONSTITUCIONAIS	
Febre	2 pontos
Hematológicos	
Leucopenia	3 pontos
Trombocitopenia	4 pontos
Hemólise autoimune	4 pontos
Neuropsiquiátricos	
Delírios	2 pontos
Psicose	3 pontos
Convulsões	5 pontos
Mucocutâneos	
Úlceras orais	2 pontos
Alopecia não cicatricial	2 pontos
Rash cutâneo agudo	6 pontos
Rash cutâneo subagudo	4 pontos
Rash cutâneo crônico	4 pontos
Serosas	
Derrame pleural ou pericárdico	5 pontos
Pericardite	6 pontos
Musculosqueléticos	
Sinovite	6 pontos
Mialgia	4 pontos

Continuação da Tabela 2.

Critérios de diagnóstico de LES (American College of Rheumatology) (adaptado por Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al em 2019)

Renais	
Proteinúria \geq 0,5 g/24 horas	4 pontos
Biópsia renal confirmando nefrite lúpica Classe II ou V	8 pontos
Biópsia renal confirmando nefrite lúpica Classe III ou IV	10 pontos
Critérios imunológicos	
Anticorpos antifosfolípides	
Anticardiolipina IgG ou IgM \geq 40 GPL ou MPL, ou positivo em título médio/alto	2 pontos
Antibeta-2-glicoproteína I IgG ou IgM positivo em título médio/alto	2 pontos
Anticoagulante lúpico positivo	2 pontos
Complemento	
Baixo C3 ou C4	3 pontos
Baixo C3 e C4	4 pontos
Anticorpos específicos do lúpus	
Anti-dsDNA	6 pontos
Anti-Smith	6 pontos

O prognóstico dos indivíduos com LES está profundamente associado a diversos fatores, incluindo a idade em que a doença se manifestou pela primeira vez, a natureza e a gravidade das manifestações clínicas e serológicas observadas, bem como os órgãos que foram comprometidos ou danificados pela doença. A idade ao início da doença pode influenciar a progressão e a resposta ao tratamento, com os pacientes mais jovens frequentemente apresentando formas mais agressivas da doença (Gonzalez et al., 2016). As manifestações clínicas, que podem variar desde envolvimento cutâneo e articular até complicações renais e neuropsiquiátricas, desempenham um papel crucial na avaliação

do prognóstico (Bertolaccini et al., 2018). Além disso, as alterações serológicas, como a presença de autoanticorpos específicos, são indicativas da atividade da doença e podem ajudar a prever a sua evolução (Petri et al., 2012). A presença de lesões renais, particularmente nefrite lúpica, é um indicador significativo da gravidade do LES e pode influenciar a escolha da abordagem terapêutica (Weening et al., 2004). Na prática clínica, para se delinear uma terapêutica adequada e eficaz, é fundamental avaliar o índice de atividade da doença, que reflete a intensidade da inflamação e a resposta ao tratamento, bem como o grau de envolvimento renal, uma vez que a lesão renal pode ter um impacto profundo no prognóstico global do paciente (Iannone et al., 2018).

f) Tratamento

O tratamento do LES como em qualquer doença autoimune tem por objetivo a remissão ou a baixa atividade da doença e a prevenção de surtos. Os fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDS) são usados no controle da inflamação e de dor moderada. Os antimaláricos incluídos no grupo das drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) são bastante usados para diminuir a produção de autoanticorpos e como tal a exacerbação da doença: a hidroxicloroquina é recomendada em todos os doentes com LES, numa dose não superior a 5 mg/kg de peso. Os corticosteroides orais como a prednisona podem ser usados para manutenção ou na rápida resposta a um surto, suprimindo a inflamação, mas nunca por tempo prolongado. Em pacientes com envolvimento cutâneo local e/ou sistêmico são usados os corticosteroides tópicos.

Os fármacos imunossupressores como o metotrexato, azatioprina, e o micofenolato são utilizados em casos mais severos de LES ou em pacientes que não respondem à terapia com corticosteroides ou ainda se há envolvimento de variados órgãos. São citotóxicos e supressores do sistema imunitário tornando o paciente mais suscetível a infeções.

Atualmente os agentes biológicos que atuam numa célula/anticorpo específico na supressão da resposta imune e redução da inflamação são usados no tratamento do LES quando os corticosteroides, antimaláricos e imunossupressores não foram capazes de controlar os sintomas da doença. Podem também ser usados como primeira linha em caso de doença extra-renal persistentemente ativa ou exacerbada: belimumab ou rituximab. Outros tipos de fármacos também são utilizados mediante recomendações específicas atualizadas para a doença neuropsiquiátrica, hematológica e renal. Antes de qualquer tipo de tratamento os doentes com LES devem ser avaliados quanto ao seu estado de

anticorpos antifosfolípidos, perfil de risco de doenças infecciosas e cardiovasculares e as estratégias preventivas devem ser adaptadas em conformidade (Fanouriakis et al., 2019).

Lupus eritematoso sistêmico e manifestações orofaciais

As manifestações orais podem incluir úlceras orais, lesões eritematosas ou esbranquiçadas no palato, gengivite, xerostomia (boca seca), e outras alterações na mucosa oral (Khalaf et al., 2022).

De acordo com Zakeri et al., o envolvimento oral é observado em 61,4%, dos pacientes com LES e as lesões orais podem ser assintomáticas em 50% dos pacientes. (Zakeri et al., 2012).

As lesões orais podem subdividir-se em 3 grandes grupos: aquelas diretamente associadas ao LES, as associadas à medicação imunossupressora dos pacientes com LES e ainda lesões associadas ao LES com diagnóstico de Síndrome de Sjogren (SS).

Pacientes com LES possuem uma prevalência de lesões na mucosa oral que pode ir de 9 a 45% na gengiva, palato e lábio inferior. Estas lesões incluem, predominantemente, úlceras orais, placas brancas queratóticas e eritemato-escamosas e lesões erosivas. Para além destas manifestações, pacientes com LES apresentam uma elevada prevalência de hipossalivação e xerostomia, mucosite, glossite, queilite angular, disfunção da articulação temporomandibular (ATM), disguesia e aumento da incidência de cáries dentárias e doença periodontal. São pacientes também mais suscetíveis a infeções oportunistas. (Kudsi et al., 2021). São também mais frequentes as lesões não associadas à exacerbação da doença- 40% do que aquelas associadas a doença ativa. As não associadas à atividade da doença têm uma coloração característica vermelha e/ou branca e são indolores. As lesões orais associadas à doença ativa são geralmente úlceras vermelhas rodeadas por uma auréola branca e estrias radiantes brancas. Estas são as lesões mais típicas que podem ou não ser dolorosas, e atingem mais frequentemente o interior das bochechas, o palato duro e o lábio inferior.

a) Úlceras

As manifestações orais mais prevalentes são as úlceras orais. Afetam mais de 51% dos pacientes com LES, sendo encontradas mais frequentemente nos lábios, bochechas, língua ou palato e constituindo um dos critérios de classificação do LES. São superficiais,

únicas ou múltiplas, de cor amarelo-pálida ou branca acinzentada e são acompanhadas de dor quando irritadas. A sua prevalência difere consoante as regiões étnicas e idades dos pacientes com LES: são encontradas mais frequentemente em indivíduos asiáticos de etnia indiana ou malaia em oposição a caucasianos e negros, e em indivíduos com LES iniciado na juventude (Du et al., 2023). Fonseca et al. relatam que úlceras orais são significativamente mais frequentes em pessoas com LES iniciado na juventude (45,5%), em comparação com pacientes adultos ou com mais de 50 anos aquando do diagnóstico da doença (17,5%). Em geral, o LES iniciado na juventude tem um curso mais agressivo e um maior envolvimento de órgãos do que o LES iniciado na idade adulta ou tardia, com uma necessidade maior de medicamentos imunossupressores por um período mais longo. Ali et al. relataram que existe uma possível associação entre o polimorfismo CD34 e úlceras orais em pacientes iraquianos com LES. Apesar da função exata da CD34 ser desconhecida é uma molécula de adesão envolvida na migração celular e expressa por células progenitoras hematopoiéticas células vasculares endoteliais e células progenitoras endoteliais. (Ali & Zaidan, 2020). Num outro estudo, Aterido estudou a associação entre o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e úlceras orais no LES. Concluiu que a desregulação na expressão do VEGF, responsável pela regulação da angiogénese, pode levar também ao aparecimento de úlceras. Por outro lado, a presença de autoanticorpos anti fosfolípidos está significativamente associada a uma menor prevalência de úlceras orais em pacientes com LES. (Aterido et al., 2017)

b) Placas brancas eritemato-escamosas

Constituem uma placa bem definida e atrófica com estrias queratinizadas brancas e radiantes e telangiectasias na mucosa de revestimento, especialmente nas bochechas e no palato mole. Pacientes com LES juvenil frequentemente desenvolvem uma lesão eritematosa com telangiectasias dolorosas, seguidas por queratose descamativa. A lesão eventualmente transforma-se numa lesão atrófica com uma borda queratóticas. A lesão típica é composta por pápulas/placas branca, eritema central, uma área de transição de estrias brancas radiantes e telangiectasias periféricas. As estrias brancas radiantes podem assemelhar-se às estrias de Wickham do líquen plano oral (LPO) daí que para um diagnóstico definitivo seja necessário a biópsia da lesão. No LPO a histopatologia mostra danos às células basais e uma inflamação densa em faixa de linfócitos T no tecido conjuntivo subjacente. As lesões liquenoides e as lesões de hipersensibilidade do tipo IV

também devem fazer parte do diagnóstico diferencial. Outras localizações desta lesão, mas menos comuns, são as bordas vermelhas dos lábios e a mucosa especializada (língua). (Lira et al., 2022)

c) Hiposalivação e xerostomia

Leite et al. afirmaram que mais de 75% dos pacientes com LES sofrem de hiposalivação (produção reduzida de saliva), o que também pode levar ao desenvolvimento de xerostomia (sensação de boca seca); esta mesma associação foi feita por Crincoli e seus colaboradores. Com o aumento da idade e da atividade do LES, a quantidade de saliva produzida pelas glândulas salivares diminui. Da mesma forma, num estudo de casos-controlado conduzido por Manzano et al., foi encontrada uma associação significativa entre xerostomia e menor fluxo salivar total em pacientes com LES o que afeta significativamente a sua qualidade de vida. A secura da cavidade oral pode levar mais tarde a glossodinia, disfagia e disguesia. (Leite et al., 2015). As pessoas que têm simultaneamente LES e SS apresentam maior hiposalivação e xerostomia, no entanto, tendem a apresentar menos manifestações sistêmicas, particularmente o envolvimento dos rins. A SS ocorre em cerca de 1% a 3% da população em geral, mas em 20% a 30% das pessoas com LES.

d) Queilite

A queilite do lúpus é uma inflamação dos cantos dos lábios. A lesão típica é pequena ou difusa, eritematosa e edematosa, e pode se transformar em úlceras crostosas dolorosas. Afeta frequentemente a zona vermelha dos lábios inferiores (queilite típica do lúpus). Como a lesão está na área exposta ao sol a queilite está associada à fotossensibilidade em pacientes com LES juvenil. Também foi relatado um caso de queilite erosiva extensa do lúpus que envolve ambos os lábios superior e inferior em pacientes com LES juvenil sistêmico e ocorre na fase ativa da doença. (Crincoli et al., 2020)

e) “Rash” Malar

A erupção malar também é um dos critérios para o diagnóstico de LES, mas pode estar presente noutros tipos de lúpus, incluindo o lúpus discoide ou lúpus crônico cutâneo.

Caracteriza-se por uma erupção cutânea eritematosa, plana ou elevada, na ponte do nariz e nas bochechas, normalmente não se estende às pregas nasolabiais. Pode ser transitória ou progredir para envolver outras áreas da face. A erupção malar do LES pode preceder outros sintomas da doença em meses e anos ou pode aparecer juntamente com outros sintomas de LES agudo. O exame histopatológico da pele corrobora os testes laboratoriais. (Martins et al., 2023)

f) Desordens na ATM

Variados estudos demonstram que indivíduos com LES apresentam disfunção da ATM com artralgia. Menos frequentemente são observados estalidos na ATM acompanhados de limitação da abertura da boca. (Crincoli et al., 2016). Esta desordem pode decorrer da atividade da doença causando alterações nos côndilos, incluindo erosão, quistos e diminuição do espaço articular levando à ruptura da cartilagem e destruição óssea. Outras disfunções associadas como redução de força /atrofia dos músculos mastigatórios podem estar associados com o uso prolongado de corticosteroides. (Crincoli et al., 2020).

g) Cárie e doença periodontal

No estudo conduzido por Aurlene et al. (2020), foi estabelecida uma associação estatisticamente significativa entre a idade dos pacientes com LES e a ocorrência de sangramento gengival. Além disso, os autores identificaram uma correlação importante entre a atividade da doença e a prevalência de dentes cariados e dentes ausentes. Esse estudo revelou que pacientes com LES mais velhos tendem a apresentar uma maior frequência de problemas gengivais, como sangramento, enquanto a atividade da doença tem uma influência notável na saúde dentária, contribuindo para uma maior prevalência de cáries dentárias e a perda de dentes. Estes achados sublinham a importância de monitorizar a saúde periodontal e o estado dentário em pacientes com LES, considerando a interação entre a idade, a atividade da doença e os problemas dentários associados. (Aurlene et al.,2020).

Outros estudos também demonstraram a relação entre LES, presença de cárie dentária e doença periodontal. A doença periodontal é mais comum em pacientes com LES diagnosticado há mais de 8 anos o que pode ser explicado pela ação dos imunossupressores administrados, que influenciam o crescimento de patógenos e modificam o equilíbrio do microbioma oral. (Al-Mutairi et al., 2015)O uso prolongado

de medicamentos imunossupressores em pacientes com LES está associado a uma série de problemas de saúde oral. Estes medicamentos, frequentemente utilizados para controlar a atividade da doença autoimune, têm efeitos colaterais que podem impactar negativamente a cavidade oral. Entre os problemas observados, a gengivite é uma condição comum, caracterizada pela inflamação das gengivas, que pode resultar em dor, vermelhidão e sangramento (Mongkolchaiarunya et al., 2024)

h) Outras manifestações orais

Apesar de menos frequentes outras manifestações podem ser encontradas nestes pacientes como, por exemplo, úlceras aftosas inespecíficas. Alguns estudos referem que o tipo mais comum de úlcera aftosa em pacientes com LES juvenil são as úlceras menores múltiplas, ou seja, menos de dez lesões. (Li et al., 2014).

A lesão em favo de mel é uma placa ou rede pigmentar bem delimitada, com hiperqueratose branca em padrão leitoso e eritema oral. Ocorre tanto nos tecidos de revestimento quanto nos mastigatórios e alguns relatos sugerem que esta lesão seja é uma variante morfológica ou um estágio tardio do LED. (Rodsaward et al., 2017)

Ainda mais raras, são as petéquias, lesões brancas, lesões purpúricas, lesões atróficas ou erosivas.

Nos indivíduos com LES também se observa frequentemente hiperpigmentação oral assim como na pele, manifestação esta associada não há doença, mas ao uso prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina, antimaláricos frequentemente administrados (Sowunmi et al., 2010). As infecções oportunistas como a Candidíase também são decorrentes do tratamento imunossupressor. A Candidíase é a terceira infecção mais frequente nos doentes com LES, depois das infecções bacterianas e virais (Hassan et al., 2017). Estudos realizados em doentes com LES mostram que alguns agentes citotóxicos como o metotrexato, causam a diminuição de linfócitos T CD4+, associados à resposta imune contra a candidíase (Ramos-Casals et al., 2008).

3. Material e Métodos

Para contextualizar esta dissertação, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica prévia, na base de dados *PubMed*. Os filtros de pesquisa foram: idioma português, inglês e francês, limite temporal últimos 15 anos e artigos *free full text*.

As palavras-chave utilizadas foram Lupus Eritematoso Sistémico; manifestações orais e patologia orofacial utilizando o operador booleano "AND".

Os critérios de inclusão foram: artigos sobre LES e manifestações orais. Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos que não abordavam manifestações orofaciais, estudos sobre outras patologias ou condições de patologias além do LES e artigos indisponíveis em formato completo.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 71 artigos relevantes para o tema, a partir de um total de 98 inicialmente encontrados. O caso clínico envolveu a participação de uma paciente de 50 anos (M.I.M.M.) diagnosticada com Lupus Eritematoso Sistémico em 2012.

Depois de explicar os objetivos do estudo a paciente consentiu em participar no mesmo assinando o consentimento informado e esclarecido (Anexos 1 e 2). A proposta de realização deste trabalho foi submetida a Comissão de Ética da Universidade Fernando Pessoa, parecer (Anexo 3). A paciente foi observada na clínica privada da Doutora Carla Lourenço.

A terminologia e nomenclatura dentária seguida será a da FDI (World Dental Federation).

Caso Clínico

a) História médica

Paciente de sexo feminino de 50 anos, diagnosticada com LES com envolvimento cutâneo em 2012, e no mesmo diagnosticada com AR.

Paciente do género feminino, 50 anos, compareceu na consulta de Medicina Dentária referindo como queixas principais mialgia facial unilateral direita, sensação de boca seca, ardência na mucosa jugal direita, aftas recorrentes no lábio inferior, sangramento gengival durante a escovagem dentária, ruídos durante a mastigação e dor articular espontânea bilateral.

Na história clínica reportou antecedentes médicos muitos relevantes, referindo que em 2012, durante a gravidez verificaram-se algumas manifestações de dor articular e astenia, mas não tendo feito exames suponha-se que estes sintomas estavam relacionados com a gestação. Passadas algumas semanas estas manifestações de dor articular, astenia e excesso de inchaço das mãos aumentaram de intensidade. Com o aparecimento de uma alteração dermatológica foi diagnosticada com pênfigo foliáceo, em 2012. Nesse mesmo ano o diagnóstico revisto foi de LES com envolvimento cutâneo e AR. Refere também ter sofrido um acidente cardiovascular em 2014.

Relativamente aos hábitos e sintomas gerais, a paciente não é fumadora, não consome bebidas alcoólicas e não pratica exercício físico. A pressão arterial é normal, não é diabética, sem alterações de coagulação nem de cicatrização. Não apresenta sinal de Gorlin, e fez recurso a uma cirurgia de laqueação. Nunca referiu reação a anestesia dentária e o último tratamento dentário foi realizado no dia 22-09-2022.

Atualmente apresenta com muita frequência fadiga, distúrbios de sono, hematomas espontâneos localizados nas pernas e na barriga, dor articular constante, dor de cabeça com uma intensidade bastante moderada o que lhe impede a normal atividade diária. As sintomatologias pioram com o calor e melhoram com uso de fármacos, no entanto, os sintomas tendem a piorar durante situações de stress emocional.

Não refere dificuldade de movimentos, espasmos musculares, náuseas, vômitos ou azia. A paciente, atualmente, encontra-se medicada com um anticoagulante (Varfarina, 2,5mg/dia) e com um imunomodulador (Plaquinol, 400mg/dia) todos os dias. Em períodos de exacerbação dolorosa foi medicada com um corticosteroide (Lepicortenolo, 5-15mg/dia) até 15 mg por dia, em conjugação com analgésico (Paracetamol, 1000 mg). Em situações de dor muito intensa utiliza o anti-inflamatório (Brufen, 600mg).

b) História dentária

Os hábitos de higiene oral reportados pela paciente mencionavam higienização três vezes ao dia com utilização de escova manual com cerdas médias. Não apresentava dor gengival durante a escovagem, mas apresentava sangramento, principalmente após o uso de fio dentário, apesar de este, não ser utilizado diariamente.

Não utilizava flúor a nível sistêmico nem a nível local (não utilizava elixires orais). Não apresentava halitose.

c) Exame clínico extraoral

No exame clínico extraoral, a paciente apresentava simetria facial, lábios competentes e dimensão vertical de oclusão diminuída. Na abertura e fecho da boca, os côndilos moviam-se simultaneamente e foi observada crepitação apenas do lado direito, sem desvio no movimento de translação.

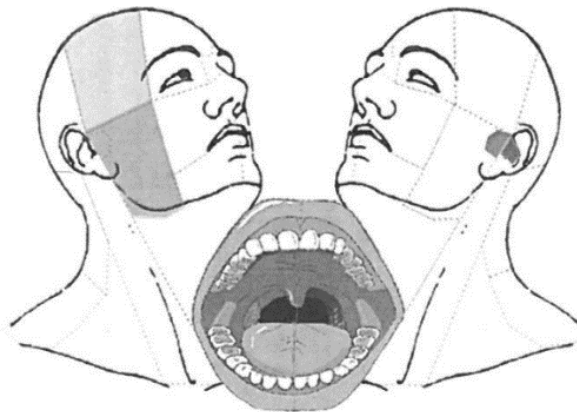
Não apresentava espasmos musculares faciais, inchaço na zona peri auricular, nem disartria, disgeusia e disfagia.

Não foram encontradas adenopatias dolorosas ou palpáveis, mas a paciente relatou dor intensa bilateral na fossa temporal, além de dor moderada no músculo masséter direito.

(Figura 1)

Figura 1.

Zonas de cabeça e pescoço dolorosas à palpação, adaptado de Ettlin et al, (2016).



(Ettlin et al, 2016)

d) Exame clínico intraoral e diagnóstico

No exame clínico intraoral foram encontradas as seguintes alterações dentárias (Figura 2, 3, 4 e 5), tendo sido realizado o seguinte diagnóstico:

- restauração em amálgama na face oclusal do dente 17 com infiltração;
- cárie na face distal do dente 13);
- restauração insatisfatória na face vestibular e palatina dos dentes 12 e 11;
- restauração infiltrada na face distal do dente 21;
- restauração na face mesioclusal do dente 35 com infiltração zona radicular;
- restauração insatisfatória na face vestibulo lingual dos dentes 32 e 34;

- restauração insatisfatória na face lingual do dente 31.

Apresenta ausência das peças dentárias: 18, 16, 15, 14, 24, 25, 26, 27, 38, 37, 36, 45, 46, 47 e 48.

Através do teste de mobilidade foi confirmada a mobilidade de grau II nos dentes 31 e 41 e mobilidade de grau I no dente 43.

Figura 2.

Fotografia frontal em oclusão com retração dos tecidos periféricos.



Figura 3.

Fotografia lado direito e esquerdo em oclusão com retração dos tecidos periféricos.



Figura 4.

Fotografia da arcada superior.



Figura 5.

Fotografia da arcada inferior.



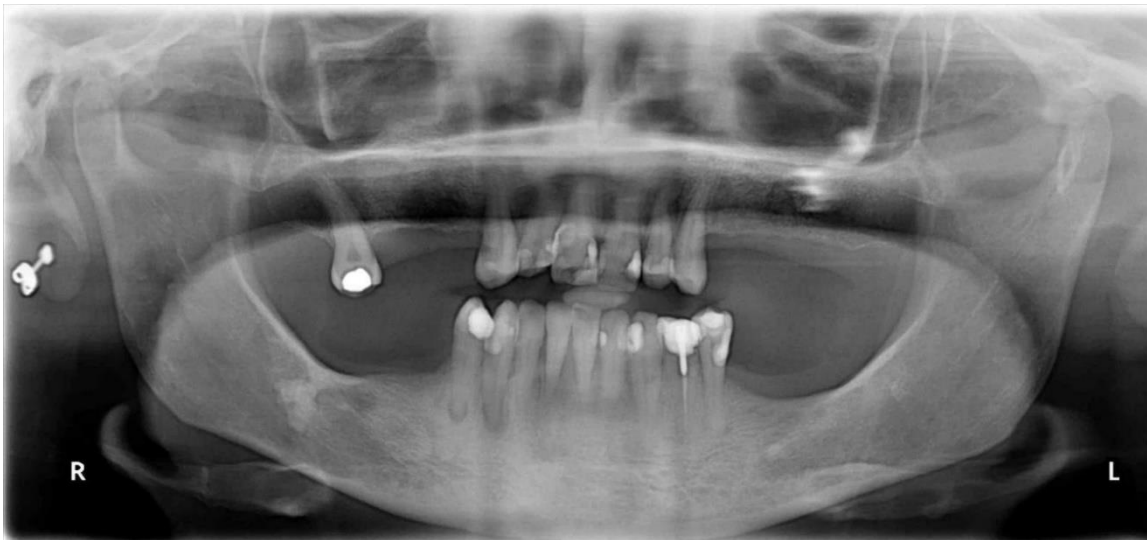
A ortopantomografia (Figura 6) revelou, além das restaurações infiltradas, lesões apicais nos dentes 43 e 44. (imagem radiolúcida ao redor do ápice dentário)

A paciente apresentava doença periodontal generalizada, edentulismo parcial com prótese superior e inferior em acrílico. A paciente apresentava retração gengival em quase todos os dentes presentes na arcada.

Não foram encontradas outras patologias tais como líquen plano oral, eritroplasia, estomatite, fistulas, glossite ou candidíase. Também não foram encontrados fibromas, granulomas, epúlides, trauma oclusal e hematomas.

Figura 6.

Ortopantomografia da paciente.



e) Plano de tratamento

Foi proposto o seguinte plano de tratamento:

- ✓ Restaurar as lesões de cárie nos dentes 17, 11, 32, 33 e 35;
- ✓ Retratamento endodôntico não cirúrgico e restauração do dente 34;
- ✓ Tratamento endodôntico não cirúrgico e restauração dos dentes 44 e 45;
- ✓ Retificar a dimensão vertical da oclusão e ajuste das próteses removíveis acrílicas;
- ✓ Tratamento multidisciplinar entre o médico dentista e o fisioterapeuta na abordagem da ATM; a dor muscular associada a LES é um fator predisponente para o desenvolvimento de distúrbios da ATM.

Foi proposto abordar o fisioterapeuta, para realização de um plano de tratamento para os “pontos gatilhos” identificados, sendo que a sua terapia envolve normalmente uma abordagem multimodal, com exercícios realizados pelo paciente coadjuvantes a tratamentos realizados pelo fisioterapeuta como a massagem e alongamento da superfície muscular, tratamentos térmicos por aplicação do frio ou calor. Foi esclarecido adicionalmente, que fatores precipitantes como o esforço repetitivo dos músculos orofaciais, o stress emocional e posição durante do sono constam como fatores que devem ser monitorizados de modo a impedir o desenvolvimento de pontos gatilho adicionais.

A paciente foi informada e alertada para os cuidados de higiene oral e para a manutenção de uma dieta equilibrada de modo a não exacerbar a patologia na mucosa oral.

4. Discussão

A paciente, diagnosticada com LES aos 38 anos, apresenta uma história clínica complexa: inicialmente, com um diagnóstico de pênfigo foliáceo, após exames de anatomia patológica, foi diagnosticada com LES com envolvimento cutâneo (rash malar / rash discóide com fotossensibilidade) e articular. Atualmente, com 50 anos, está diagnosticada com LES e AR. As manifestações clínicas apresentadas pela paciente incluem tanto sintomas diretamente relacionados com o LES como manifestações secundárias devido ao uso prolongado de antimaláricos; igualmente apresenta sintomas da outra condição autoimune presente (Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2021).

As queixas principais reportadas no decorrer da consulta, particularmente a sensação de boca seca e ardência na mucosa jugal direita refletem em parte sintomas orofaciais tipicamente associadas ao LES não excluindo a probabilidade de inclusivamente haver sobreposição de sintomatologia apresentada. As alterações nas glândulas salivares dos pacientes com LES são uma manifestação específica da doença: pacientes com LES apresentaram uma redução significativa na taxa de fluxo salivar, bem como altas concentrações de sódio, cálcio, magnésio e anticorpos IgA e IgM, (Leite et al., 2015).

Os termos hipossalivação e xerostomia são frequentemente usados erroneamente de forma intercambiável. A hipossalivação refere-se a uma redução na produção de saliva, enquanto a xerostomia refere-se a uma sensação subjetiva de secura na boca. Enquanto a xerostomia é uma manifestação oral associada ao LES já a ardência da mucosa jugal ou glossodinia associa-se ao uso prolongado do antimalárico- hidroxiclороquina. Este, além de prevenir surtos, também aumenta a sobrevida dos pacientes e em caso de gestação reduz a atividade da doença sem causar efeitos adversos no feto. Ruiz-Irastorza et al. afirmaram que a hidroxiclороquina é um medicamento padrão no tratamento de pacientes com LES e que seu uso deve ser mantido durante toda a duração da doença.

A ATM desempenha um papel fundamental nas funções mastigatórias, de deglutição e fonatórias. As doenças autoimunes, como o LES e a AR, podem influenciar significativamente a ATM causando sintomas dolorosos e disfunções que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. A paciente em questão, manifesta distúrbios na ATM, incluindo dor articular, rigidez, crepitações e ruídos articulares durante a abertura e fecho

da boca. Esses sintomas são indicativos de uma inflamação e/ou degeneração articular, provavelmente associada a ambas as patologias autoimunes subjacentes. (Semerci & Günen Yılmaz, 2024). A AR é conhecida por causar sinovite e destruição progressiva da cartilagem e do osso subcondral nas articulações periféricas e axiais, incluindo a ATM. No contexto do LES, a inflamação sistêmica e o envolvimento multiorgânico podem levar a manifestações articulares que, embora menos frequentes em comparação com a AR, não devem ser subestimadas. Os mecanismos através dos quais o LES e a AR influenciam a ATM são complexos e multifatoriais. Na AR, a erosão da cartilagem articular é mediada por uma resposta imunológica aberrante e liberação de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e a IL-6, enquanto no LES, a produção anormal de autoanticorpos forma complexos imunes depositando-se nos tecidos e causando dano tecidual. (Covert et al., 2021)

Os ruídos articulares são sons agudos como cliques ou estalos percebidos durante o movimento da mandíbula. No caso da paciente, há um som único e agudo sentido durante a abertura e o fecho da boca. As causas do ruído articular da ATM em pacientes com LES podem ser múltiplas e incluem:

- Inflamação Sinovial: a inflamação da membrana sinovial pode alterar a produção e a composição do líquido sinovial, causando atrito entre as superfícies articulares.

- Degeneração da Cartilagem: o dano à cartilagem articular, devido a processos inflamatórios crônicos, pode levar a superfícies articulares irregulares que geram ruídos durante o movimento.

- Deslocamento do Disco Articular: o disco articular pode se deslocar de sua posição normal devido à inflamação ou alteração da estrutura articular, causando cliques ou estalidos durante os movimentos mandibulares

É importante distinguir o ruído articular causado pelo LES daquele derivado de outras condições, como a osteoartrite ou a disfunção interna da ATM. A presença de ruído articular pode indicar uma alteração estrutural significativa da ATM, necessitando de uma avaliação aprofundada por meio de imagem, como RM. (Crincoli et al., 2020)

As crepitações são sons contínuos semelhantes a estalidos, percebidos durante os movimentos mandibulares. Esses ruídos, embora sejam menos frequentes, quando presentes indicam um dano articular mais avançado em comparação aos simples ruídos articulares, frequentemente associados a processos degenerativos ou erosivos da ATM. (Raimundo et al., n.d.)

Em relação à dor articular reportada pela paciente, pode-se afirmar-se que os pacientes com LES, frequentemente queixam-se de uma dor aguda na região da orelha, que aumenta com o movimento da mandíbula e irradia até à cabeça. Intensifica-se durante a abertura e fecho da boca ou durante a mastigação, e pode ser acompanhada, ocasionalmente, por um som semelhante a um estalo. Esta disfunção pode ser de origem articular ou miofascial e nestes últimos casos a dor parece derivar dos músculos. Se a origem é articular ocorrem sintomas como dor, dificuldade de abrir a boca, mandíbula travada ou deslocada, dificuldade e dor ao mastigar e ruídos na articulação. Se a origem é miogênica deteta-se maxilares rígidos, dor nas têmporas, cefaleia e dores no pescoço ou dentes; durante a palpação, podem ser identificados pontos de gatilho e pode espalhar-se para além dos limites dos músculos mastigatórios. (Kroese et al., 2021)

Nas formas miogênicas da disfunção temporomandibular, a dor pode ser unilateral ou bilateral; no caso da paciente, observa-se uma sintomatologia bilateral o que está em concordância com outros autores. (Shoohanizad et al., 2019)

A mialgia facial unilateral direita, relatada pela paciente é outro sintoma típico do LES e normalmente acompanha a dor articular. Deve ser controlada pelo uso de anti-inflamatórios ou imunomoduladores e pode ser feito um diagnóstico diferencial para fibromialgia, doença crónica que pode acometer os pacientes com LES. (Torrente-Segarra et al., 2016)

A paciente relata também, embora pouco visíveis no exame clínico, aftas recorrentes no lábio inferior. As aftas são comuns no LES, pouco dolorosas e associam-se, normalmente a períodos de exacerbação da doença. No caso desta paciente são mais comuns em períodos de remissão o que também foi observado por Du e colaboradores numa revisão sistemática e meta-análise sobre a prevalência das lesões da mucosa oral em indivíduos com LES (Du et al., 2023)

Em relação à cárie dentária, uma característica vinculativa desta paciente, pacientes com LES possuem um risco superior à população saudável de desenvolver- 87,6%. Este aumento é atribuído a vários fatores, incluindo a redução das taxas de fluxo salivar, a diminuição do pH salivar, da capacidade tampão e a perda de diversidade da microbiota oral também observada por outros autores (Yang et al., 2018; Aurlene et al., 2020)

Não obstante, a higiene oral da paciente em causa também pode ter sido um fator que contribuiu para a carie observada e conseqüente falta de peças dentárias.

A paciente apresenta além de cáries, uma grave periodontite. A doença periodontal começa com a inflamação gengival ou gengivite, uma condição reversível com

tratamento adequado e melhoria da higiene oral. No entanto, quando a inflamação se estende além das gengivas para os tecidos mais profundos, ocorre perda de inserção periodontal e óssea, resultando em mobilidade progressiva dos dentes que pode levar à sua perda. (Bolstad et al., 2022). A doença periodontal é de origem infecciosa iniciada pela acumulação de placa dentária, essencialmente composta por bactérias do "complexo vermelho", como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*. A resposta inflamatória é desencadeada pela interação das células residentes com o biofilme bacteriano e exacerbada pela ativação do sistema de complemento, indução de quimiotaxia e ativação de linfócitos Th1 e Th17 que induzem a reabsorção óssea. (Gofur et al., 2021a)

Estudos anteriores de Ruther-Locher et al., Kobayashi et al. e Rees et al. relatam que indivíduos com LES apresentam uma incidência de periodontite duas vezes maior em comparação com indivíduos saudáveis e que o risco de periodontite está significativamente aumentado no grupo etário mais jovem (Sete et al., 2016) Bolstad et al., 2022. Ainda, o uso prolongado de corticosteroides pode ser associado ao risco de desenvolver doença periodontal. A paciente apresenta um quadro clínico de LES há mais de 8 anos e o a toma periódica de lepicortinolo/prednisolona também pode ter sido um fator coadjuvante no desenvolvimento da doença.

O sangramento das gengivas durante a escovagem, reportado pela paciente, também é uma condição comum em pacientes com LES. Este fenômeno é frequentemente atribuído à natureza da inflamação crônica e à fragilidade dos tecidos gengivais o que está de acordo com o observado por outros autores. (Gofur et al., 2021b). Por outro lado, a paciente em causa, toma um anti-coagulante, varfarina devido a um episódio de AVC o que, também, pode contribuir para esta condição.

As infecções fúngicas, especialmente a candidíase oral, são também uma preocupação significativa. Esta infecção é causada pelo fungo *Candida albicans* e é exacerbada pela alteração do equilíbrio da flora microbiana oral devido ao uso de imunossupressores. A queilite angular, que se manifesta como inflamação e fissuras nos cantos da boca, e a glossodinia, caracterizada por dor na língua, são outras complicações associadas ao tratamento com imunossupressores (Mongkolchaiarunya et al., 2024).

Adicionalmente, os estudos apontam para uma prevalência mais elevada de disfagia, que é a dificuldade em engolir alimentos, e disguesia, que é a alteração do paladar, em pacientes com LES. Estes problemas adicionais afetam a qualidade de vida dos pacientes e podem complicar ainda mais o manejo da condição (Mongkolchaiarunya et al., 2024).

Relativamente às cefaleias referidas pela paciente é importante perceber se estão relacionadas com a disfunção da ATM ou se serão um sintoma de envolvimento neuropsiquiátrico. A "cefaleia do lúpus", definida como uma dor de cabeça persistente, tipo enxaqueca, que não responde à analgesia, é categorizada como uma das 19 síndromes neuropsiquiátricas nos critérios do American College of Rheumatology (ACR) (Elolemy et al., 2021).

O LES requer uma vigilância constante e uma colaboração estreita entre diferentes especialidades médicas para monitorizar e tratar eficazmente as múltiplas manifestações da doença, melhorando assim a qualidade de vida dos doentes.

5. Conclusão

As manifestações orofaciais do LES são diversas e frequentemente contribuem para a diminuição da qualidade de vida destes pacientes.

Este caso clínico em particular destaca a importância do diagnóstico precoce e da correta diferenciação e identificação da doença autoimune. A sobreposição dos sintomas de LES e AR principalmente a inflamação articular e as manifestações cutâneas exigiu uma abordagem multidisciplinar envolvendo especialistas de reumatologia, dermatologia, cardiologia e também de odontologia. O diagnóstico precoce do LES permite a implementação oportuna de terapias imunossupressoras, reduzindo o risco de danos permanentes nos órgãos e melhorando a qualidade de vida do paciente. No entanto o médico dentista também tem que estar informado que o uso prolongado de hidroxicloroquina para além das consequências orais também pode aumentar o risco de aterosclerose e outros acidentes cardiovasculares.

O médico dentista deve estar alerta tanto para os sinais orais precoces da doença como também familiarizado com as suas consequências a curto e longo prazo. Nesta paciente as complicações orais foram um dos primeiros sinais de destaque: aftas recorrentes e xerostomia. É essencial que o médico dentista reconheça os sinais precoces associados às doenças autoimunes no contexto da patologia sistémica e seja capaz de interagir com uma equipa multidisciplinar na gestão, terapêutica e aconselhamento destes pacientes.

6. Referências bibliográficas

- Accapezzato, D., Caccavale, R., Paroli, M. P., Gioia, C., Nguyen, B. L., Spadea, L., & Paroli, M. (2023). Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 24, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24076578>
- Ali, M. R., & Zaidan, T. F. (2020). The association of cluster of differentiation 34 gene (CD34) polymorphism with oral ulceration in systemic lupus erythematosus Iraqi patients. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 716–722. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.01.141>
- Al-Mutairi, K. D., Al-Zahrani, M. S., Bahlas, S. M., Kayal, R. A., & Zawawi, K. H. (2015). Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *Saudi Medical Journal*, 36(4), 463–468. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.4.10746>
- Aterido, A., Julià, A., Carreira, P., Blanco, R., López-Longo, J. J., Venegas, J. J. P., Olivé, À., Andreu, J. L., Aguirre-Zamorano, M. A., Vela, P., Nolla, J. M., Marenco-de la Fuente, J. L., Zea, A., Pego, J. M., Freire, M., Díez, E., López-Lasanta, M., López-Corbeto, M., Palau, N., ... Marsal, S. (2017). Genome-wide pathway analysis identifies VEGF pathway association with oral ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1345-6>
- Aurlene, N., Manipal, S., Prabu, D., & Rajmohan. (2020). Prevalence of oral mucosal lesions, dental caries, and periodontal disease among patients with systemic lupus erythematosus in a teaching hospital in Chennai, Tamil Nadu. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(7), 3374. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1263_19
- Bertolaccini, M. L., Cervera, R., & Khamashta, M. A. (2018). Clinical manifestations and prognosis of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 44(3), 421-439. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.04.005.
- Bolstad, A. I., Sehjpal, P., Lie, S. A., & Fevang, B. T. S. (2022). Periodontitis in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide study of 1,990 patients. *Journal of Periodontology*, 93(3), 364–372. <https://doi.org/10.1002/JPER.21-0181>
- Bultink, I. E. M. (2012). Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 64(1), 2-8. DOI: 10.1002/acr.20655.
- Chen, J., Liao, S., Pang, W., Guo, F., Yang, L., Liu, H. F., & Pan, Q. (2022). Life factors acting on systemic lupus erythematosus. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.986239>
- Covert, L., Mater, H. Van, Hechler, B. L., & Almeida, E. (2021). *diagnostics Comprehensive Management of Rheumatic Diseases Affecting the Temporomandibular Joint*. <https://doi.org/10.3390/diagnostics>
- Crincoli, V., Fatone, L., Fanelli, M., Rotolo, R. P., Chialà, A., Favia, G., & Lapadula, G. (2016). Orofacial manifestations and temporomandibular disorders of systemic scleroderma: An observational study. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijms17071189>
- Crincoli, V., Piancino, M. G., Iannone, F., Errede, M., & Di Comite, M. (2020a). Temporomandibular disorders and oral features in systemic lupus erythematosus patients: An observational study of symptoms and signs. *International Journal of Medical Sciences*, 17(2), 153–160. <https://doi.org/10.7150/ijms.38914>

- Crow, M. K. (2023). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: Risks, mechanisms and therapeutic targets. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 82, Issue 8, pp. 999–1014). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223741>
- Cutolo, M., Straub, R. H., & Bijlsma, J. W. (2014). Neuroendocrine-immune interactions in synovitis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(1), 20-28. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.177.
- Du, F., Qian, W., Zhang, X., Zhang, L., & Shang, J. (2023). Prevalence of oral mucosal lesions in patients with systemic Lupus Erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03783-5>
- Elolemy, G., Al Rashidi, A., Youssry, D., Elziat, H., & Baraka, E. (2021). Headache in patients with systemic lupus erythematosus: characteristics, brain MRI patterns, and impact. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 48(1). <https://doi.org/10.1186/s43166-021-00078-x>
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrøm, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2019). 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 78, Issue 6, pp. 736–745). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
- Fernández, M., Alarcón, G. S., Calvo-Alén, J., Andrade, R., McGwin, G., Jr, Vilá, L. M., Reveille, J. D., & LUMINA Study Group (2007). A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis and rheumatism*, 57(4), 576–584. <https://doi.org/10.1002/art.22672>
- Frazzei, G., van Vollenhoven, R. F., de Jong, B. A., Siegelaar, S. E., & van Schaardenburg, D. (2022). Preclinical Autoimmune Disease: a Comparison of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Multiple Sclerosis and Type 1 Diabetes. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899372>
- García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M. P., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 19, Issue 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911910>
- Gergianaki, I., Garantziotis, P., Adamichou, C., Saridakis, I., Spyrou, G., Sidiropoulos, P., & Bertias, G. (2021). High comorbidity burden in patients with sle: Data from the community-based lupus registry of crete. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1–16. <https://doi.org/10.3390/jcm10050998>
- Gofur, N. R. P., Handono, K., Nurdiana, N., & Kalim, H. (2021a). Periodontal comparison on systemic lupus erythematosus patients and healthy subjects: A cross-sectional study. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 21. <https://doi.org/10.1590/pboci.2021.108>
- Gonzalez, L. A., Izmily, P. M., & Buyon, J. P. (2016). Prognostic factors in systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(6), 582-589. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000324.
- Graham, R. R., Hom, G., Ortmann, W., & Behrens, T. W. (2009). Review of recent genome-wide association scans in lupus. *Journal of Internal Medicine*, 265(6), 680–688. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02096.x>

- Hassan, S., Spinowitz, B., Mir, T., & Shapiro, L. (2017). Risk of infections in patients with lupus erythematosus: A nationwide population-based study. *Journal of Infection*, 74(5), 521-526. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.02.009.
- Huang, X., Zhang, Q., Zhang, H., & Lu, Q. (2022). A Contemporary Update on the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 63, Issue 3, pp. 311–329). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08917-7>
- Iannone, F., Lapadula, G., & Covelli, A. (2018). The management of renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(5), 764-772. DOI: 10.1177/0961203317733913.
- Jacob, F. T., Pereira, M. G. T. A., & Kandler, I. (2024). Manifestações neuropsiquiátricas do lúpus eritematoso sistêmico pediátrico: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(1), 3681–3696. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n1-297>
- Khalaf, J., Ibraheem, E., & Naji, A. (2022). Oral manifestations in systemic lupus erythematosus patients: A review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 14(1), e67-e74. DOI: 10.4317/jced.58328.
- Klionsky, Y., & Antonelli, M. (2020). Thyroid Disease in Lupus: An Updated Review. In *ACR Open Rheumatology* (Vol. 2, Issue 2, pp. 74–78). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/acr2.11105>
- Kono, M., Nagafuchi, Y., Shoda, H., & Fujio, K. (2021). The impact of obesity and a high-fat diet on clinical and immunological features in systemic lupus erythematosus. In *Nutrients* (Vol. 13, Issue 2, pp. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu13020504>
- Kroese, J. M., Volgenant, C. M. C., Crielaard, W., Loos, B., Van Schaardenburg, D., Visscher, C. M., & Lobbzoo, F. (2021). Temporomandibular disorders in patients with early rheumatoid arthritis and at-risk individuals in the Dutch population: A cross-sectional study. *RMD Open*, 7(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001485>
- Kudsi, M., Nahas, L. D., Alsawah, R., Hamsho, A., & Omar, A. (2021). The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Research and Therapy*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02614-8>
- Leite, C. A., Galera, M. F., Espinosa, M. M., De Lima, P. R. T., Fernandes, V., Borges, Á. H., & Dias, E. P. (2015). Prevalence of hyposalivation in patients with systemic lupus erythematosus in a Brazilian subpopulation. *International Journal of Rheumatology*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/730285>
- Li, J., Leng, X., Li, Z., Ye, Z., Li, C., Li, X., Zhu, P., Wang, Z., Zheng, Y., Li, X., Zhang, M., Tian, X. P., Li, M., Zhao, J., Zhang, F. C., Zhao, Y., & Zeng, X. (2014). Chinese SLE treatment and research group registry: III. Association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology Research*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/809389>
- Lira, R. M., Oliveira, C. R. R. de, Kotovicz, L. B. de M., Omena, A. M. A. de, Abreu, E. M. V. de, & Ferreira, S. M. S. (2022). Síndrome de sobreposição de Lúpus Eritematoso Sistêmico e Líquen Plano Oral: relato de caso. *Research, Society and Development*, 11(6), e23911628978. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i6.28978>
- Liu, Y., Tu, Z., Zhang, X., Du, K., Xie, Z., & Lin, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A review. In *Frontiers in Cell and Developmental Biology* (Vol. 10). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.998328>

- Martins, A., Pimenta, S., Oliveira, D., Martins, F., Samões, B., & Costa, L. (2023). Severe and life-threatening onset of systemic lupus erythematosus. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 19(7), 402–403. <https://doi.org/10.1016/J.REUMAE.2022.09.003>
- Maz, M. P., Martens, J. W. S., Hannoudi, A., Reddy, A. L., Hile, G. A., & Kahlenberg, J. M. (2022). *Recent Advances in Cutaneous Lupus*.
- Mongkolchaiarunya, J., Wongthanee, A., Kasitanon, N., & Louthrenoo, W. (2024). Comparison of Clinical Features, Treatment and Outcomes of Lupus Nephritis Between Patients With Late- and Early-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Controlled Study. *Journal of Clinical Medicine Research*, 16(2–3), 106–117. <https://doi.org/10.14740/jocmr5097>
- Morand, E. F., Fernandez-Ruiz, R., Blazer, A., & Niewold, T. B. (2023). Advances in the management of systemic lupus erythematosus. In *BMJ*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073980>
- Niebel, D., de Vos, L., Fetter, T., Brägelmann, C., & Wenzel, J. (2023). Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. In *American Journal of Clinical Dermatology* (Vol. 24, Issue 4, pp. 521–540). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00774-8>
- Obrișcă, B., Vornicu, A., Procop, A., Herlea, V., Terinte-Balcan, G., Gherghiceanu, M., & Ismail, G. (2022). A Histology-Guided Approach to the Management of Patients with Lupus Nephritis: Are We There Yet? In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061409>
- Pan, L., Lu, M. P., Wang, J. H., Xu, M., & Yang, S. R. (2020). Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. In *World Journal of Pediatrics* (Vol. 16, Issue 1, pp. 19–30). Institute of Pediatrics of Zhejiang University. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00229-3>
- Parodis, I., Gatto, M., & Sjöwall, C. (2022). B cells in systemic lupus erythematosus: Targets of new therapies and surveillance tools. *Frontiers in Medicine*, 9, 952304. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.952304>
- Petri, M., Orbai, A. M., & Alarcón, G. S. (2012). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K) and its utility in monitoring disease activity. *Arthritis Care & Research*, 64(4), 560-569. DOI: 10.1002/acr.21601.
- Raimundo, P., Lopes, R., Sérgio, P., Campos, F., Roberto, ;, & Nascimento, J. M. (n.d.). Dor e inflamação nas disfunções temporomandibulares: revisão de literatura dos últimos quatro anos Pain and inflammation in temporomandibular dysfunctions: the last four years review. *Med. Biol*, 3, 317–325.
- Ramos-Casals, M., Cuadrado, M. J., Alba, P., Sanna, G., Brito-Zerón, P., Bertolaccini, M. L., & Khamashta, M. A. (2008). Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Lupus*, 17(4), 297-303. DOI: 10.1177/0961203307087877.
- Rao, M., & Mikdashi, J. (2023). A Framework to Overcome Challenges in the Management of Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. In *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* (Vol. 15, pp. 125–137). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S295036>
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(11), 1945–1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- Revu, S., Wu, J., Henkel, M., Rittenhouse, N., Menk, A., Delgoffe, G. M., Poholek, A. C., & McGeachy, M. J. (2018). IL-23 and IL-1 β drive human Th17 cell

- differentiation and metabolic reprogramming in absence of CD28 costimulation. *Cell Reports*, 22(10), 2642-2653. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.044>
- Rodsaward, P., Prueksrisakul, T., Deekajorndech, T., Edwards, S. W., Beresford, M. W., & Chiewchengchol, D. (2017). Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. In *American Journal of Clinical Dermatology* (Vol. 18, Issue 6, pp. 755–762). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0286-9>
- Ruiz-Irastorza, G., & Bertsias, G. (2021). Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. In *Rheumatology (United Kingdom)* (Vol. 59, pp. V69–V81). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa403>
- Santana-Sánchez, P., Vaquero-García, R., Legorreta-Haquet, M. V., Chávez-Sánchez, L., & Chávez-Rueda, A. K. (2024). Hormones and B-cell development in health and autoimmunity. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1385501>
- Semerci, Z. M., & Günen Yılmaz, S. (2024). Evaluation of Rheumatic Diseases Affecting the Temporomandibular Joint: A Cone Beam Computed Tomography Study and Literature Review. *Diagnostics*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010004>
- Sestan, M., Kifer, N., Arsov, T., Cook, M., Ellyard, J., Vinuesa, C. G., & Jelusic, M. (2023). The Role of Genetic Risk Factors in Pathogenesis of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. In *Current Issues in Molecular Biology* (Vol. 45, Issue 7, pp. 5981–6002). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cimb45070378>
- Shoohanizad, E., Garajei, A., Enamzadeh, A., & Yari, A. (2019). Nonsurgical management of temporomandibular joint autoimmune disorders. *AIMS Public Health*, 6(4), 554–567. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2019.4.554>
- Sowunmi, A., Akano, A. O., & Ayodeji, I. A. (2010). Hyperpigmentation in Plasmodium falciparum malaria patients treated with amodiaquine, chloroquine and pyrimethamine–sulfadoxine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(4), 284-290. DOI: 10.1016/j.trstmh.2009.10.008.
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 144–150). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Stull, C., Sprow, G., & Werth, V. P. (2023). Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. In *Journal of Rheumatology* (Vol. 50, Issue 1, pp. 27–35). Journal of Rheumatology. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>
- Sutanto, H., & Yuliasih, Y. (2023). Disentangling the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: Close Ties between Immunological, Genetic and Environmental Factors. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 59, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina59061033>
- Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3), 351–356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
- Torrente-Segarra, V., Salman-Monte, T. C., Rúa-Figueroa, Í., Pérez-Vicente, S., López-Longo, F. J., Galindo-Izquierdo, M., Calvo-Alén, J., Olivé-Marqués, A., Ibáñez-Ruán, J., Horcada, L., Sánchez-Atrio, A., Montilla, C., Rodríguez-Gómez, M., Díez-Álvarez, E., Martínez-Taboada, V., Andreu, J. L., Fernández-Berrizbeitia, O.,

- Hernández-Beriain, J. A., Gantes, M., ... Pego-Reigosa, J. M. (2016). S-40. In *Clin Exp Rheumatol* (Vol. 34).
- Tsai, Y. G., Liao, P. F., Hsiao, K. H., Wu, H. M., Lin, C. Y., & Yang, K. D. (2023). Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230264>
- Vale, E. C. S. do, & Garcia, L. C. (2023). Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. In *Anais Brasileiros de Dermatologia* (Vol. 98, Issue 3, pp. 355–372). Elsevier Espana S.L.U. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.09.005>
- Wang, M., Ishikawa, T., Lai, Y., Nallapothula, D., & Singh, R. R. (2022). Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.895216>
- Weening, J. J., D'Agati, V. D., & Schwartz, M. M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*, 65(2), 521-530. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00450.x.
- Yang, L., Wang, J., Xiao, Y., Wang, X., Sun, Q., Shang, J., & Zhao, Y. (2018). Saliva dysfunction and oral microbial changes among systemic lupus erythematosus patients with dental caries. *BioMed Research International*, 2018, Article 8364042, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/8364042>
- Zakeri, Z., Bakhshipour, A., & Sarabadani, J. (2012). *Prevalence of oral manifestations in patient with Systemic Lupus*. <https://www.researchgate.net/publication/230997045>
- Zanevan, I. R., De Abreu, A. C. P., Marques, A. P. C., Júnior, D. G. D., Chagas, J. M. de A., Santos, J. V. L., Lobo, T. P. M., & Prates, L. S. (2022). Lúpus Eritematoso Sistêmico: limitações da classificação atual e perspectivas diagnósticas / Systemic Lupus Erythematosus: limitations of the current classification and diagnostic perspectives. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(1), 237–249. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-022>
- Zoma, A. (2004). Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 13(11), 851-853. DOI: 10.1191/0961203304lu2011oa.

Anexos

Anexo 1 – Consentimento Informado

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO


Considerando a "Declaração de Helsínquia" da Associação Médica Mundial
(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo (em português):

"Lúpus Eritematoso Sistémico e patologia orofacial- Caso Clínico

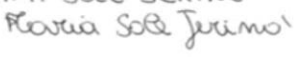
Eu, abaixo-assinado, NATÁLIA MARIA BRANCO DE FLORENTINO
-----, compreendi a explicação que me foi fornecida acerca da minha participação na investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que serei incluído. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e de todas obtive resposta satisfatória. Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação ou explicação que me foi prestada versou os objetivos e os métodos e, se ocorrer uma situação de prática clínica, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo pessoal. Por isso, consinto que me seja aplicado o método ou o tratamento, se for caso disso, propostos pelo investigador.

Data: 29/09 / 2023

Assinatura do doente ou voluntário são: 

O Investigador responsável:

Nome: MARIA SOLE JERINO

Assinatura: 

Comissão de Ética da Universidade Fernando Pessoa

Anexo 2 – Autorização para uso de imagem

AUTORIZAÇÃO PARA USO DE IMAGEM

Eu, NATÁLIA MARIA BRANCO DE FIGUEIREDO com o Nº ID 10W16172 autorizo o aluno MARIA SOLE TERINO, a sua orientadora a Profª Doutora Sandra Soares, e a sua Co-Orientadora Viviana Macho a utilizar as minhas fotografias intra- orais e extra- orais com o propósito exclusivamente científico e educativo, nomeadamente para exposição no projeto de pós-graduação, em publicações de artigos científicos ou exposição em congressos científicos. Esta autorização não me permite obter qualquer direito e /ou remuneração ao longo do tempo.

Porto, 29 de Setembro de 2023

Assinatura da paciente: Natália Figueiredo

Assinatura do aluno: Maria Sole Terino

Assinatura da Investigadora Responsável: Sandra Soares

Assinatura da Investigadora Co-responsável: Viviana Macho



UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Exma. Senhora
Prof. Doutora Sandra Gavinha
Diretora da FCS

Nº	Data
FCSMMED – 452/23	22 de Novembro de 2023

Exma. Senhora Professora Doutora,

A Comissão de Ética apreciou o projeto de investigação apresentado por Maria Sole Jerino, intitulado "Lúpus Eritematoso Sistémico e patologia orofacial- Caso Clínico", a realizar no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Dentária.

A Comissão de Ética considera o estudo pertinente. Este estudo não levanta qualquer tipo de questões éticas.

Deste modo, a Comissão de Ética considera nada haver a opor quanto à realização deste estudo.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente da
Comissão de Ética da UFP


Inês Lopes Cardoso



FUNDAÇÃO ENSINO E CULTURA "FERNANDO PESSOA"

NPC, 512 057 652 - Reg. Comercial nº 26 Conservatória do Registo Comercial de Porto

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS E SOCIAIS
Praça 9 de Abril, 349 - 4249-004 Porto - Portugal
T. +351 22 507 1300* - <https://www.ufp.pt>
geral@fundacaofernandopessoa.pt

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Rua Carlos da Maia, 296 - 4200-150 Porto - Portugal
T. +351 22 507 4630* - <https://www.ufp.pt>
geral@fundacaofernandopessoa.pt

FACULDADE DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
Praça 9 de Abril, 349 - 4249-004 Porto - Portugal
T. +351 22 507 1300* - <https://www.ufp.pt>
geral@fundacaofernandopessoa.pt

* (também para a rede fixa nacional)

