

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Trabalho submetido por
Loïse Marie Lou Kwiatek-Pattyn
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

MANIFESTAÇÕES ORAIS DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Trabalho submetido por
Loïse Marie Lou Kwiatek-Pattyn
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Nuno Laranjeira

setembro de 2025

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor Nuno Laranjeira, pela ajuda e paciência.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz, pela receção calorosa e pela formação excecional.

A Alex et à ma mère, pour leur soutien sans faille durant ces cinq années d'études et leurs encouragements pendant l'écriture de cette thèse.

A ma sœur et Aurélie, pour leur présence à mes côtés au Portugal.

A mes amies et à ma famille.

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica e multissistêmica (Leite et al., 2015), que afeta entre 12 e 50 por 100 000 pessoas no mundo (Saccucci et al., 2018). Esta doença, leva a lesão tecidual em múltiplos órgãos, incluindo rins, pulmões, articulações, coração e cérebro (AlOmair et al., 2023; Graves et al., 2018). A etiologia e patogênese do LES não são bem conhecida, dificultando o diagnóstico e a escolha do tratamento adequado (García-Ríos et al., 2022).

As evidências atuais sugerem que há uma prevalência de 8-45% de envolvimento da mucosa oral em pacientes com LES (García-Ríos et al., 2022; Alrashdan et al., 2023) e varia significativamente por região, atividade da doença e entre os sexos (Du et al., 2023; Boodhoo et al., 2016).

As manifestações mais comuns incluem xerostomia, mucosite, glossite, queilite angular, ulceração da mucosa, pigmentação, glossodinia, língua fissurada, disgeusia, síndrome de Sjögren (García-Ríos et al., 2022; Stefanski et al., 2017), artrite, disfunção da articulação temporomandibular (óincoli et al., 2020) e aumento da incidência de cáries dentária, periodontite, gengivite e perda dentária (Aurlene et al., 2020; Hammoudeh et al., 2018).

Esta revisão visa identificar as manifestações orais associadas ao LES, que são consideradas como um estado generalizado pela OMS, de modo a facilitar o diagnóstico precoce, o tratamento e otimizar a gestão das complicações orais e assim melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Saeed et al., 2022).

Metodologias

Assim pretende-se desenvolver uma revisão narrativa. O objetivo desta revisão é apresentar uma síntese qualitativa de estudos referentes as manifestações orais do lúpus eritematoso sistêmico. Com base nisso, vamos realizar uma pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed. Foram escolhidos artigos publicados entre 2014 e 2024 que analisaram as manifestações orais de pacientes com LES. Os artigos selecionados são revisão sistêmica, Meta-análise, estudo clínico, estudo transversal e investigação.

Palavras-Chave

Lúpus eritematoso sistêmico; manifestações orais

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystem autoimmune disease (Leite et al., 2015) that affects between 12 and 50 per 100,000 people worldwide (Saccucci et al., 2018). This disease leads to tissue damage in multiple organs, including the kidneys, lungs, joints, heart, and brain (AlOmair et al., 2023; Graves et al., 2018). The etiology and pathogenesis of SLE are not well understood, making diagnosis and treatment selection difficult (García-Ríos et al., 2022).

Current evidence suggests that oral mucosal involvement occurs in 8–45% of patients with SLE (García-Ríos et al., 2022; Alrashdan et al., 2023), with significant variations depending on region, disease activity, and sex (Du et al., 2023; Boodhoo et al., 2016). The most common manifestations include xerostomia, mucositis, glossitis, angular cheilitis, mucosal ulceration, pigmentation, glossodynia, fissured tongue, dysgeusia, Sjögren's syndrome (García-Ríos et al., 2022; Stefanski et al., 2017), arthritis, temporomandibular joint dysfunction (Crincoli et al., 2020), and an increased incidence of dental caries, periodontitis, gingivitis, and tooth loss (Aurlene et al., 2020; Hammoudeh et al., 2018).

This review aims to identify the oral manifestations associated with SLE, which are considered by the WHO as a generalized condition, in order to facilitate early diagnosis, treatment, and optimize the management of oral complications, thereby improving patients' quality of life (Saeed et al., 2022).

Methodology

This work proposes to conduct a narrative review. The aim of this review is to present a qualitative synthesis of studies regarding the oral manifestations of systemic lupus erythematosus. Based on this, we will perform a search for articles in the PubMed database. Articles published between 2014 and 2024 that analyzed the oral manifestations of patients with SLE were selected. The included articles consist of systematic reviews, meta-analyses, clinical studies, cross-sectional studies, and research investigations.

Keywords

Systemic lupus erythematosus; Oral manifestations.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	p.15
CAPÍTULO I: Lúpus Eritematoso: uma doença autoimune.....	p.19
1. Definição e diferentes formas de Lúpus Eritematoso	p.19
1.1.Lúpus Eritematoso Sistémico (LES).....	p.20
1.1.1. Lúpus Bolhoso Sistémico (LEB)	p.20
1.2.Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC).....	p.21
1.2.1. Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA).....	p.22
1.2.2. Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS)	p.22
1.2.3. Lúpus Eritematoso Cutâneo Crónico (LECC)	p.23
1.2.4. Lúpus Eritematoso Cutâneo Intermitente (LECI).....	p.23
1.2.5. Sintomas cutâneos não específicos do LEC.....	p.23
1.2.6. Ligações entre as diferentes manifestações e evolução para um LES	p.24
2. Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso	p.24
2.1.Mecanismos imunológicos subjacentes	p.25
2.1.1. Disfunção das células imunitárias.....	p.25
2.1.2. Formação de complexos imunes e ativação de vias inflamatórias ...	p.26
2.1.3. Lesões orgânicas	p.27
2.2.Implicação de fatores genéticos e ambientais	p.27
2.2.1. Fatores genéticos.....	p.28
2.2.2. Fatores ambientais	p.29
3. Manifestações clínicas gerais do Lúpus Eritematoso Sistémico.....	p.33
3.1.Manifestações específicas por sistema de órgãos	p.33
3.1.1. Manifestações constitucionais	p.33
3.1.2. Lesões cutâneas e das mucosas.....	p.34
3.1.3. Manifestações músculo-esqueléticas	p.35
3.1.4. Manifestações renais	p.35
3.1.5. Manifestações hematológicas	p.35
3.1.6. Manifestações neuropsiquiátricos.....	p.35
3.1.7. Manifestações cardio-pulmonares	p.36
3.1.8. Doença tromboembólica	p.36

3.1.9. Outras manifestações	p.36
3.2.Prevalência e gravidade segundo características demográficas.....	p.36
3.2.1. Género.....	p.37
3.2.2. Idade.....	p.38
3.2.3. Origem étnica e geográfica	p.38

CAPÍTULO II: Tipologia das manifestações orais do Lúpus Eritematoso Sistémico

(LES)	p.39
1. Apresentação clínica na boca.....	p.39
1.1.Ulcerações orais	p.39
1.2.Queilites	p.41
1.3.Lesões eritematosas.....	p.43
1.4.Xerostomia	p.44
1.5.Glossodínia.....	p.45
1.6.Candidíase oral.....	p.46
1.7.Petéquias	p.49
1.8.Língua fissurada	p.49
1.9.Pigmentação oral.....	p.50
2. Gengivite, Doença Periodontal e Cáries	p.51
2.1.Gengivite e doença periodontal.....	p.51
2.1.1. Definição	p.51
2.1.2. Prevalência em doentes com LES	p.52
2.1.3. O LES como fator de risco.....	p.52
2.1.4. Características clínicas	p.53
2.2.Cáries dentárias	p.54
3. Outras manifestações	p.56
3.1.Articulação Temporo-Mandibular (ATM) e Distúrbios Temporo-Mandibulares (DTMs).....	p.56
3.2.Síndrome de Sjogren secundário (SSS)	p.57

CAPÍTULO III: Consequências clínicas e impacto na qualidade de vida dos doentes com LES	p.61
1. Diagnóstico, prevenção e gestão de complicações orais e dentárias dos doentes com LES	p.61
1.1.Papel do médico dentista na identificação de sinais precoces da patologia	p.61
1.2.Colaboração multidisciplinar.....	p.62
1.3.Conselhos de higiene oral.....	p.63
2. Tratamentos medicamentosos dos doentes com LES.....	p.64
2.1.Tratamentos locais.....	p.64
2.1.1. Aplicação de Corticosteroides tópicos	p.64
2.1.2. Agentes poupadores de corticosteroides (inibidores da calcineurina tópicos)	p.65
2.1.3. Agentes antifúngicos locais	p.66
2.2.Tratamentos sistémicos.....	p.66
2.2.1. Os antipalúdicos	p.66
2.2.2. Corticosteroides sistémicos (Glucocorticoides)	p.67
2.2.3. Imunossuppressores/ Agentes citotóxicos	p.68
2.2.4. Outros agentes sistémicos.....	p.69
3. Impacto das manifestações orais no quotidiano dos doentes	p.71
3.1.Dor, desconforto e alteração da alimentação e da fala	p.71
3.2.Impacto psicológico e social.....	p.72
CONCLUSÃO.....	p.75
BIBLIOGRAFIA	p.77

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Úlcera aftosa na mucosa oral. Retirada de Laranjeira, N. (2015).....	p.41
Figura 2. Queilite angular em ambas as comissuras labiais. Retirada de Laranjeira, N. (2015).....	p.42
Figura 3. Doença periodontal generalizada. Retirada de Laranjeira, N. (2015).....	p.54
Figura 4. Múltiplas lesões de cárie e dente ausente. Retirada de Laranjeira, N. (2015).....	p.56

LISTA DE SIGLAS

- ACR - American College of Rheumatology
- ADN - Ácido Desoxirribonucleico
- Anti-ADNdb - Anticorpo anti-ADN de dupla hélice
- Anti-CD20 - Anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab)
- Anti-ADN - Anticorpo anti-ADN
- Anti-IFNAR - Anticorpo anti-recetor do Interferão tipo I
- Anti-IL-12 - Anticorpo anti-Interleucina 12
- Anti-IL-13 - Anticorpo anti-Interleucina 13
- Anti-P - Anticorpo anti-P ribossomal
- Anti-Ro/SSA - Anticorpo anti-Ro/SSA
- ATM - Articulação Temporomandibular
- AVC - Acidente Vascular Cerebral
- AZA - Azatioprina
- BAFF - B-cell Activating Factor (Fator de Ativação das Células B)
- BDCA2 - Blood Dendritic Cell Antigen 2
- BLyS - B Lymphocyte Stimulator (Estimulador de Linfócitos B)
- CHLE - Chilblain Lupus Erythematosus
- CLASI - Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index
- CYC - Ciclofosfamida
- DI-SCLE - Drug-Induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus (Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo Induzido por Fármacos)
- DMFT - Dentes Cariados, Perdidos e Obturados (Decayed, Missing, and Filled Teeth)
- DTMs - Distúrbios Temporomandibulares
- EBV - Vírus de Epstein-Barr
- HCQ - Hidroxicloroquina
- ICDAS - Sistema Internacional de Detecção e Avaliação de Cáries (International Caries Detection and Assessment System)
- ICN - Inibidores da Calcineurina
- IFD - Imunofluorescência Direta

IFN - Interferão

IgG - Imunoglobulina G

IL-1 - Interleucina 1

IL-2 - Interleucina 2

IL-6 - Interleucina 6

IL-7 - Interleucina 7

IL-33 - Interleucina 33

IVIg - Imunoglobulinas Intravenosas

JAK - Janus Kinase

JAK-STAT - Via de sinalização Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription

LE - Lúpus Eritematoso

LEB - Lúpus Eritematoso Bolhoso

LECA - Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo

LECC - Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico

LECI - Lúpus Eritematoso Cutâneo Isolado

LECI - Lúpus Eritematoso Cutâneo Intermitente

LECS - Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo

LED - Lúpus Eritematoso Discoide

LEC - Lúpus Eritematoso Cutâneo

LEJ - Lúpus Eritematoso Juvenil

LENSC/LNSM - Lúpus Eritematoso Não Específico / Manifestações Cutâneas Não Específicas do LES

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

LET - Lúpus Eritematoso Túmido

LEP - Lúpus Eritematoso Profundo

MMF - Micofenolato de Mofetil

MTX - Metotrexato

NL - Nefrite Lúpica

OMS - Organização Mundial da Saúde

pDCs - Células Dendríticas Plasmocitoides

PRRs - Pattern Recognition Receptors (Recetores de Reconhecimento de Padrões)

SBA – Síndrome da Boca Ardente

SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SLICC/ACR - Índice de Dano do LES (Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index)

SNP - Polimorfismo de Nucleótido Único

SS - Síndrome de Sjögren

SSP - Síndrome de Sjögren Primária

SSS - Síndrome de Sjögren Secundária

TCC -Terapia Cognitivo-Comportamental

TLRs -Toll-Like Receptors (Recetores Toll-Like)

UV - Radiação Ultravioleta

UVA - Radiação Ultravioleta A

UVB - Radiação Ultravioleta B

UVC - Radiação Ultravioleta C

ZMB - Zona de Membrana Basal

INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso (LE) é uma doença autoimune caracterizada por uma variabilidade clínica e irregularidades no seu desenvolvimento (García-Ríos et al., 2022). Embora tenham sido feitos avanços científicos, a sua etiologia e patogênese ainda são apenas parcialmente compreendidas, o que por vezes dificulta o estabelecimento de um diagnóstico e o tratamento adequado (García-Ríos et al., 2022).

O LE pode manifestar-se de forma aguda (erupções cutâneas súbitas, frequentemente na forma característica de “asa de borboleta” na face), subaguda (erupções localizadas na pele exposta ao sol ou após tratamento medicamentoso) ou crônica, dependendo da natureza, duração e frequência dos sintomas.

O LE apresenta-se sob duas formas principais: a forma cutânea (LEC) e a forma sistêmica (LES), anteriormente denominada forma disseminada (LED) (Saeed et al., 2022). O LES pode afetar praticamente todos os órgãos, mas impacta com maior frequência as articulações, a pele, os pulmões, o coração, o sistema nervoso, os vasos sanguíneos e o fígado (García-Ríos et al., 2022). O LES apresenta uma prevalência elevada entre as doenças autoimunes, afetando cerca de uma pessoa em cada 2500. Afeta predominantemente mulheres em idade fértil, com uma proporção de 9 mulheres para 1 homem (Aurlene et al., 2020).

Entre as diversas manifestações observadas no LE, a afeção das mucosas permanece um tema controverso quanto à sua frequência, apresentando uma prevalência que varia significativamente entre os grupos estudados. Oscila entre 9% a 45% no LES e de 3% a 20% no LEC (Saeed et al., 2022). Os sintomas orais podem, por vezes, representar os primeiros indicadores clínicos de doenças autoimunes. Por isso, o papel do médico dentista é crucial, tanto para identificar os sinais como para adotar uma abordagem terapêutica multidisciplinar. Um diagnóstico precoce e correto melhora a eficácia das estratégias de gestão (Saccucci et al., 2018).

No LES, as manifestações orais têm uma importância específica, podendo constituir uma parte significativa do quadro clínico e influenciar o diagnóstico precoce e a gestão dos pacientes (García-Ríos et al., 2022; Hammoudeh et al., 2018). Vários estudos descreveram diferentes tipos de lesões da mucosa oral em pacientes com LES. Entre os

sintomas mais comuns encontram-se úlceras orais, hipossalivação (diminuição da produção de saliva), pigmentação, glossodinia (sensação de ardor na língua), língua fissurada, queilite (inflamação dos lábios) e artrite temporomandibular (García-Ríos et al., 2022). As úlceras orais surgem frequentemente em jovens, enquanto a hipossalivação é mais comum em adultos (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022). Outras manifestações orais menos frequentemente relatadas incluem candidíase oral, petéquias, eritema e placas brancas (Du et al., 2023).

Relativamente à localização, vários estudos concordam que o palato duro é uma das áreas mais afetadas pelas úlceras, seguido do palato mole, lábio inferior, mucosa jugal e lábios em geral (García-Ríos et al., 2022).

Além das lesões específicas acima descritas, pacientes com LES apresentam também uma maior prevalência de problemas orais, como gengivite, doenças periodontais, cáries e dentes ausentes (García-Ríos et al., 2022; Hammoudeh et al., 2018). Foram estabelecidas ligações entre a periodontite e uma duração da doença superior a 8 anos (García-Ríos et al., 2022). Além disso, devido a natureza autoimune da doença e ao uso frequente de fármacos imunossupressores, estes doentes podem ser mais suscetíveis a infeções da cabeça e do pescoço, incluído infeções oportunistas como a candidíase (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022). Por outro lado, alterações na microbiota oral causada pela doença sistémica podem também contribuir para a inflamação periodontal (Graves et al., 2018). Por fim, a associação entre o LES e a Síndrome de Sjögren secundária, conhecida por provocar intensa secura oral (estomatite seca), acrescenta uma dimensão adicional às lesões orais do LES (García-Ríos et al., 2022; Stefanski et al., 2017).

No entanto, embora a importância das manifestações orais do LES seja cada vez mais reconhecida, nomeadamente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que os descreve como um fenómeno comum, os dados sobre a sua verdadeira frequência permanecem heterogéneos e relativamente pouco estudados em detalhe (García-Ríos et al., 2022). As investigações atuais baseiam-se sobretudo em estudos descritivos, muitas vezes limitados, de associações clínicas ou de análises estatísticas avançadas (Saeed et al., 2022). Uma dificuldade deste tipo de análises prende-se, por um lado, com a variação da frequência dos problemas orais em função das populações e regiões geográficas e, por outro, com o facto de os dados poderão não ser generalizáveis a nível mundial devido a desigualdades no acesso a cuidados de saúde (AlOmair et al., 2023; Du et al., 2023). Além

disso, muitas investigações concentram-se principalmente nas úlceras orais, sem fornecer uma visão completa de todas as lesões relacionadas com o LES, introduzindo assim um viés adicional (Du et al., 2023).

E, portanto, necessário realizar estudos longitudinais aprofundados para melhor catalogar todos os sintomas orais associados ao LES e a sua prevalência em diferentes estágios da doença, para um diagnóstico mais preciso da progressão da doença e prescrição do tratamento mais adequado (Du et al., 2023).

Neste contexto, este trabalho de tese tem como objetivo reunir a literatura existente de forma a fornecer uma visão global das principais manifestações orais associadas ao Lúpus Eritematoso Sistémico.

CAPÍTULO I: Lúpus Eritematoso: uma doença autoimune

1. Definição e diferentes formas do Lúpus Eritematoso

O Lúpus Eritematoso (LE) é uma doença inflamatória autoimune (Elmgren & Nyberg, 2023). Engloba uma vasta gama de patologias, marcadas por grande complexidade e heterogeneidade significativa nas suas manifestações clínicas (García-Ríos et al., 2022; Jin et al., 2023). O sistema imunitário, em vez de defender o organismo, ataca inadvertidamente os seus próprios tecidos e órgãos (García-Ríos et al., 2022; Elmgren & Nyberg, 2023). Esta resposta autoimune é dirigida contra antigénios nucleares e citoplasmáticos (García-Ríos et al., 2022; Elmgren & Nyberg, 2023).

Embora a primeira menção a esta doença remonte à época medieval, as diferentes formas de lúpus foram posteriormente identificadas, nomeadamente por Kaposi, que distinguiu o Lúpus Eritematoso Discóide (a forma mais comum de lúpus cutâneo com uma aparência característica) do Lúpus Eritematoso Disseminado (hoje mais frequentemente denominado sistémico), em referência a um estado de lesões generalizadas, particularmente abaixo do pescoço (Elmgren & Nyberg, 2023).

Assim, o LE pode ser classificado em diferentes formas, sendo as duas principais o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC).

Para compreender bem a complexidade do lúpus, é crucial ter em mente que as fronteiras entre o LES e o LEC não são de forma alguma rígidas (Jin et al., 2023). O LEC pode surgir de forma isolada, constituindo assim um Lúpus Eritematoso Cutâneo Isolado (LECI), mas é também muito comum em indivíduos com LES (Stull et al., 2022; Abernathy-Close et al., 2021; Jin et al., 2023). De facto, uma proporção significativa dos pacientes com LES (estimada até 80% em alguns estudos, e quase 90% segundo outros) apresentará sintomas cutâneos em algum momento da doença (Fava & Petri, 2018; Stull et al., 2022; Jin et al., 2023). Além disso, em pacientes que inicialmente apresentam sintomas limitados à pele ou às mucosas (manifestações mucocutâneas iniciais), o risco de evolução para uma forma sistémica varia entre 5% e 25% (Jin et al., 2023).

Esta interligação e sobreposição entre as formas cutâneas e sistémicas demonstram claramente que não existe uma separação absoluta entre o LES e o LEC, e que as lesões

cutâneas devem ser vistas como um componente essencial do amplo e variado espectro do lúpus (Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023).

1.1. Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)

O LES é a forma mais grave do lúpus e constitui uma doença autoimune crónica que afeta praticamente todos os órgãos (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020; Elmgren & Nyberg, 2023). As áreas mais atingidas incluem as articulações, a pele, os pulmões, o coração, o sistema nervoso, os vasos sanguíneos e o fígado (García-Ríos et al., 2022; Elmgren & Nyberg, 2023). A gestão do LES é difícil devido à diversidade das suas manifestações e à sua evolução imprevisível, caracterizada por fases de crise e remissão (García-Ríos et al., 2022; Elmgren & Nyberg, 2023).

O diagnóstico e classificação do LES baseiam-se em critérios que integram elementos clínicos e imunológicos, como os do American College of Rheumatology (ACR) ou da Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Abernathy-Close et al., 2021; Vaillant et al., 2023; Jin et al., 2023). Entre os critérios clínicos encontram-se manifestações mucocutâneas importantes (Jin et al., 2023).

1.1.1. Lúpus Bolhoso Sistémico (LEB)

O Lúpus Bolhoso Sistémico (LEB) é uma forma rara do LES, que se manifesta através de uma erupção cutânea bolhosa (Sprow et al., 2022; Odonwodo & Vashisht, 2023). Esta surge de forma súbita e apresenta-se sob a forma de vesículas, bolhas ou flictenas tensas sobre uma pele eritematosa ou normal (Odonwodo & Vashisht, 2023).

As áreas afetadas são frequentemente as extremidades, o tronco, o rosto, o pescoço e também as mucosas, nomeadamente a mucosa oral (Sprow et al., 2022; Odonwodo & Vashisht, 2023).

As bolhas podem ter um aspeto variável: pequenas e agrupadas, semelhantes à dermatite herpetiforme, ou grandes e tensas, semelhantes à penfigoide bolhosa (Sprow et al., 2022).

A principal causa do LEB é autoimune: o sistema imunitário produz autoanticorpos que atacam o colagénio do tipo VII (Rodsaward et al., 2017; Sprow et al., 2022). Este colagénio é um elemento essencial da zona da membrana basal (ZMB), que liga a epiderme à derme (Sprow et al., 2022). Quando estes autoanticorpos enfraquecem a ZMB, formam-se bolhas subepidérmicas (Sprow et al., 2022). Noutros casos, é uma degenerescência vacuolar da membrana basal que provoca o aparecimento das bolhas (Ranario & Smith, 2014).

O diagnóstico nem sempre é simples: é necessário distinguir o LEB de outras doenças bolhosas ou de reações medicamentosas (Sprow et al., 2022; Ranario & Smith, 2014). Para tal, são necessários vários instrumentos: uma anamnese completa, um exame clínico minucioso, uma análise histológica e uma imunofluorescência direta (IFD) (Sprow et al., 2022; Ranario & Smith, 2014). A IFD revela frequentemente depósitos específicos ao nível da membrana basal (Rodsaward et al., 2017). A presença de anticorpos anti-colagénio VII também auxilia no diagnóstico (Rodsaward et al., 2017; Sprow et al., 2022).

O LEB é frequentemente fácil de tratar (Odonwodo & Vashisht, 2023). Nos casos ligeiros, sobretudo se o LES estiver estável, a dapsona é uma boa terapêutica de primeira linha (Sprow et al., 2022). Em casos de resistência ao tratamento convencional, podem ser utilizados fármacos como o rituximab (Sprow et al., 2022).

1.2.Lúpus Eritematoso Cutâneo (LEC)

O LEC caracteriza-se por lesões essencialmente cutâneas (Elmgren & Nyberg, 2023). Pode ser definido de duas formas: (i) a primeira, mais restritiva, considera o LEC como o conjunto de manifestações cutâneas específicas do lúpus sem envolvimento sistémico (o que corresponde ao LECI); (ii) a segunda, mais ampla, engloba as manifestações cutâneas específicas, independentemente da presença ou não de envolvimento sistémico (García-Ríos et al., 2022; Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023).

Esta segunda definição é frequentemente considerada mais adequada para o diagnóstico clínico e a investigação (Jin et al., 2023). É importante salientar que as manifestações

cutâneas próprias do LE são vistas como sinais diagnósticos significativos, uma vez que geralmente não se encontram noutras patologias (Jin et al., 2023).

O LEC constitui uma categoria heterogénea de LE que é dividida em subtipos de acordo com as manifestações clínicas e a sua duração (Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). A Classificação de Düsseldorf identifica quatro categorias principais (LECA, LECS, LECC e LEC intermitente), que podem coexistir no mesmo indivíduo (Stull et al., 2022; Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023).

1.2.1. Lúpus Eritematoso Cutâneo Agudo (LECA)

Este subtipo está frequentemente associado a doença sistémica ativa (Elmgren & Nyberg, 2023). De facto, a maioria dos doentes com LECA apresentam manifestações sistémicas (Hammoudeh et al., 2018; Abernathy-Close et al., 2021; Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). Divide-se em formas localizadas (erupção em “asa de borboleta” nas bochechas e dorso do nariz) e generalizadas (erupção morbiliforme), sendo esta última a forma mais grave (Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). Outras manifestações incluem telangiectasias, ulcerações orais, poiquilodermia, escamas e erosões (Elmgren & Nyberg, 2023).

1.2.2. Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (LECS)

Embora seja menos frequentemente associado ao LES do que o LECA, uma parte significativa dos doentes com LECS (até 50%) cumpre os critérios de classificação do LES (Hammoudeh et al., 2018; Abernathy-Close et al., 2021; Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). O LECS surge frequentemente em áreas expostas ao sol e divide-se em tipos anular e papuloescamoso (Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). O LECS pode também ser induzido por determinados tratamentos farmacológicos (DI-SCLE) (Elmgren & Nyberg, 2023).

1.2.3. Lúpus Eritematoso Cutâneo Crônico (LECC)

Este tipo está menos frequentemente associado a um LES subjacente em comparação com o LECA ou o LECS (Elmgren & Nyberg, 2023). Inclui várias variantes:

- O Lúpus Eritematoso Discóide (LED) é o subtipo mais comum de LECC (Jin et al., 2023). Caracteriza-se por lesões espessas, escamosas e frequentemente cicatriciais, que podem afetar a pele e as mucosas (como as gengivas) (Crincoli et al., 2020; Jin et al., 2023; McDaniel et al., 2023).
- O Lúpus Eritematoso Profundo (LEP) manifesta-se por nódulos subcutâneos dolorosos com depressão visível da pele, por vezes associado a placas de LED e erosões (Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023).
- O Lúpus Eritematoso de Chilblain (CHLE) é uma forma rara que pode ocorrer com ou sem LES, afetando principalmente os dedos das mãos e dos pés. As lesões são vermelhas a arroxeadas, dolorosas e sob a forma de pápulas, nódulos ou placas, frequentemente provocadas ou agravadas pelo frio (Jin et al., 2023).

1.2.4. Lúpus Eritematoso Cutâneo Intermitente (LECI)

O LECI corresponde clinicamente ao Lupus Eritematoso Tumuloso (LET) (Stull et al., 2022). Esta forma de LEC caracteriza-se por uma elevada fotossensibilidade e manifesta-se através de placas eritematosas e edematosas, descritas como “suculentas”, que têm a particularidade de curar sem deixar cicatrizes (Stull et al., 2022; Elmgren & Nyberg, 2023). As lesões de LET localizam-se frequentemente na face, decote e costas (Elmgren & Nyberg, 2023).

1.2.5. Sintomas cutâneos não específicos do LEC

Para além das manifestações cutâneas características do lúpus eritematoso cutâneo (LEC), existem lesões cutâneas não específicas do lúpus (LENSC ou LNSM: Lúpus

eritematoso não específico cutânea manifestação) que estão associadas ao lúpus, mas não lhe são exclusivas (Jin et al., 2023). Estas LNSM incluem fotossensibilidade (muitas vezes relatada pelo próprio doente), alopecia não cicatricial, fenómeno de Raynaud, vasculite e úlceras orais (Abernathy-Close et al., 2021; Jin et al., 2023; Elmgren & Nyberg, 2023). As úlceras orais são uma manifestação comum do lúpus e fazem parte dos critérios de classificação do LES, o que sublinha a sua importância (Rezvaninejad et al., 2021; Jin et al., 2023). Foi sugerido que as lesões cutâneas não específicas do LE (exceto a fotossensibilidade) podem indicar uma maior gravidade (Jin et al., 2023).

1.2.6. Ligações entre as diferentes manifestações cutâneas e evolução para um LES

É interessante notar a relação específica entre os diferentes subtipos de lúpus cutâneo e o risco de envolvimento sistémico (Jin et al., 2023). O lúpus cutâneo agudo (LECA) está associado a um risco mais elevado de envolvimento sistémicos, enquanto o lúpus cutâneo subagudo (LECS) e crónico (LECC, como o LED) correspondem a um risco mais baixo (Jin et al., 2023).

Além disso, de forma geral, a presença de manifestações cutâneas específicas do LES pode ser um indicador de menor gravidade, enquanto as lesões não específicas implicam uma maior gravidade (Jin et al., 2023). A fotossensibilidade, em particular, está associada às manifestações cutâneas específicas e parece ser um fator protetor independente para o envolvimento sistémico (com exceção da artrite) (Jin et al., 2023).

Em resumo, o lúpus é uma doença complexa, multifacetada, que vai desde lesões cutâneas localizadas até formas sistémicas que ameaçam o prognóstico vital. As lesões cutâneas específicas e não específicas, incluindo manifestações orais, constituem aspetos essenciais deste quadro clínico complexo, e a sua compreensão aprofundada é crucial para apreender a doença na sua globalidade.

2. Fisiopatologia do Lúpus Eritematoso

A fisiopatologia do Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) representa um campo de investigação complexo e essencial para compreender a natureza multissistémica e heterogénea desta doença autoimune crónica (Fava & Petri, 2018). No centro desta patologia encontra-se uma diminuição da tolerância imunitária, o que significa que a capacidade do sistema imunitário de distinguir e não reagir contra elementos do “eu” está perturbada, levando-o a atacar os tecidos e órgãos dos doentes afetados (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022; Stull et al., 2022). Este processo autoimune desregulado envolve uma interação complexa entre diversos elementos.

2.1.Mecanismos imunológicos subjacentes

2.1.1. Disfunção das células imunitárias

- **Linfócitos B**

Os linfócitos B, componentes centrais da resposta imunitária humoral responsável pela produção de anticorpos, desempenham um papel crucial no LES (Fava & Petri, 2018). Foi descrita uma hiperativação destas células, conduzindo à produção de autoanticorpos dirigidos contra antígenos próprios (García-Ríos et al., 2022; Fava & Petri, 2018; Stull et al., 2022). Estes autoanticorpos podem atacar uma ampla gama de componentes, incluindo elementos nucleares (como o ADN ou proteínas associadas ao ADN, como as histonas) ou citoplasmáticos.

O fator de ativação das células B (BAFF ou BLYS), uma molécula essencial para a sobrevivência dos linfócitos B, encontra-se frequentemente hiperativado no lúpus, promovendo a produção de autoanticorpos (Fava & Petri, 2018). Níveis elevados de BAFF no sangue podem prever exacerbações da doença (Stull et al., 2022). Estudos recentes sugerem que marcadores específicos dos linfócitos B também podem ajudar a diferenciar subtipos de lúpus cutâneo e a detetar atividade sistémica (Fava & Petri, 2018). Os linfócitos B presentes na pele desempenham igualmente um papel no desenvolvimento de doenças cutâneas autoimunes (Fava & Petri, 2018).

- **Linfócitos T**

Os linfócitos T, células citotóxicas essenciais na defesa contra agentes patogénicos ou células tumorais, também apresentam anomalias no LES (Fava & Petri, 2018). A sua secreção de IL-2, fundamental para a ativação e regulação de uma resposta imunitária adequada, nomeadamente na indução da tolerância ao “eu”, pode ser alterada (Fava & Petri, 2018). Além disso, podem apresentar defeitos morfológicos e funcionais, como o aumento de linfócitos T denominados «duplamente negativos», cujo expansão é frequentemente observada em doenças autoimunes (Fava & Petri, 2018).

Por fim, os linfócitos T no LES fornecem um apoio excessivo aos linfócitos B, promovendo a sua hiperativação e a produção de autoanticorpos (Fava & Petri, 2018).

- **Células Dendríticas Plasmocitóides (pDCs)**

As células dendríticas plasmocitóides (pDCs) são especializadas na produção de níveis elevados de interferões de tipo I e desempenham um papel essencial na imunidade antiviral (Jin et al., 2023). As pDCs estão implicadas na iniciação e progressão de várias doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo a patogénese do lúpus (Jin et al., 2023). Estratégias terapêuticas dirigidas ao recetor BDCA2 presente nestas células têm sido desenvolvidas para inibir a secreção local de interferão tipo I e, assim, reduzir a intensidade da doença em casos de lúpus cutâneo (Jin et al., 2023).

2.1.2. Formação de complexos imunes e ativação de vias inflamatórias

Os autoanticorpos podem ligar-se aos seus antígenos-alvo, formando complexos imunes. Estes podem acumular-se em diversos tecidos e ativar cascatas inflamatórias:

- A ativação dos recetores de reconhecimento de padrões (PRRs) é essencial (Fava & Petri, 2018). Por exemplo, os recetores Toll-like (TLRs) presentes nos endossomas, como o TLR9, podem ser activados por complexos ADN-cromatina associados a autoanticorpos IgG (Saeed et al., 2022). Esta ativação desencadeia vias de sinalização pró-inflamatórias. Medicamentos como a hidroxicloroquina podem inibir a ativação dos TLRs endossómicos, o que explica em parte a sua eficácia no lúpus (Saeed et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021).
- A resposta ao Interferão de Tipo I (IFN) encontra-se frequentemente desregulada no lúpus (Fava & Petri, 2018). As pDCs são cruciais neste processo (Jin et al., 2023).
- O sistema do complemento é igualmente ativado e contribui para as lesões teciduais observadas no LES (Fava & Petri, 2018; Rezvaninejad et al., 2021).
- Diversas citocinas e quimiocinas, atuando como mediadores da inflamação, participam nos danos teciduais (Fava & Petri, 2018).

2.1.3. Lesões Orgânicas

A inflamação crónica e a acumulação de complexos imunes provocam lesões nos tecidos e órgãos (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022). Um estudo multi-ómico de células imunitárias demonstrou que a fosforilação oxidativa desempenha um papel no funcionamento dos linfócitos B e na indução de lesões orgânicas no lúpus (Fava & Petri, 2018; Rezvaninejad et al., 2021). A natureza multissistémica do LES resulta da resposta autoimune generalizada e da potencial extensão dos órgãos-alvo (Fava & Petri, 2018). Encontra-se em curso uma investigação aprofundada sobre os mecanismos moleculares específicos associados às lesões de órgãos, como a nefrite lúpica (Fava & Petri, 2018).

2.2. Implicação de fatores genéticos e ambientais

A origem do Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) não é totalmente compreendida, mas sabe-se que decorre de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (Pan et al., 2019). Em contexto patológico, esta interação leva a uma desregulação do sistema imunitário, resultando numa perda de tolerância do “eu” e numa resposta autoimune que desencadeia o aparecimento ou a recidiva do LES (Pan et al., 2019). Embora tenham sido identificados vários genes de suscetibilidade, os fatores ambientais, em particular aqueles observáveis, como as características regionais, exigem maior investigação (Pan et al., 2019). Atualmente, a modificação dos fatores ambientais é considerada uma abordagem mais viável e relevante do que a terapia genética (Pan et al., 2019).

Nas secções seguintes apresento de forma breve os principais fatores e o seu papel potencial na evolução da LES.

2.2.1. Fatores Genéticos

Considera-se que a componente genética, nomeadamente a origem étnica, bem como a relação entre uma predisposição genética e certos elementos associados ao estilo de vida e ao ambiente, influenciam a etiologia do LES (Saccucci et al., 2018; Boodhoo et al., 2016; McDaniel et al., 2023).

No seio de uma população, os fatores ambientais, tais como os UV, a temperatura ou a latitude, podem provocar consequências variadas nos loci polimórficos consoante os grupos étnicos (Pan et al., 2019). Estes elementos podem influenciar o papel destes loci polimórficos, alterando a distribuição das frequências alélicas (Pan et al., 2019).

Raras mutações em genes específicos, normalmente envolvidos na reparação do ADN, na apoptose, na eliminação de autoantígenos, no reconhecimento de ácidos nucleicos, na síntese de interferão tipo 1 e nos primeiros componentes do complemento, podem originar formas particulares denominadas “lúpus monogénico” e “interferonopatias” (Fava & Petri, 2018).

Certos polimorfismos (SNP) em genes específicos foram associados à suscetibilidade ao LES e às suas manifestações, sendo influenciados por fatores ambientais:

- O SNP rs1042522 no gene p53 está relacionado com a temperatura mínima no inverno, a latitude e a radiação solar descendente no verão, e está associado à artrite reumatoide e ao LES (Pan et al., 2019).
- O SNP rs1042522 do gene TP53 está correlacionado com a latitude, a temperatura mínima invernal e a radiação de onda curta no verão, e está associado ao eritema discóide (Pan et al., 2019).
- O SNP 309 do gene MDM2 (rs2279744) está associado às mesmas condições climáticas e exacerba o desenvolvimento do LES e da nefrite lúpica num modelo murino de lúpus (Pan et al., 2019).
- O SNP rs2313132 do gene PCDH18 está relacionado com a exposição aos UV durante o verão e à predisposição genética ao LES (Pan et al., 2019).
- O SNP rs2187668 do gene HLA-DQA1 está associado à humidade e à predisposição genética ao LES (Pan et al., 2019).
- O SNP rs10484554 do gene HLA-C está correlacionado com a taxa de precipitação no verão e está ligado à leucopénia, à alopecia e à febre (Pan et al., 2019).
- O SNP rs5743810 do gene TLR6 está associado aos UV durante o inverno e está ligado à pericardite, às úlceras orais e à sensibilidade à luz (Pan et al., 2019).
- O SNP rs11868112 do gene RPTOR está correlacionado com a latitude e a temperatura no inverno, e está associado à suscetibilidade as doenças autoimunes (Pan et al., 2019).

2.2.2. Fatores ambientais

Os fatores ambientais podem provocar lesões no ADN e, assim, influenciar a predisposição genética (Saccucci et al., 2018; Boodhoo et al., 2016).

Além disso, podem colaborar para induzir modificações epigenéticas (tais como a hipometilação do ADN) que podem levar a uma desregulação do sistema imunitário e a perda de tolerância (Pan et al., 2019).

Alguns destes fatores podem igualmente atuar em vários processos celulares importantes, tais como a inflamação, a apoptose e a autofagia nos queratinócitos, os quais podem contribuir para o aparecimento dos sintomas do LES (Pan et al., 2019).

Diversos fatores ambientais têm sido associados à etiologia do LES. Passo a descrevê-los de forma sucinta a seguir.

- **Radiação Ultravioleta (UV)**

Os UV representam o principal fator ambiental desencadeador do LES e têm sido associados à atividade e à frequência da doença (Du et al., 2023; Pan et al., 2019). A exposição aos UV pode provocar uma acumulação de células apoptóticas, consideradas como uma fonte importante de autoantígenos no LES (Du et al., 2023). Para as pessoas com suscetibilidade genética, isso pode levar à degradação dos queratinócitos e a alterações da mucosa oral, favorecendo assim o aparecimento de úlceras orais (Du et al., 2023). Os climas tropicais, com maior exposição solar, estão associados a um maior risco acrescido de desenvolvimento de úlceras orais (Du et al., 2023).

Além disso, parece que os diferentes tipos de UV (UVA, UVB ou UVC) têm efeitos distintos (Pan et al., 2019). Enquanto os UVB provocam eritemas, os UVA também o conseguem, mas exigem muito mais energia (Pan et al., 2019). E ainda de notar que o impacto dos UVA continua a ser alvo de debate, havendo estudos que sugerem que pequenas doses poderiam ter efeitos positivos (Pan et al., 2019).

- **Fatores climáticos e distribuição geográfica das populações**

Embora existam relativamente poucos dados disponíveis e a ideia continue a ser debatida, sugere-se que as condições climáticas podem representar fatores de risco para o aparecimento do LES (Pan et al., 2019). A atividade e a incidência do LES parecem, de facto, estar relacionadas com a temperatura, a pressão atmosférica, a humidade média, a velocidade do vento e as precipitações (Du et al., 2023; Pan et al., 2019).

Ligada a estes elementos climáticos, a distribuição geográfica das populações parece também ser um fator importante (Pan et al., 2019). Investigações na China demonstraram que viver no sul do país está correlacionado com um aumento da prevalência da doença nessa população (Pan et al., 2019). Em particular, a prevalência da nefrite lúpica aumenta consideravelmente com a diminuição da latitude (Pan et al., 2019). De forma interessante, foram também descritas diferenças regionais na frequência dos sintomas orais (Du et al., 2023). Em particular, as populações que vivem em zonas de clima tropical, com elevada exposição solar, apresentam maior risco de úlceras orais (Du et al., 2023).

- **Agentes infecciosos**

Vários estudos sugerem que certos agentes infecciosos são potenciais desencadeadores do LES (Saccucci et al., 2018; Boodhoo et al., 2016; Pan et al., 2019). Por exemplo, o vírus de Epstein-Barr (EBV) está particularmente associado ao LES e às suas manifestações orais (Saeed et al., 2022; Buonavoglia et al., 2021). Embora seja difícil determinar se o EBV é responsável pelo LES ou se o LES provoca a reativação do EBV, existe uma associação notável entre as duas patologias (Buonavoglia et al., 2021). Contudo, uma melhor compreensão da implicação do EBV na patogénese do LES exige uma investigação mais aprofundada (Buonavoglia et al., 2021).

- **Medicamentos e drogas**

Vários estudos sugerem que certos medicamentos podem desencadear lesões.

Além disso, a exposição medicamentosa pode igualmente induzir o lúpus eritematoso de origem medicamentosa ou exacerbar a doença (Saccucci et al., 2018).

- **Tabagismo**

O tabagismo foi descrito como um fator ambiental que pode influenciar a doença (Saeed et al., 2022). A cessação é aconselhada para controlar os sintomas do lúpus cutâneo (Saeed et al., 2022). O tabagismo reduz a eficácia de tratamentos como a cloroquina, ao afetar o sistema enzimático do citocromo P450, responsável pela metabolização deste medicamento (Saeed et al., 2022). Além disso, o tabagismo está frequentemente associado a outros fatores de risco que impactam a eficácia do tratamento (Saeed et al., 2022).

- **Estatuto socioeconómico**

O estatuto socioeconómico constitui um fator ambiental que interage com a suscetibilidade genética (Boodhoo et al., 2016). Elementos socioeconómicos, tais como o acesso aos cuidados de saúde e a adesão ao tratamento, podem impactar determinados grupos étnicos e desempenhar um papel na evolução da doença (Du et al., 2023).

- **Outros fatores**

Alguns estudos também propuseram que fatores ambientais, como o stress e certas hormonas podem influenciar o aparecimento dos sintomas da doença (Crincoli et al., 2020; Saccucci et al., 2018; Boodhoo et al., 2016). Foi demonstrada, de facto, uma atividade hormonal estrogénica aumentada e androgénica reduzida em doentes com LES (Crincoli et al., 2020; Saccucci et al., 2018; Boodhoo et al., 2016).

Em resumo, a evolução do LES constitui um processo complexo no qual uma predisposição genética interage com diversos fatores ambientais, conduzindo, em todos os casos, a uma alteração da tolerância imunitária e à autoimunidade. A multiplicidade de

fatores envolvidos explica certamente a variabilidade da doença. Assim, um melhor conhecimento destas interações, sobretudo a nível molecular e de acordo com as características geográficas, é crucial para melhorar a prevenção, o diagnóstico precoce e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas precisas e potencialmente adaptáveis (Pan et al., 2019).

3. Manifestações clínicas gerais do Lúpus Eritematoso Sistémico

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) caracteriza-se pela sua capacidade de afetar praticamente todos os órgãos e sistemas do corpo (Jin et al., 2023). A apresentação clínica varia consideravelmente de um doente para outro e ao longo da evolução da doença, tornando cada caso potencialmente único.

3.1. Manifestações específicas por sistema de órgãos

3.1.1. Manifestações constitucionais

As manifestações constitucionais referem-se a manifestações gerais que afetam o estado geral do organismo, sem se limitarem a um órgão ou sistema específico (AlOmair et al., 2023; Vaillant et al., 2023). Entre eles, a fadiga, a febre, a perda de peso, o mal-estar geral ou ainda a anorexia figuram entre os mais frequentes (AlOmair et al., 2023).

Num estudo conduzido por A. Angel sobre o LES, mais de 90% dos pacientes apresentavam estas manifestações, que frequentemente surgiam como as primeiras manifestações da doença (Vaillant et al., 2023).

No entanto, a prevalência varia conforme os estudos. Por exemplo, uma investigação realizada na Índia por M. Rachita revelou que 62,5% dos pacientes apresentavam manifestações constitucionais (Mathur et al., 2022).

Noutro estudo, M. Al Omair relata que todos os pacientes observados apresentavam estas manifestações, com predominância da fadiga (64,8%), seguida de febre (18,6%) e das alterações de peso (16,6%) (AlOmair et al., 2023).

Estes dados confirmam que os sintomas constitucionais, embora por vezes inespecíficos, constituem um sinal de alerta frequente e importante no diagnóstico do lúpus.

3.1.2. Lesões cutâneas e das mucosas

As lesões cutâneas e das mucosas estão entre as manifestações mais evidentes e comuns do LES (Stull et al., 2022). A maioria dos pacientes com LES apresenta lesões cutâneas em algum momento da sua doença (Stull et al., 2022).

As lesões cutâneas são categorizadas em formas específicas do LES, como o lúpus cutâneo agudo (LECA), subagudo (LECS) e crônico (LECC, incluindo lúpus eritematoso discoide: LED), mas também em formas não específicas do LES (Stull et al., 2022; Jin et al., 2023).

As manifestações específicas frequentes incluem a erupção malar e a fotossensibilidade, bem como lúpus discoide (AlOmair et al., 2023; Jin et al., 2023). Existem ainda outras formas particulares, como o lúpus profundo (LEP) e o lúpus Chilblain (CHLE) (Jin et al., 2023).

As manifestações não específicas ocorrem mais frequentemente em doentes com doença sistêmica ativa e incluem a vasculite cutânea e a alopecia (AlOmair et al., 2023; Stull et al., 2022).

As úlceras orais ou nasais constituem igualmente manifestações comuns (AlOmair et al., 2023). A frequência das manifestações orais varia conforme os estudos (Saeed et al., 2022). As úlceras orais representam a forma mais comum de atingimento oral em vários grupos de pacientes, situando-se frequentemente nos lábios, na mucosa oral e no palato duro (García-Ríos et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021). Outras manifestações orais observadas incluem erosões, hiperqueratose, pigmentação oral, xerostomia (hiposalivação), gengivite, doença periodontal, cáries dentárias e candidíase oral (García-Ríos et al., 2022; Hammoudeh et al., 2018; Stefanski et al., 2017). As manifestações orais podem representar os primeiros indicadores da doença (Rezvaninejad et al., 2021).

3.1.3. Manifestações músculo-esqueléticas

A artrite é uma manifestação muito frequente e também são relatadas artralguas (AlOmair et al., 2023). No estudo de M. Al Omair, 57% dos pacientes apresentavam artrite/artralgia (AlOmair et al., 2023). Além disso, em pacientes com LEC que evolui para LES, o atingimento sistêmico pode ser ligeiro e principalmente músculo-esquelético (Saeed et al., 2022; Stull et al., 2022; Jin et al., 2023).

3.1.4. Manifestações renais

A nefrite lúpica (NL) constitui uma complicação grave presente em uma percentagem notável de doentes, com prevalência entre 31,4% e 58,7% consoante os estudos (AlOmair et al., 2023). São mencionadas diversas categorias histológicas (I a V), sendo a classe IV a mais frequentemente observada (AlOmair et al., 2023). O atingimento renal está associado à deteção de anticorpos anti-ADN de dupla cadeia (anti-ADNdb) (Mathur et al., 2022).

3.1.5. Manifestações hematológicas

A anemia, a leucopenia e a trombocitopenia são anomalias comuns no LES (AlOmair et al., 2023). Num estudo, as incidências de anemia, leucopenia e trombocitopenia foram respetivamente de 60%, 37% e 15%7 (AlOmair et al., 2023). O anti-RO/SSA está associado a sintomas hematológicas (Mathur et al., 2022).

3.1.6. Manifestações neuropsiquiátricos

Os atingimentos neuropsiquiátricos afetam uma proporção significativa de pacientes, estimada entre 28,7% e 35,6% (AlOmair et al., 2023). As manifestações incluem crises

epiléticas, depressão, AVC e cerebrite (AlOmair et al., 2023). Um atingimento dos nervos cranianos, como a dormência facial ou alteração do paladar, foi reportado como a primeira manifestação do LES num caso (Saeed et al., 2022). Estas lesões podem estar associadas aos anticorpos antiproteínas ribossômicas P (anti-P) (Mathur et al., 2022). Estes anticorpos têm como alvo três fosfoproteínas ribossômicas chamadas POP1 e P2 e servem como biomarcadores específicos do LES, em particular dos atingimentos neuropsiquiátricos associados a esta doença (Yalaoui et al., 2002).

3.1.7. Manifestações cardio-pulmonares

Os atingimentos cardio-pulmonares incluem a serosite (como pleurisia e pericardite), presente em 7 a 27% conforme os estudos, a hipertensão pulmonar, a hemorragia alveolar, a miocardite e o fenômeno de Raynaud (AlOmair et al., 2023; Boodhoo et al., 2016; Vaillant et al., 2023). O anti-RO/SSA está associado à serosite (Mathur et al., 2022).

3.1.8. Doença tromboembólica

Incidentes tromboembólicos, tanto venosos como arteriais, podem ocorrer (AlOmair et al., 2023). Estão associados à síndrome antifosfolípido e a certos tipos de autoanticorpos como o anti-ADNdb, o anticoagulante lúpico e a anticardiolipinas (AlOmair et al., 2023; Mathur et al., 2022).

3.1.9. Outras manifestações

A literatura refere ainda atingimentos gastrointestinais (3,7%), hipertrofia dos gânglios linfáticos (9,3%), hepatoesplenomegalia (4 a 7,6%) e complicações durante a gravidez (11,1%) (AlOmair et al., 2023).

3.2. Prevalência e gravidade segundo características demográficas

O LES apresenta variações de prevalência e gravidade em função de determinadas características demográficas apresentadas de seguida (Boodhoo et al., 2016).

3.2.1. Género

O LES afeta sobretudo mulheres, principalmente em idade fértil (Boodhoo et al., 2016). A relação mulheres-homens é elevada, variando entre 9,3:1 e 20,5:1 em diferentes estudos (Saeed et al., 2022; Boodhoo et al., 2016). O rácio é menos elevado antes da puberdade e diminui após a menopausa (Boodhoo et al., 2016). Variantes ligadas ao sexo também se constataam nos sinais clínicos (Boodhoo et al., 2016).

As mulheres apresentam significativamente mais frequentemente alopecia, fotossensibilidade, úlceras orais, artrite, erupção malar, níveis elevados de anticoagulante lúpico e níveis baixos do componente 3 do complemento, proteína essencial e abundante do sistema imunitário humano, mais conhecida como C3 (Boodhoo et al., 2016).

Os homens apresentam principalmente atingimento renal, serosite/pleurisia, trombocitopenia e níveis elevados de anti-ADNdb (Boodhoo et al., 2016). O lúpus discoide é observado mais frequentemente nos homens, ainda que a diferença nem sempre seja estaticamente significativa (Boodhoo et al., 2016). Os sinais neurológicos e o fenómeno de Raynaud parecem idênticos em ambos os sexos (Boodhoo et al., 2016). Embora menos frequente nos homens, a doença é muitas vezes percecionada como podendo ser mais grave nos pacientes masculinos (Boodhoo et al., 2016).

Varias explicações são avançadas para esta prevalência feminina, nomeadamente fatores genéticos (variantes no cromossoma X, como IRAK1, MECP2, TLR7; o número de cromossomas X; homens portadores da síndrome de Klinefelter (47,XXY) apresentam risco comparável ao das mulheres 46,XX) e hormonais (a testosterona sendo imunossupressora, o estrogénio estimulando a resposta imunitária, com níveis elevados de estrogénio potencialmente associados a exacerbações via estimulação de citocinas Th2, anticorpos e autoantigénios) (Boodhoo et al., 2016). Variações na exposição ambiental em função do sexo podem igualmente influenciar (Boodhoo et al., 2016).

3.2.2. Idade

A idade média de início da doença situa-se geralmente em torno da terceira década (28,6 +/- 10 anos num estudo saudita e 42,9 +/- 6,1 anos num estudo iraniano) (Hammoudeh et al., 2018; AlOmair et al., 2023; Rezvaninejad et al., 2021; Jin et al., 2023). A idade parece influenciar a prevalência de certas manifestações, como a das úlceras orais e das lesões brancas queratóticas, mais elevada em pacientes com mais de 45 anos (Pan et al., 2019). A hipossalivação está também significativamente associada a uma idade mais avançada (García-Ríos et al., 2022).

Por outro lado, manifestações específicas como úlceras orais, erupção malar e artrite podem ser mais frequentes no lúpus de início juvenil em comparação com o lúpus de início tardio (adulto). Ao contrário, a síndrome de Sjogren é mais comum nas formas de início adulto do que juvenil (García-Ríos et al., 2022).

3.2.3. Origem étnica e geográfica

A incidência e a prevalência do LES variam conforme as populações e regiões (Aurlene et al., 2020; Saeed et al., 2022; Boodhoo et al., 2016). Observam-se diferenças na prevalência de determinadas manifestações. Por exemplo, o atingimento renal é mais frequente em pessoas de ascendência africana e hispânica em comparação com os europeus (AlOmair et al., 2023). Uma prevalência elevada de atingimentos renais também foi relatada em pacientes chineses (AlOmair et al., 2023).

As manifestações cutâneas variam igualmente: a fotossensibilidade e a erupção malar são mais frequentes em pacientes europeus, enquanto o lúpus discoide é mais comum em pacientes africanos (AlOmair et al., 2023). A prevalência das manifestações orais também varia entre países e regiões (Saeed et al., 2022). Estas variações sugerem a implicação de fatores genéticos, geográficos e ambientais no desenvolvimento do LES, como mencionado anteriormente (Saeed et al., 2022; Boodhoo et al., 2016).

CAPÍTULO II: Tipologia das manifestações orais do Lúpus eritematoso sistémico (LES)

1. Apresentação clínica oral

1.1. Ulcerações orais

A ulceração define-se como um processo lesional que conduz à perda de substância profunda, envolvendo uma parte ou a totalidade do conjuntivo, resultando em alterações tecidulares clinicamente visíveis (García-Ríos et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021).

Diversos estudos identificaram as ulcerações como a manifestação oral mais frequente do LES, figurando entre os seus primeiros sinais clínicos (García-Ríos et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021). Em particular, o estudo de Crincoli et al. estabeleceu uma associação precisa e significativa entre a presença destas ulcerações orais e o LES (García-Ríos et al., 2022).

Existem diferentes tipos de ulcerações orais, cujas características clínicas e localização variam conforme sejam específicas ou não do LES (Rodsaward et al., 2017):

As características clínicas das ulcerações e a sua localização variam consoante sejam ou não específicas do LES:

- As úlceras eritematosas palatinas, específicas do LES, são indolores, únicas ou múltiplas, e localizam-se geralmente na mucosa mastigatória, sobretudo no palato duro (Rodsaward et al., 2017).
- O lúpus eritematoso discoide oral, também específico do LES, caracteriza-se pela formação de placas atróficas com estrias queratóticas brancas irradiantes e telangiectasias dolorosas, geralmente localizadas na mucosa de revestimento (mucosa bucal, palato mole, face ventral da língua, pavimento da boca) (Rodsaward et al., 2017).

- As úlceras aftosas, não específica do LES, são dolorosas, de cor branca a amarela com halo eritematoso, e localizam-se na mucosa de revestimento (Rodsaward et al., 2017).

As úlceras são muito variáveis em tamanho e podem, por vezes, apresentar o sinal de Nikolsky no exame clínico, que manifesta pelo descolamento do epitélio sob o efeito de uma ligeira pressão (Saccucci et al., 2018).

Como referido acima, as zonas atingidas por estas ulcerações são bastante variáveis, mas alguma parecem ser mais frequentemente afetadas:

- O palato duro foi descrito em vários estudos como o local mais frequentemente atingido (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022).
- A mucosa bucal é também uma localização comum, sobretudo nas formas discoides (Rezvaninejad et al., 2021; Rodsaward et al., 2017).
- A língua foi igualmente mencionada como uma zona regularmente afetada, embora a prevalência varie consoante os estudos. Enquanto um estudo egípcio recente refere que a língua estaria afetada em 25,7% dos casos, outro estudo mais antigo relata uma frequência baixa, atingido apenas quatro doentes em 76 (5,3% dos casos) (Saeed et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021; Rodsaward et al., 2017).

Para além das úlceras, alguns estudos também relataram outras manifestações semelhantes, como a presença de vesículas ou bolhas na cavidade oral, que podem romper-se rapidamente, deixando erosões dolorosas acompanhadas de sensação de queimadura (Saccucci et al., 2018).

Em conclusão, as ulcerações orais constituem manifestações principais e frequentes do LES. Podem ser indolores ou dolorosas, específicas ou não do LES, e apresentam-se clinicamente sob diferentes formas. Localizam-se no palato, na mucosa bucal e, por vezes, na língua. A sua deteção é essencial, pois podem constituir um indício para o diagnóstico precoce da doença e contribuir para uma abordagem terapêutica adequada.



Figura 5. Úlcera aftosa na mucosa oral. Retirada de Laranjeira, N. (2015)

1.2. Queilites

Estudos revelaram também uma associação estaticamente significativa entre o LES e as queilites, definidas como uma inflamação dos lábios que se manifesta sob a forma de gretas (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Consoante os casos, a prevalência de aparecimento de queilites em doentes com LES varia entre 2,4% e 6% (Hammoudeh et al., 2018; Du et al., 2023). Além disso, são frequentemente observadas em doentes com lúpus eritematoso de início juvenil (LEJ) (Rodsaward et al., 2017).

O aspeto clínico típico da queilite lúpica apresenta-se sob a forma de lesões pequenas ou difusas, eritematosas (vermelhas) e edematosas (inchadas), que podem evoluir para erosões dolorosas ou crostas (Crincoli et al., 2020; Rodsaward et al., 2017). A queilite é muitas vezes observada no lábio inferior, mais precisamente no vermelhão do lábio inferior. Tal poderá dever-se ao facto de este estar mais exposto do que o lábio superior à luz solar e aos UV que, como referido anteriormente, fazem parte dos fatores responsáveis

pelas exacerbações do lúpus (Crincoli et al., 2020; Saeed et al., 2022; Rodsaward et al., 2017).

Importa referir que a queilite lúpica erosiva extensa envolvendo ambos os lábios pode também ser observada durante uma fase de atividade intensa da doença (Rodsaward et al., 2017). A hipossalivação, desenvolvida no paragrafo 1.4, poderá constituir um fator predisponente para a ocorrência de queilite esfoliativa ou angular em doentes com LES (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Um estudo demonstrou, de facto, uma associação estatisticamente significativa entre a hipossalivação e a queilite (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).

As queilites, e nomeadamente as dores que provocam, podem estar na origem de alterações do conforto, da nutrição e da higiene oral (Saeed et al., 2022). Podem, de facto, levar a uma diminuição da frequência da escovagem dos dentes e, assim, contribuir para o aparecimento de problemas orais e dentários (Crincoli et al., 2020; AlOmar et al., 2023).

Em resumo, a queilite manifesta-se como uma inflamação dos lábios, frequentemente ao nível do lábio inferior, com um aspeto e sintomas diversos que variam entre vermelhidão, tumefação e úlceras dolorosas, consoante os indivíduos.

Apesar da sua baixa prevalência em comparação com as úlceras orais, a queilite não deve ser negligenciada nas manifestações orais do lúpus, sobretudo porque pode refletir outros problemas orais, nomeadamente a hipossalivação.



Figura 6. Queilite angular em ambas as comissuras labiais.
Retirada de Laranjeira, N. (2015)

1.3. Lesões eritematosas

As lesões eritematosas fazem parte das manifestações orais frequentes do lúpus eritematoso sistémico (LES).

Apresentam-se sob a forma de máculas, placas ou manchas, mais frequentemente localizadas no palato duro, mas também observadas no palato mole, nas gengivas, na língua, na mucosa jugal e nos lábios (Crincoli et al., 2020; Saeed et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021).

Uma placa designa uma lesão eritematosa ligeiramente elevada, enquanto uma lesão eritematosa plana com menos de 10mm de diâmetro é denominada mácula, e aquela que excede os 10mm é designada mancha.

Clinicamente, estas lesões podem manifestar-se como:

- Placas vermelhas, variando de indolores a erosivas e dolorosas (11,4% dos casos) (Saeed et al., 2022).
- Máculas, vermelhas e indolores, frequentemente observadas no palato duro ou na gengiva (6,7% dos casos) (Saeed et al., 2022).
- Manchas eritematosas arredondadas, indolores, por vezes hemorrágicas à palpação (35,2%) (Saeed et al., 2022).
- Manchas escamosas, com descamação superficial (16,2%) (Saeed et al., 2022).
- Eritemas lineares, nomeadamente na gengiva e no palato (6,7%) (Saeed et al., 2022).
- Lesões mistas vermelhas e brancas, presentes em cerca de um terço dos doentes em alguns estudos (Rezvaninejad et al., 2021), por vezes associadas a estrias semelhantes ao líquen plano oral (Rodsaward et al., 2017).

Algumas formas são particularmente características, como:

- Placas em favo de mel, bem delimitadas, eritematosas, com uma rede hiperqueratósica reticulada, observadas exclusivamente no palato em doentes com LES, o que lhes confere um potencial valor diagnóstico (Saeed et al., 2022; Rodsaward et al., 2017).

- Placas discoides do LES oral, com eritema central rodeado de estrias brancas queratóticas irradiantes e, por vezes, telangiectasias dolorosas, que podem imitar um líquen plano oral, exigindo confirmação histopatológica (Rodsaward et al., 2017).

Estas lesões, por vezes assintomáticas, podem tornar-se dolorosas em caso de erosão ou de telangiectasias (Saeed et al., 2022; Rodsaward et al., 2017). São frequentemente correlacionadas com a atividade da doença: mácula vermelhas no palato mole ou lesões eritematosas hemorrágicas no palato duro podem constituir sinais precoces, até inaugurais, do LES ativo (Crincoli et al., 2020; Buonavoglia et al., 2021; Rodsaward et al., 2017).

Por fim, embora não estejam diretamente associadas a um risco acrescido de cáries ou de candidíase, como as úlceras ou a hipossalivação, a sua presença testemunha uma alteração da integridade da mucosa, que pode favorecer uma maior vulnerabilidade oral num contexto de doença sistémica.

Em resumo, as lesões eritematosas no lúpus oral constituem um conjunto heterogéneo de lesões vermelhas, variando entre máculas discretas e placas erosivas sintomáticas. A sua localização, morfologia e evolução clínica representam elementos-chave para o diagnóstico e o acompanhamento da atividade do LES. Algumas formas, como as placas em favo de mel, podem ter um valor diagnóstico específico.

1.4. Xerostomia

Outra manifestação oral frequente em doentes com LES é a hipossalivação, definida como uma diminuição do fluxo salivar que conduz a uma sensação de boca seca ou xerostomia (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).

De facto, vários estudos demonstram que 75%-79% dos doentes com LES sofriam de hipossalivação (Leite et al., 2015). Foi ainda sugerido que o aparecimento deste sintoma nos doentes poderá depender da atividade da doença, mas também da idade (Leite et al.,

2015; Crincoli et al., 2020). Isto é coerente com outros dados que correlacionam a redução da secreção salivar com a idade e com o LES (García-Ríos et al., 2022).

Esta diminuição do fluxo salivar expõe os doentes com LES a um risco acrescido de desenvolver certas afeções orais, tais como (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020):

- Cáries dentárias (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Gengivite e doenças periodontais (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Infeções fúngicas, sobretudo por *Candida* (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Queilite angular ou esfoliativa (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Glossite, caracterizada por uma língua hiperémica (vermelha) e lisa devido à perda das papilas (Crincoli et al., 2020).
- Língua fissurada: condição anatómica da superfície lingual, geralmente assintomática, caracterizada por sulcos de tamanhos e profundidades variáveis na sua face dorsal (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Ulceras orais (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).
- Sialadenite linfocitária, corresponde a uma infeção bacteriana das glândulas salivares (Crincoli et al., 2020). Importa que, embora esta afeção seja frequentemente considerada ligada à síndrome de Sjögren secundária (ver parágrafo II.3.2), não se exclui que possa representar uma manifestação específica do LES (sialadenite lúpica), devido à sua natureza multissistémica (Crincoli et al., 2020; Leite et al., 2015).

Além disso, outros distúrbios associados à hipossalivação em doentes com LES foram igualmente relatados, tais como disfagia (dificuldade em engolir), disgeusia (alteração do paladar) ou glossodinia (sensação de queimadura na língua) (ver parágrafo II.1.5) (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).

Assim, a hipossalivação é uma complicação oral frequente do LES, suscetível de afetar gravemente a saúde oral e dentária (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).

1.5. Glossodinia

A glossodinia, definida como uma sensação de ardor na língua sem lesão aparente, foi descrita como outra manifestação oral frequente do LES (García-Ríos et al., 2022). Um estudo realizado por Crincoli et al., estabeleceu, de facto, uma associação estaticamente significativa entre glossodinia e LES (García-Ríos et al., 2022). Além disso, um estudo egípcio observou uma sensação de ardor em 22,9% dos doentes com LES que apresentavam também lesões orais visíveis, sugerindo que a glossodinia pode igualmente enquadrar-se num quadro clínico mais alargado (Saeed et al., 2022).

Importa salientar que a glossodinia constitui uma forma de SBA, que designa, de forma geral, sensações de ardor na cavidade oral (García-Ríos et al., 2022). Se a relação LES-glossodinia parece clara, a literatura apresenta dados contrastantes quanto a relação estomatodínia-LES (García-Ríos et al., 2022). Com efeito, num estudo diferente, a prevalência da estomatodínia não foi encontrada como significativamente aumentada em doentes com LES comparados com indivíduos controlo (7,3% vs 5,5%) (Crincoli et al., 2020). A heterogeneidade em torno das definições dos sintomas e do método de estudo pode explicar as diferenças de resultados obtidos.

De forma mais geral, a glossodinia pode ser explicada por outros sintomas frequentemente presentes nos casos de LES, como, por exemplo, a xerostomia (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Um estudo relatou, que a hipossalivação está associada a um risco elevado de glossodinia em doentes com LES (García-Ríos et al., 2022). Além disso, a xerostomia foi implicada em várias manifestações secundárias, tais como dificuldades de fala, sabor metálico e inflamação das mucosas orais (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017). Parece ser, nomeadamente, uma das causas do aparecimento de glossite, que também pode contribuir para a sensação de ardor (Crincoli et al., 2020).

Em resumo, a glossodinia constitui um sintoma oral do LES que pode ser isolado ou associado a outras alterações orais, como a xerostomia. No entanto, os estudos que forneceram descrições clínicas precisas da glossodinia no contexto do LES são relativamente raros.

1.6. Candidíase oral

A candidíase oral, causada pelo fungo *Candida albicans*, constitui uma das principais infeções fúngicas oportunistas e foi descrita como outra manifestação oral importante do LES (Saeed et al., 2022).

O diagnóstico desta patologia baseia-se geralmente na presença de placas esbranquiçadas com aspeto de coalhada, localizadas na língua ou noutras superfícies da mucosa oral (Saeed et al., 2022). Estas lesões pseudomembranosas típicas apresentam-se como depósitos cremosos esbranquiçados que podem ser removidos por fricção (Saeed et al., 2022).

Segundo os estudos, foram reportados valores variáveis relativamente à prevalência desta patologia em doentes com LES. No âmbito de uma meta-análise que reuniu cinco estudos, a prevalência da candidíase oral foi inicialmente estimada em 9% (Du et al., 2023). No entanto, após exclusão dos dados de um estudo com grande heterogeneidade, a prevalência foi finalmente estimada em 3% (Du et al., 2023).

Uma segunda análise realizada no Qatar relatou uma prevalência relativamente baixa de 2,4% em 42 doentes com LES (Hammoudeh et al., 2018). Importa referir que este estudo incluía também outras manifestações orais do LES, cujas prevalências variaram entre 2,4% a 88,1% (Hammoudeh et al., 2018).

Porém, uma terceira análise relatou uma prevalência de candidíase oral muito mais elevada, estimada em 41% dos doentes com LES e em 74,3% das lesões infetadas diagnosticadas (Saeed et al., 2022). Contudo, estes dados basearam-se apenas em critérios clínicos (aspeto visual das lesões) sem confirmação microbiológica, o que pode introduzir viés nos resultados obtidos (Saeed et al., 2022).

De forma mais geral, a candidíase oral foi descrita como sendo muito frequente no contexto da síndrome de Sjögren (SS) (ver parágrafo II.3.2), caracterizada por um ressecamento generalizado das mucosas, incluindo a oral (Stefanski et al., 2017). Segundo um estudo, as infeções orais causadas por *Candida albicans* são cerca de dez vezes mais frequentes em doentes com SS, em comparação com a população geral (Stefanski et al., 2017). De forma interessante, esta síndrome foi associada ao LES sob a forma de síndrome de Sjögren secundária (SSS) (Cricoli et al., 2020; Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017). Além disso, de acordo com outro estudo, o número de

levaduras *Candida albicans* presentes na cavidade oral de doentes com LES é mais elevado do que em indivíduos saudáveis (Graves et al., 2018).

Para além da SS, muitos outros fatores foram associados ao risco aumentado de candidíase oral em doentes com lúpus:

- Corticosteroides, frequentemente utilizados no tratamento do LES, representam um fator de risco não só para a candidíase oral, mas também para outras infeções (Hammoudeh et al., 2018).
- Hipossalivação (ou xerostomia), frequentemente encontrada em doentes com LES, foi descrita como fator de risco para o aparecimento de candidíase oral (García-Ríos et al., 2022). De facto, a hipossalivação favorece o desenvolvimento das espécies de *Candida* devido à falta de lisozima e imunoglobulinas, predispondo, assim, a infeções fúngicas (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020; Saeed et al., 2022; Saccucci et al., 2018). Num estudo japonês, todos os doentes com xerostomia apresentaram candidíase oral atrófica, com uma prevalência significativamente superior à dos nos controlos (Saeed et al., 2022). Assim, a xerostomia observada em alguns doentes com LES favoreceria as infeções, incluindo a candidíase (Saeed et al., 2022).
De forma interessante, um estudo demonstrou que 67,9% dos doentes com LES estavam colonizados por *Candida* e a ligação com uma redução do fluxo salivar foi claramente estabelecida (Saeed et al., 2022).
- Estado imunitário alterado dos doentes com LES torna mais comuns as infeções oportunistas, em particular as infeções por *Candida* (Saeed et al., 2022).
- Elevada atividade do LES aumenta o risco e gravidade de uma infeção por *Candida*, devido ao seu carácter potencialmente invasivo (Saeed et al., 2022).
- Tabagismo é outro fator de risco, pela sua capacidade de favorecer a proliferação de *Candida albicans* na boca, aumentando o seu potencial infeccioso (Saeed et al., 2022).

- Finalmente, foi referido que a origem étnica, nomeadamente afro-americana, poderia constituir um fator de risco para o aparecimento de candidíase oral (Saeed et al., 2022).

Atualmente, o tratamento da candidíase oral baseia-se principalmente na utilização de agentes antifúngicos tópicos ou sistémicos (como a nistatina), logo que uma infeção seja suspeita (Rodsaward et al., 2017). Além disso, a manutenção de uma higiene oral rigorosa permanece essencial para prevenir sobreinfeções (Saeed et al., 2022; Rodsaward et al., 2017).

Em resumo, a candidíase oral constitui uma infeção fúngica oportunista relativamente frequente em doentes com LES. A sua prevalência varia, segundo os critérios, entre os 3% e os 9% nos estudos mais rigorosos. Vários fatores de risco foram identificados, entre os quais o uso de corticosteroides, a hipossalivação (frequentemente ligada à síndrome de Sjögren secundária), a imunossupressão e a atividade da doença. Este facto sublinha, assim, a necessidade de avaliar sistematicamente a esfera oral dos doentes com LES e a importância de uma abordagem terapêutica adequada, assente na associação entre tratamento antifúngico e higiene oral direcionada.

1.7. Petéquias

As petéquias definem-se como pequenas manchas vermelhas ou arroxeadas que surgem na pele ou nas mucosas, incluindo na boca, em consequência de infiltração de sangue (Du et al., 2023). Podem aparecer em doentes com LES (Du et al., 2023). Numa análise de quatro estudos, a prevalência de petéquias foi de 8% em 298 doentes com LES estudados (Du et al., 2023). Isto sublinha, mais uma vez, a importância de um exame oral regular na abordagem global dos doentes com LES (Du et al., 2023).

1.8. Língua fissurada

Outra manifestação oral frequentemente observada em doentes com LES é a língua fissurada, caracterizada pela presença de sulcos na sua face dorsal, de dimensões e profundidades variáveis, geralmente assintomáticos (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020).

Um estudo comparativo conduzido por Crincoli et al. evidenciou a presença de línguas fissuradas especificamente no grupo de doentes com LES (7 em 55 doentes; prevalência de 12,7%), enquanto nenhuma foi observada no grupo controlo de 55 participantes (Crincoli et al., 2020).

No mesmo estudo, a hipossalivação foi sugerida como possível causa do aparecimento de línguas fissuradas em doentes com LES (Crincoli et al., 2020).

1.9. Pigmentação oral

A pigmentação anormal da mucosa oral constitui outra possível manifestação oral em doentes com LES (García-Ríos et al., 2022; Chi et al., 2010). Em alguns estudos, figura entre as manifestações mais frequentemente observadas, a seguir às ulcerações e erosões (García-Ríos et al., 2022).

Um estudo relatou a presença de máculas pigmentadas (lesões planas, frequentemente coloridas) em 6,7% dos casos de manifestações orais (Saeed et al., 2022).

Estas pigmentações podem assumir diferentes aspetos:

- máculas vermelhas indolores que podem sangrar à palpação,
- máculas castanhas-pigmentadas associadas a uma elevada atividade da doença,
- ou ainda máculas isoladas ou em agrupamentos (Saeed et al., 2022).

A origem destas pigmentações pode ser multifatorial. Entre as causas evocadas encontra-se a utilização de fármacos antimaláricos, nomeadamente a hidroxicloroquina, frequentemente prescrita no tratamento do LES (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Contudo, embora tenha sido sugerida uma associação, o estudo não encontrou uma relação estatisticamente significativa entre a toma de antimaláricos e o aparecimento de máculas hiperpigmentadas (García-Ríos et al., 2022).

Os estudos utilizam terminologias variadas para designar estas lesões pigmentadas, como "pigmentação oral", "hiperpigmentação medicamentosa" ou "pigmentação melânica difusa" (García-Ríos et al., 2022; Chi et al., 2010). Esta diversidade terminológica reflete a variedade de apresentações clínicas.

Os locais mais atingidos são o palato duro, o palato mole, o lábio inferior e as gengivas (García-Ríos et al., 2022). Um estudo observou uma prevalência mais elevada de máculas no palato, seguido pela gengiva (Saeed et al., 2022). As máculas vermelhas foram frequentemente encontradas no palato e na gengiva, enquanto as máculas castanho-pigmentadas foram mais especificamente observadas na gengiva inferior (Saeed et al., 2022).

2. Gengivite, Doença Periodontal e Cáries

2.1. Gengivite e doença periodontal

2.1.1. Definição

Por definição, a gengivite é uma inflamação das gengivas (Chi et al., 2010). A doença periodontal (ou periodontite) representa uma forma mais avançada desta condição (Chi et al., 2010). Trata-se de uma doença infecciosa multifatorial que afeta os tecidos de suporte dos dentes, nomeadamente o ligamento periodontal e o osso alveolar (Chi et al., 2010; Corrêa et al., 2017).

O diagnóstico e a evolução da doença periodontal baseiam-se em dois critérios principais:

- Profundidade de bolsa (de 4mm ou mais)
- Perda de inserção clínica (de 3mm ou mais)

Estas duas patologias têm início com a acumulação bacteriana sob a forma de biofilme (placa) à superfície dos dentes, provocando uma reação inflamatória nos tecidos adjacentes (Graves et al., 2018). Normalmente, existe um equilíbrio entre este biofilme e a resposta imunitária do hospedeiro (Corrêa et al., 2017). Quando este equilíbrio é

rompido (por desequilíbrio microbiano ou inflamação sistêmica), pode instalar-se a periodontite, causando uma destruição progressiva dos tecidos de suporte (Chi et al., 2010; Corrêa et al., 2017). A perda óssea inicia-se quando a resposta inflamatória se estende ao osso alveolar, ativando a osteoclastogênese (Corrêa et al., 2017).

2.1.2. Prevalência em doentes com LES

A gengivite e a periodontite são manifestações orais frequentes em doentes com LES (Aurlene et al., 2020; Hammoudeh et al., 2018; Graves et al., 2018; Corrêa et al., 2017).

No Qatar, um estudo mostrou que 54,8% dos doentes apresentavam gengivite e 57,1% periodontite (Hammoudeh et al., 2018).

Na Índia, a prevalência de periodontite grave atingida 85% (Aurlene et al., 2020).

Noutro estudo, 67% dos doentes com LES apresentavam periodontite, contra 53% no grupo de controlo saudável (Corrêa et al., 2017).

2.1.3. O LES como fator de risco

Diversos estudos indicam que o LES constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento e agravamento da doença periodontal (Graves et al., 2018; Buonavoglia et al., 2021; Corrêa et al., 2017).

Enquanto doença inflamatória crónica, o LES cria um terreno propício à inflamação periodontal, exacerbando a resposta imunitária local e favorecendo a proliferação de bactérias patogénicas anaeróbias (Graves et al., 2018; Corrêa et al., 2017).

Além disso, a deficiência imunitária associada ao LES pode também desestabilizar o equilíbrio da flora bacteriana subgengival, promovendo assim a disbiose (Graves et al., 2018; Mehdipour et al., 2025; Corrêa et al., 2017). Esta disbiose manifesta-se por:

- aumento da carga bacteriana,
- redução da diversidade microbiana,

- predominância de espécies patogénicas como *Fretibacterium*, *Prevotella nigrescens*, *Selenomonas noxia* e *Anaeroglobus geminatus* (Graves et al., 2018; Corrêa et al., 2017).

Por outro lado, bactérias benéficas como *Streptococcus* ou *Haemophilus parainfluenzae*, estão menos presentes (Graves et al., 2018; Corrêa et al., 2017). Esta alteração está também associada à elevação dos níveis locais de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-17, IL-33) (Corrêa et al., 2017).

A hipossalivação, muito comum nos doentes LES, perturba igualmente o equilíbrio microbiano e favorece assim a gengivite e a periodontite (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020; Graves et al., 2018).

Além disso, os depósitos de complexos imunes nos tecidos gengivais foram identificados de forma significativa em doentes com LES, estando associados à atividade da doença (Pires et al., 2021). Vários marcadores periodontais, como a profundidade da bolsa, a hemorragia gengival e a perda de inserção clínica, estão correlacionados com:

- a duração do LES,
- o seu score de dano (SLICC/ACR, um índice cumulativo que mede as lesões irreversíveis associadas a doença ou aos seus tratamentos),
- a dose acumulada de corticosteroides utilizados no tratamento (García-Ríos et al., 2022; Corrêa et al., 2017; Pires et al., 2021).

No estudo qatari, a doença periodontal foi mais frequente em doentes com LES há mais de oito anos, evidenciando o efeito cumulativo da doença sobre a saúde periodontal (García-Ríos et al., 2022; Hammoudeh et al., 2018).

2.1.4. Características clínicas

Nos doentes lúpicos, a gengivite e a periodontite podem ser localizadas ou generalizadas, consoante o número de dentes afetados (Hammoudeh et al., 2018). No Qatar, um estudo mostrou uma prevalência de 54,8% para gengivite (localizada: 47,6%, generalizada: 7,1%) e de 57,1% para a doença periodontal (localizada: 38,1%, generalizada: 19%) (Hammoudeh et al., 2018). A forma localizada foi a mais frequente em ambas as

condições (Hammoudeh et al., 2018). A profundidade da bolsa e a perda de inserção eram geralmente mais acentuadas, sugerindo que a periodontite era mais grave (Corrêa et al., 2017).

Adicionalmente, deve-se salientar que 24% dos doentes avaliados num estudo foram excluídos por terem menos de oito dentes, o que sugere perda dentária avançada, possivelmente devida à periodontite (Corrêa et al., 2017).

No entanto, alguns dados matizam este quadro. Um estudo observou que mulheres com LES apresentavam índices periodontais (profundidade de bolsa, perda de inserção, sangramento à sondagem) mais baixos do que o grupo controlo (Pires et al., 2021). Os autores sugerem que o uso crónico de imunossuppressores em baixas doses poderia exercer um efeito protetor. A prevalência global de periodontite foi semelhante nos dois grupos (88% vs. 80%), apesar das diferenças na gravidade dos sintomas (Pires et al., 2021).

Em conclusão, a monitorização rigorosa da saúde periodontal dos pacientes com LES é essencial, já que a gengivite e a periodontite são, segundo os estudos, mais frequentes e por vezes mais graves, frequentemente relacionadas com a atividade sistémica da doença. Um tratamento periodontal adequado pode contribuir para reduzir a inflamação sistémica e melhorar a eficácia dos tratamentos imunossuppressores convencionais (Graves et al., 2018; Corrêa et al., 2017).



Figura 7. Doença periodontal generalizada. Retirada de Laranjeira, N. (2015)

2.2. Cáries dentárias

As cáries correspondem a uma destruição do esmalte e, posteriormente, da dentina dos dentes, originando a formação de uma cavidade. São causadas por determinadas bactérias, naturalmente presentes na boca, que podem tornar-se nocivas sob o efeito de diversos fatores ambientais (tabagismo, consumo de açúcares, má higiene oral, predisposição, etc.). Sem tratamento, as cáries podem atingir a polpa dentária e, em última instância, destruir o dente.

Os estudos confirmam uma elevada prevalência de cáries dentárias em doentes com LES. No Qatar, dois estudos mostraram que 88,1% e 87,6% dos doentes com LES apresentavam cáries (Aurlene et al., 2020; Hammoudeh et al., 2018). Outros estudos demonstraram que o índice DMFT (Decayed, Missing, and Filled Teeth), que contabiliza dentes cariados, perdidos e obturados, e que é uma avaliação comum da experiência de cárie, era significativamente mais elevado em doentes com LES (Mehdipour et al., 2025). Além disso, no mesmo estudo, o índice ICDAS (International Caries Detection and Assessment System), outra medida qualitativa sobre a progressão das cáries, foi também significativamente mais elevado em doentes com LES (Mehdipour et al., 2025).

A hipossalivação surge como um fator predisponente para o risco acrescido de cáries dentárias em doentes com LES (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). De facto, a saliva é um elemento chave na prevenção das cáries, pois possui propriedades antimicrobianas e uma elevada capacidade tampão, permitindo manter o equilíbrio entre a desmineralização e a remineralização do esmalte dentário (Mehdipour et al., 2025). Uma diminuição do fluxo salivar perturba este equilíbrio, reduzindo a limpeza natural dos dentes, a neutralização dos ácidos bacterianos e a disponibilidade de minerais para remineralização, favorecendo simultaneamente a multiplicação de bactérias cariogénicas (García-Ríos et al., 2022; Mehdipour et al., 2025).

Outros fatores identificados como potenciadores do aumento da incidência de cáries em doentes com LES incluem:

- Disfunção das glândulas salivares e aumento da acidez da saliva (Mehdipour et al., 2025).
- Presença de determinados microrganismos cariogénicos orais, como *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* spp, que formam biofilmes, favorecendo o desenvolvimento de cáries (Mehdipour et al., 2025). De forma interessante, um estudo mostrou uma prevalência significativamente mais

elevada de *Streptococcus mutans* na cavidade oral de pessoas com LES em comparação com controlos saudáveis (Mehdipour et al., 2025). Além disso, espécies de *Candida* também foram implicadas no desenvolvimento de cáries, em particular indivíduos imunodeprimidos (Mehdipour et al., 2025). Um estudo salientou que o índice IC de Pittet, utilizado no diagnóstico do grau de colonização e infeção por *Candida*, foi significativamente mais elevado em doentes com LES (Mehdipour et al., 2025).

- Redução da resposta imunitária contra microrganismos orais em doentes com LES (Mehdipour et al., 2025).
- Efeitos imunossupressores dos medicamentos usados no tratamento, que podem influenciar o crescimento de certos microrganismos, nomeadamente favorecer infeções fúngicas como a candidíase oral, a qual está também associada a um risco acrescido de cáries (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022).
- Finalmente, a própria atividade da doença do LES (García-Ríos et al., 2022; Aurlene et al., 2020).

Em resumo, a elevada prevalência de cáries em doentes com LES, atingindo 88,1% num estudo, sublinha a importância de uma vigilância dentária regular e de estratégias reforçadas de higiene oral reforçadas nestes indivíduos (Hammoudeh et al., 2018).



Figura 8. Múltiplas lesões de cárie e dente ausente. Retirada de Laranjeira, N. (2015)

3. Outras manifestações

3.1. Articulação Temporomandibular (ATM) e Distúrbios Temporomandibulares (DTMs)

Os distúrbios temporomandibulares (DTMs), que englobam as alterações de articulação temporomandibular (ATM), são reconhecidas como manifestações possíveis do LES (Crincoli et al., 2020). O envolvimento da ATM pode provocar uma diminuição da função mastigatória e um aumento da dor orofacial (Crincoli et al., 2020).

Um estudo demonstrou uma prevalência elevada de DTMs em doentes lúpicos (94,5%), embora esta frequência não fosse significativamente diferente da observada nos controlos (90,9%) (Crincoli et al., 2020). Em relação a esta observação, a artralgia da ATM também parece ser mais frequente em doentes com LES do que em indivíduos saudáveis, sem atingir significância estatística (Crincoli et al., 2020).

Por outro lado, outros sintomas específicos são significativamente mais frequentes em doentes com LES:

- Cefaleias temporais: 52,7% vs. 32,7% (Crincoli et al., 2020).
- Sensação de mandíbula travada: 23,6% vs. 10,9% (Crincoli et al., 2020).

De forma complementar, os doentes com LES apresentaram uma limitação mais acentuada dos movimentos da ATM, como a protrusão (85,2% vs. 56,4%) e o movimento lateral esquerdo (59,3% vs. 47,3%) (Crincoli et al., 2020). Em contrapartida, a amplitude de abertura de boca e a dor miofascial induzida pela palpação dos músculos mastigatórios não são mais frequentes no grupo de doentes com LES (Crincoli et al., 2020).

Assim, embora as DTMs sejam frequentes na população em geral, os doentes com LES apresentam manifestações mais específicas e uma limitação significativa de certos movimentos articulares (Crincoli et al., 2020). A identificação precoce destas perturbações é essencial para assegurar uma abordagem rápida e adequada nos doentes com LES (Crincoli et al., 2020).

3.2. Síndrome de Sjögren secundária (SSS)

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune que afecta principalmente as glândulas salivares e lacrimais (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017). A alteração resulta de uma infiltração linfocítica que induz uma destruição progressiva das glândulas exócrinas, uma redução da sua capacidade secreção e, consequentemente, uma secura ocular e oral (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017). A etiologia precisa da síndrome de Sjögren é incerta, mas envolve mecanismos de imunidade humoral e celular, com uma ativação aumentada dos linfócitos B, a formação de complexos imunes e produção de autoanticorpos (Saccucci et al., 2018).

Existem duas formas de síndrome de Sjögren: a síndrome de Sjögren primária (SSP), quando os sintomas são isolados, e a síndrome de Sjögren secundária (SSS), quando ocorre em associação com outra doença autoimune, como o LES (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017; Pasoto et al., 2019).

A prevalência da SSS em doentes com LES varia entre 9% e 33%, 14% e 17,8%, ou 15% e 36% dependendo dos estudos considerados (Stefanski et al., 2017; Pasoto et al., 2019).

A síndrome de Sjögren manifesta-se por sintomas de secura ("sicca symptoms"), tanto na forma primária como secundária (Stefanski et al., 2017). Em particular, os doentes apresentam secura ocular devido à redução da produção de lágrimas pelas glândulas lacrimais, denominada xeroftalmia (Saccucci et al., 2018; Elmgren & Nyberg, 2023). Os doentes podem sentir uma sensação de corpo estranho, ardor ou dor nos olhos, bem como uma sensibilidade aumentada à luz (fotofobia) (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017). E de salientar que a xeroftalmia é significativamente mais frequente em doentes com LES associado a SSS do que em doentes apenas com LES (Pasoto et al., 2019).

Tal como referido anteriormente, a secura oral (xerostomia), resultante da redução da produção de saliva (hipossalivação), é também muito frequente em doentes com LES, com uma prevalência que varia entre 75% e 79% segundo diferentes estudos (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022; Hammoudeh et al., 2018; Saccucci et al., 2018; Mehdipour et al., 2025).

Várias fontes confirmam que a SSS é uma condição predominante em doentes adultos com LES (García-Ríos et al., 2022; Rodsaward et al., 2017). Um estudo também

constatou que a SS era estatisticamente mais frequente em doentes com LES de início tardio (>50 anos), em comparação com o LES de início juvenil (García-Ríos et al., 2022). Outro estudo independente associou igualmente a SS ao LES de início tardio (Jin et al., 2023).

Em resumo, os estudos confirmam que a síndrome de Sjögren secundária é uma manifestação frequente em doentes com LES, caracterizada por secura ocular e oral que afeta consideravelmente a qualidade de vida dos doentes (Saccucci et al., 2018). O tratamento destes sintomas é, portanto, igualmente fundamental para melhorar a qualidade de vida dos doentes (Pasoto et al., 2019).

CAPÍTULO III: Consequências clínicas e impacto na qualidade de vida dos doentes com LES

1. Diagnóstico, prevenção e gestão de complicações orais e dentárias dos doentes com LES

1.1. Papel do médico dentista na identificação de sinais precoces da patologia

O papel do médico dentista pode ser fundamental para o diagnóstico precoce de doenças autoimunes como o LES, nas quais as manifestações orais estão frequentemente entre os primeiros sinais visíveis. Assim, um reconhecimento rápido pode melhorar consideravelmente as estratégias de tratamento, a sua eficácia e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos doentes (García-Ríos et al., 2022; Du et al., 2023; Saeed et al., 2022; Saccucci et al., 2018; Rezvaninejad et al., 2021).

Os médicos dentistas devem, por isso, estar formados para identificar as diferentes lesões orais, cujo aspeto clínico pode variar de um doente para outro (García-Ríos et al., 2022; Saeed et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021; Chi et al., 2010). Entre as manifestações a procurar encontram-se as úlceras orais, placas eritematosas, queilites, glossodinia, candidíase oral, petéquias, língua fissurada, pigmentação oral, que descrevi anteriormente na parte II.1.

É importante realizar um exame clínico oral completo, que não se limite apenas à procura de lesões visíveis, mas que inclua também a análise de alterações da mucosa oral (mudança de cor, textura), da hipossalivação e da xerostomia (García-Ríos et al., 2022). Além disso, deve ser observado o estado gengival para detetar sinais de inflamação ou hemorragias que possam indicar gengivite ou periodontite (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Finalmente, a avaliação do estado dentário geral é importante, dado que os doentes com LES apresentam uma maior prevalência de cáries, frequentemente associadas à secura oral que pode levar a um desequilíbrio da microbiota oral (García-Ríos et al., 2022; Aurlene et al., 2020; Hammoudeh et al., 2018; Graves et al., 2018; Rezvaninejad et al., 2021).

Os profissionais de saúde oral devem manter-se vigilantes e assegurar uma monitorização regular de qualquer lesão suspeita (Hammoudeh et al., 2018). Uma deteção precoce permite evitar atrasos no diagnóstico que poderiam agravar a atividade da doença e impactar o prognóstico (García-Ríos et al., 2022).

No caso de lesões crónicas suspeitas (por exemplo, úlceras no palato duro ou na mucosa queratinizada), é recomendado considerar o LES e/ou infeção persistente pelo vírus Epstein-Barr (associado a certas lesões orais do LES) e encaminhar o doente para exames diagnósticos adequados, assim como promover a colaboração com especialistas, em particular reumatologistas, para assegurar uma abordagem global e coordenada (Crincoli et al., 2020; Saccucci et al., 2018; Buonavoglia et al., 2021).

Quando as características clínicas não permitem distinguir entre diferentes patologias (como líquen plano oral, reações liquenoides ou outras doenças bolhosas), a biópsia torna-se necessária (García-Ríos et al., 2022; Saccucci et al., 2018; Rodsaward et al., 2017; Chi et al., 2010; Kuhn et al., 2015). A análise histopatológica e a imunofluorescência direta para pesquisa de depósitos de imunoglobulinas e complemento na junção dermoepidérmica constituem ferramentas diagnósticas essenciais (Saccucci et al., 2018; Fava & Petri, 2018; Rodsaward et al., 2017; Kuhn et al., 2015).

Em conclusão, o médico dentista, pelo seu conhecimento dos tecidos orais e pelo seu papel de primeiro contacto com o doente, tem uma função crucial na identificação das manifestações precoces do LES. Uma atenção especial aos sinais clínicos, um exame rigoroso, o uso criterioso de exames complementares, bem como uma colaboração interprofissional reforçada, são indispensáveis para encaminhar rapidamente o doente para um diagnóstico sistémico e uma abordagem terapêutica adequada.

1.2. Colaboração multidisciplinar

O acompanhamento dos doentes com lúpus deve ser assegurado por uma equipa interprofissional de profissionais de saúde, dado que a doença pode afetar praticamente todos os órgãos do organismo (McDaniel et al., 2023). Nomeadamente, uma colaboração estreita entre diferentes especialistas, com dentistas, estomatologistas e reumatologistas,

é particularmente adequada nos casos de doenças autoimunes sistémicas como o LES com manifestações orais, permitindo uma avaliação detalhada das lesões faciais e um melhor tratamento da doença (Crincoli et al., 2020; Saccucci et al., 2018; Rezvaninejad et al., 2021). A intervenção de outros especialistas pode igualmente ser necessária, nomeadamente dermatologistas (Stull et al., 2022).

Além disso, é crucial que o doente e a sua família estejam envolvidos nas escolhas de tratamento, incluindo nas decisões relativas à intensificação do tratamento com imunossuppressores (Odonwodo & Vashisht, 2023). Uma comunicação estreita entre os prestadores de cuidados, o doente e a família, assim como a consideração das preferências do doente no momento da decisão terapêutica (Vaillant et al., 2023; Odonwodo & Vashisht, 2023). Um início precoce do tratamento, bem como a criação de uma parceria entre especialistas e doentes para definir objetivos comuns, são essenciais para uma evolução favorável da patologia (Vaillant et al., 2023).

1.3. Conselhos de higiene oral

Para prevenir a elevada frequência de cáries e a alteração da flora oral em doentes com LES, recomenda-se a manutenção de uma boa higiene oral (Rodsaward et al., 2017; Mehdipour et al., 2025). De facto, uma boa higiene oral em casa é obrigatória para prevenir infeções secundárias e evitar complicações dentárias, como cáries ou inflamação dos canais radiculares (Saccucci et al., 2018; Rodsaward et al., 2017; Corrêa et al., 2017).

Os dentistas desempenham um papel importante na educação dos doentes sobre as potenciais manifestações orais e a sua abordagem (Vaillant et al., 2023). Em particular, a educação dos doentes com LES é essencial para promover uma melhor gestão da patologia (Vaillant et al., 2023; Odonwodo & Vashisht, 2023). Uma melhor educação pode favorecer o reconhecimento precoce dos certos sinais e sintomas (incluindo orais), facilitando uma abordagem mais rápida que pode potencialmente evitar determinados danos orgânicos (Vaillant et al., 2023; Odonwodo & Vashisht, 2023).

Vários estudos recomendam a utilização de produtos diversos para contribuir para a melhoria das condições orais dos doentes com LES. Entre eles encontram-se:

- Substitutos salivares (em sprays ou géis) para compensar a xerostomia (Leite et al., 2015; Saccucci et al., 2018).
- Patilhas elásticas sem açúcar para estimular a salivação (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017).
- Fluoretos tópicos para ajudar na prevenção de cáries (Stefanski et al., 2017).
- Colutórios com clorexidina para prevenir infeções bacterianas secundárias, nomeadamente no caso de úlceras orais (Rodsaward et al., 2017).
- Agentes antifúngicos como a nistatina em caso de suspeita de candidíase (Rodsaward et al., 2017).
- Pomadas de petrolato (vaselina) ou bálsamos labiais (com proteção UV) para a queilite (Rodsaward et al., 2017).

Além disso, é igualmente importante educar os doentes sobre a importância da adesão terapêutica, da fotoproteção, da cessação tabágica e da gestão do stress (Vaillant et al., 2023; McDaniel et al., 2023; Odonwodo & Vashisht, 2023). Por exemplo, o tabaco pode interferir com a eficácia dos antimaláricos, frequentemente utilizados no tratamento das manifestações cutâneas e orais do LES (McDaniel et al., 2023).

2. Tratamentos medicamentosos dos doentes com LES

2.1. Tratamentos locais

Os tratamentos locais desempenham um papel importante na gestão dos sintomas e na promoção da cicatrização das lesões orais associadas ao LES.

2.1.1. Aplicação de Corticosteroides tópicos

A utilização de corticosteroides tópicos representa uma abordagem comum para as lesões orais ulcerativas ou inflamatórias relacionadas com o LES (Rodsaward et al., 2017; Chi

et al., 2010). De facto, ajudam a reduzir a evolução e a gravidade das úlceras (Rodsaward et al., 2017; Chi et al., 2010).

Em particular, a triancinolona acetona 0,1% é um corticosteroide de potência média que pode ser aplicado diariamente sobre as lesões (Stull et al., 2022). Esta preparação, frequentemente em forma de pasta, é uma das medicações mais utilizadas nos doentes com LES (Rodsaward et al., 2017). No entanto, para as lesões refratárias que não respondem a tratamentos menos potentes, podem ser necessários corticosteroides tópicos mais fortes, como a betametasona ou o clobetasol em preparação oral (Rezvaninejad et al., 2021; Stull et al., 2022; Rodsaward et al., 2017). A utilização de sprays contendo propionato de fluticasona, outro corticosteroide, também é recomendada para lesões intraorais sintomáticas (Rezvaninejad et al., 2021).

É importante ter em conta que os corticosteroides tópicos devem ser administrados de forma intermitente e não utilizados a longo prazo devido ao risco de efeitos adversos locais, como atrofia cutânea, telangiectasia e dermatite perioral (McDaniel et al., 2023; Kuhn et al., 2015).

2.1.2. Agentes poupadores de corticosteroides (inibidores da calcineurina tópicos)

A utilização das propriedades imunossupressoras de agentes poupadores de corticosteroides, como os inibidores da calcineurina, impõe-se quando os efeitos secundários dos corticosteroides são preocupantes, nomeadamente em zonas sensíveis como a face ou para o tratamento das lesões faciais do LED (Stull et al., 2022; McDaniel et al., 2023; Rodsaward et al., 2017). São recomendados como alternativas tópicos de primeira ou segunda linha, pois não causam atrofia cutânea a longo prazo (Stull et al., 2022; McDaniel et al., 2023; Kuhn et al., 2015).

O tacrolimus (em pomada a 0,1% ou 0,03%) e o pimecrolimus (em creme a 1%) podem ser utilizados para manter as lesões em remissão ou alternar com corticosteroides tópicos, por exemplo em rotação de 2 em 2 semanas no rosto (Stull et al., 2022; McDaniel et al., 2023; Rodsaward et al., 2017). A melhoria clínica é geralmente observada dentro das 4

semanas após o início do tratamento, embora o seu tempo de ação possa ser mais lento do que o dos corticosteroides tópicos (McDaniel et al., 2023).

Um efeito secundário frequente destes tratamentos é a sensação de ardor após aplicação, que normalmente desaparece no prazo de 1 a 2 semanas (McDaniel et al., 2023).

2.1.3. Agentes antifúngicos locais

Como referido anteriormente (ver parágrafo II.1.6), a candidíase oral é uma infeção oportunista comum nos doentes com LES (Saeed et al., 2022). É favorecida por fatores como a hipossalivação e o uso de tratamentos imunossupressores (Saeed et al., 2022). Pode também complicar outras doenças como a síndrome de Sjögren, que também está associada ao LES (ver parágrafo II.3.2) (Saccucci et al., 2018; Stefanski et al., 2017; Stull et al., 2022).

Agentes antifúngicos locais, como a nistatina, devem ser considerados se houver suspeita de infeção por candidíase, por exemplo quando as úlceras orais se tornam dolorosas ou sangrantes (García-Ríos et al., 2022; Rodsaward et al., 2017). Tal tratamento antifúngico também é recomendado no contexto da síndrome de Sjögren acompanhada de candidíase (Saccucci et al., 2018).

2.2. Tratamentos sistémicos

Os tratamentos sistémicos visam controlar a atividade global do LES, o que frequentemente resulta numa melhoria das manifestações orais (Rodsaward et al., 2017; Chi et al., 2010). São essenciais, em particular nos casos de doença moderada a grave ou com envolvimento orgânico (Su et al., 2024; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Várias estratégias medicamentosas são habitualmente utilizadas:

2.2.1. Os antipalúdicos

Os antipalúdicos (antimalárico), cujo mecanismo de ação se baseia, entre outros, na inibição dos recetores Toll-like (TLR), constituem muitas vezes a base do tratamento do LES (Fava & Petri, 2018; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

A hidroxicloroquina (HCQ) é a mais utilizada, mas a cloroquina e a mepacrina também são referidas (Stull et al., 2022; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Estes fármacos são eficazes no tratamento das manifestações mucocutâneas específicas do LES, incluindo as úlceras orais em casos ligeiros de LES juvenil (Rodsaward et al., 2017; Kuhn et al., 2015). Para além do seu efeito na atividade da doença, reduzem o número e a gravidade dos surtos, previnem a acumulação de danos e aumentam a sobrevivência dos doentes (Su et al., 2024; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

Apresentam também benefícios adicionais, como a redução do risco de trombose, a melhoria dos perfis lipídicos e do controlo glicémico, e potencialmente efeitos antineoplásicos (Su et al., 2024; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

Embora a HCQ possa ser usada em monoterapia, é frequentemente associada a corticosteroides sistémicos quando um tratamento sistémico é necessário (Rodsaward et al., 2017).

2.2.2. Corticosteroides sistémicos (Glucocorticoides)

Os glucocorticoides são agentes anti-inflamatórios potentes que exercem uma modulação rápida do sistema imunitário e reduzem a inflamação (Su et al., 2024; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). São utilizados segundo diversos protocolos para controlar as crises de lúpus:

- Para crises ligeiras a moderadas, recomendam-se injeções intramusculares de triancinolona ou um curto ciclo oral de metilprednisolona, ou de prednisona em baixa dose (Fava & Petri, 2018; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
- Para crises moderadas, são preconizados pulsos de metilprednisolona seguidos de prednisona por via oral (Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
- Para crises graves ou com risco para órgãos, recomenda-se a utilização de doses elevadas ou pulsos intravenosos de metilprednisolona ou de dexametasona,

seguidos de prednisona por via oral em doses altas que serão rapidamente reduzidas (Fava & Petri, 2018; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

Embora eficazes, a utilização prolongada de corticosteroides orais deve ser evitada sempre que possível, devido ao elevado risco de acumulação de danos e de efeitos adversos sistêmicos importantes (osteoporose, osteonecrose avascular, glaucoma, catarata, aumento de peso, diabetes, infecções oportunistas, psicose) (Fava & Petri, 2018; Vaillant et al., 2023; Su et al., 2024; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Assim, a dose de prednisona deve ser reduzida rapidamente, independentemente da evolução clínica, para minimizar estes efeitos indesejáveis (Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

2.2.3. Imunossupressores / Agentes citotóxicos

Estes medicamentos são utilizados em casos de doença grave, de envolvimento orgânico, quando a resposta aos antipalúdicos e corticosteroides é insuficiente, ou para evitar o uso prolongado de corticosteroides (Su et al., 2024; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Várias moléculas são recomendadas:

- Azatioprina (AZA) é eficaz nas manifestações articulares, serosas e mucocutâneas (Su et al., 2024). É especialmente usada para reduzir a dependência dos corticosteroides e manter a remissão (Su et al., 2024).
- Metotrexato (MTX) é eficaz no tratamento das manifestações músculo-esqueléticas, cutâneas e serosas (Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Pode ser utilizado se a HCQ for ineficaz nas manifestações cutâneas ou articulares, ou como agente poupador de corticosteroides (Vaillant et al., 2023; Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
- Micofenolato de Mofetil (MMF)/Micofenolato Sódico é usado no tratamento da nefrite lúpica, mas também no lúpus cutâneo subagudo, na anemia hemolítica, na trombocitopenia, na vasculite e nas manifestações neuropsiquiátricas e músculo-esqueléticas (Kuhn et al., 2015; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
- Ciclofosfamida (CYC) é um agente citotóxico potente utilizado em casos de envolvimento orgânico grave e potencialmente fatal (nefrite lúpica, manifestações neuropsiquiátricas graves, vasculites, neoplasias) (Fava & Petri, 2018; Su et al.,

2024). Atualmente, é menos utilizada devido à sua toxicidade, sendo frequentemente substituída por agentes menos tóxicos (Fava & Petri, 2018). A posologia em baixa dose (regime Euro-Lupus) permanece, no entanto, uma opção de tratamento de indução para a nefrite lúpica proliferativa ativa (Rodsaward et al., 2017; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).

- Inibidores da calcineurina (ICN), como a ciclosporina A, o tacrolimus e a voclosporina, atuam sobre os linfócitos T e são também utilizados como tratamento sistémico de indução da nefrite lúpica (Fava & Petri, 2018). O tacrolimus é frequentemente preferido à ciclosporina devido ao seu melhor perfil de efeitos adversos no lúpus (Fava & Petri, 2018). A voclosporina é um novo ICN que demonstrou eficácia nos ensaios de tratamento da nefrite lúpica, induzindo uma melhoria da resposta renal completa, com corticoterapia rapidamente reduzida (Su et al., 2024).

2.2.4. Outros agentes sistémicos

- Dapsona, um anti-infeccioso, é o tratamento de escolha para o Lúpus Eritematoso Bolhoso (LEB) ligeiro (Sproh et al., 2022; Odonwodo & Vashisht, 2023). Também é eficaz no Lúpus Eritematoso Profundo (LEP), em alguns casos de Lúpus Cutâneo Subagudo (LECS) e no Lúpus Eritematoso Discoide (LED), mas requer uma vigilância apertada devido à possível toxicidade hematológica (Stull et al., 2022; Odonwodo & Vashisht, 2023).
- Talidomida é recomendada apenas para o Lúpus Cutâneo (LEC) refratário, mas necessita de monitorização atenta devido ao risco de polineuropatia (Stull et al., 2022; McDaniel et al., 2023). A lenalidomida é um análogo da talidomida, constitui uma alternativa, pois apresenta um perfil de efeitos adversos mais favorável (Saeed et al., 2022; Stull et al., 2022).
- Rituximab (anti-CD20) é um anticorpo monoclonal que provoca uma diminuição do número de linfócitos B (Saeed et al., 2022; Fava & Petri, 2018; Su et al., 2024). A sua utilização em doentes com LES é debatida devido a potenciais efeitos adversos, mas a sua eficácia foi demonstrada, nomeadamente no tratamento da nefrite lúpica refratária e de manifestações não renais graves (hematológicas, articulares graves, neuropsiquiátricas, dermatológicas) (Fava & Petri, 2018; Su et

- al., 2024). A sua utilização fora das indicações (off-label) inclui o LEB refratário e citopenias imunes graves (Sprow et al., 2022; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
- Belimumab (anti-BLyS/BAFF) é um anticorpo monoclonal que inibe o fator estimulador dos linfócitos B (Su et al., 2024). É utilizado como tratamento adjuvante em doentes com LES que apresentam elevada atividade da doença apesar dos tratamentos padrão (Kuhn et al., 2015). Além disso, demonstrou uma melhoria significativa nos escores de atividade cutânea (CLASI), uma redução das crises e uma diminuição dos danos orgânicos (Stull et al., 2022; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). Também permite reduzir as doses de glucocorticoides utilizadas (Stull et al., 2022; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
 - Anifrolumab (anti-IFNAR) é um anticorpo monoclonal que bloqueia a sinalização do interferão de tipo 1 (Fava & Petri, 2018). Demonstrou uma taxa de resposta mais elevada num ensaio de fase IIb em doentes com LES (sem envolvimento renal/neurológico ativo), particularmente para as manifestações cutâneas (Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020).
 - Ustekinumab (anti-IL-12/IL-23) é um anticorpo monoclonal dirigido contra as interleucinas 12 e 23 (Su et al., 2024). Demonstrou uma melhoria significativa nas manifestações cutâneas e articulares num ensaio de fase IIb (Fava & Petri, 2018; Su et al., 2024).
 - Inibidores de JAK (Janus Kinase), tais como o Baricitinib, o Tofacitinib, o Deucravacitinib, o Filgotinib e o Upadacitinib, têm como alvo a via JAK-STAT e suprimem a sinalização de várias citocinas, incluindo o IFN de tipo I (Fava & Petri, 2018; Su et al., 2024; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). O baricitinib demonstrou uma melhoria da atividade global da doença em ensaios de fase II (Fava & Petri, 2018; Su et al., 2024). O deucravacitinib também mostrou resultados promissores sobre a atividade global e cutânea em fase II (Su et al., 2024).
 - Imunoglobulinas intravenosas (IVIg) são utilizadas para o LEB refratário e para a neuropatia periférica grave na síndrome de Sjögren (Stefanski et al., 2017; Sprow et al., 2022).
 - Anakinra (antagonista do recetor de IL-1) é utilizado no LES juvenil refratário (Sprow et al., 2022).

Em conclusão, a abordagem terapêutica das lesões orais associadas ao LES implica uma combinação de tratamentos locais para atuar diretamente nas lesões e de tratamentos sistêmicos para controlar a doença subjacente. A escolha destes tratamentos depende da gravidade das manifestações e do envolvimento de outros órgãos, seguindo uma abordagem faseada: desde terapias locais e antipalúdicos nos casos ligeiros, até imunossuppressores e agentes biológicos nas formas mais graves ou refratárias.

3. Impacto das manifestações orais no quotidiano dos doentes

As manifestações orais do lúpus eritematoso sistémico (LES) e de doenças associadas, como a síndrome de Sjögren, podem ter um impacto considerável no quotidiano dos doentes, variando desde o desconforto físico até às repercussões no bem-estar psicológico e nas interações sociais.

3.1. Dor, desconforto e alteração da alimentação e da fala

As manifestações orais podem causar vários distúrbios dolorosos e incómodos, afetando diretamente o conjunto das funções orais.

As úlceras orais, que estão entre as manifestações orais mais frequentes do LES, podem sangrar, tornar-se dolorosas e provocar uma sensação de ardor (García-Ríos et al., 2022; Saccucci et al., 2018; Rodsaward et al., 2017; Chi et al., 2010).

A hipossalivação e a xerostomia são também manifestações frequentes do LES, podendo causar dificuldades em falar durante longos períodos, mastigar, humedecer alimentos secos e gerar uma sensação desagradável de boca seca (Crincoli et al., 2020; Stefanski et al., 2017).

Outras alterações orais frequentes incluem a glossodinia (sensação de ardor na língua) e alterações do paladar (disgeusia) (Crincoli et al., 2020; Mehdipour et al., 2025).

Os distúrbios temporomandibulares (DTMs), que afetam os músculos da mandíbula e a articulação temporomandibular (ATM) dos doentes com LES, podem manifestar-se

através de dores de cabeça, sensação de bloqueio da mandíbula, bem como alteração da mobilidade mandibular, nomeadamente dos movimentos de protrusão e laterais (Cricoli et al., 2020).

Embora algumas lesões orais possam ser assintomáticas, a presença de dor, de sensação de ardor e de secura oral, assim como alteração da função mastigatória e da fala, afetam consideravelmente a vida quotidiana dos doentes.

3.2. Impacto psicológico e social

As manifestações do LES, incluindo as manifestações orais e as suas consequências funcionais, podem ter um impacto profundo no bem-estar psicológico e na qualidade de vida dos doentes (Fangtham et al., 2019; Parodis et al., 2023; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020). De facto, a prevalência de depressão é mais elevada nos doentes com LES em comparação com a população geral (Elmgren & Nyberg, 2023; Fangtham et al., 2019). Dados indicam igualmente um aumento das doenças mentais e da depressão em doentes com lúpus cutâneo (LEC) (Elmgren & Nyberg, 2023).

Além disso, os problemas de comunicação e de interações sociais gerados pela doença podem afetar as trocas com os prestadores de cuidados, nomeadamente na descrição e validação dos sintomas, originando atrasos no diagnóstico ou incompreensões médicas (Parodis et al., 2023).

Estudos sobre o uso de terapias não farmacológicas para o LES, como intervenções psicológicas, mostraram resultados promissores na melhoria da fadiga e da depressão, assim como a diminuição da perceção da dor dos doentes com lúpus (Fangtham et al., 2019). Em particular, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia cognitiva baseada na atenção plena (Mindfulness Based Cognitive Therapy: MBCT) demonstraram uma melhoria significativa da saúde mental e da qualidade de vida destes doentes (Fangtham et al., 2019). De forma mais ampla, estas intervenções são atualmente reconhecidas como parte integrante da gestão das doenças autoimunes (Parodis et al., 2023).

É, contudo, importante salientar que estas terapias não farmacológicas, incluindo as intervenções psicológicas, não têm qualquer impacto direto na atividade da doença do

LES (Fangtham et al., 2019; Parodis et al., 2023). O seu objetivo é sobretudo melhorar os sintomas psicológicos. Assim, são consideradas como um complemento, e não um substituto, dos tratamentos farmacológicos, que permanecem indispensáveis (Parodis et al., 2023).

Em resumo, as manifestações orais do lúpus não são apenas problemas físicos localizados: inserem-se num contexto de doença sistémica que afeta profundamente o bem-estar geral. A dor, o desconforto funcional (alimentação, fala) e o impacto na aparência (úlceras, queilite) podem agravar o peso psicológico da patologia, contribuindo para a depressão, a ansiedade e uma qualidade de vida reduzida. Uma abordagem global que inclua a avaliação e o tratamento das manifestações orais, bem como o apoio psicológico e o acompanhamento do doente, é portanto essencial para melhorar o quotidiano das pessoas afetadas por esta doença complexa.

CONCLUSÃO

Esta tese narrativa permitiu-me explorar as manifestações orais em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), apoiando-me na literatura científica disponível. Estas manifestações orais representam uma componente frequente e significativa do LES, presentes em diferentes estádios da doença (García-Ríos et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021).

Entre os sinais mais frequentemente associados ao LES encontram-se as ulcerações orais, as placas eritematosas, a xerostomia, a queilite, a pigmentação oral, a glossodinia, a língua fissurada, a candidíase, as petéquias, as doenças periodontais, as cáries, o envolvimento da articulação temporomandibular (ATM) e a síndrome de Sjögren secundária (SSS) (García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020). Algumas destas manifestações, nomeadamente ulcerações orais e a hipossalivação, estão entre os primeiros sinais clínicos do LES e devem, por isso, chamar a atenção dos profissionais de saúde (Leite et al., 2015; García-Ríos et al., 2022; Crincoli et al., 2020; Rezvaninejad et al., 2021).

O papel do médico dentista é crucial na identificação precoce das manifestações orais do LES, de modo a favorecer um diagnóstico mais rápido e uma melhor abordagem terapêutica (García-Ríos et al., 2022; Rezvaninejad et al., 2021). Para além dos aspetos diagnósticos, estas manifestações orais têm um impacto direto na qualidade de vida dos doentes: dor, dificuldades na mastigação, alterações da fala, mas também fadiga, depressão, ansiedade, isolamento social e sofrimento psicológico (García-Ríos et al., 2022; Fangtham et al., 2019).

Neste contexto, uma abordagem terapêutica global é indispensável. Esta assenta em tratamentos locais e sistémicos, tais como os corticosteroides, os imunossuppressores e os antipalúdicos, mas inclui igualmente intervenções não farmacológicas e psicológicas, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia cognitiva baseada na atenção plena (MBCT), cujos efeitos na fadiga, na depressão e no controlo da dor são promissores (Fangtham et al., 2019; Parodis et al., 2023).

A complexidade do LES e, em particular, a diversidade das suas manifestações orais sublinham a necessidade de uma colaboração interprofissional, nomeadamente entre

reumatologistas, dermatologistas e médicos dentistas, a fim de garantir uma abordagem terapêutica ótima, desde o reconhecimento inicial dos sintomas até à sua gestão a longo prazo (Crincoli et al., 2020; Saeed et al., 2022; Stull et al., 2022).

Por fim, embora a investigação sublinhe a importância das manifestações orais do LES, muitos estudos apresentam limitações metodológicas, nomeadamente no que diz respeito à reduzida dimensão das amostras analisadas (Du et al., 2023; Sahebari et al., 2023; Al-Mutairi et al., 2015). São, portanto, necessários estudos longitudinais de maior envergadura para, por um lado, aprofundar a compreensão destas manifestações orais, dos seus fatores associados e do impacto nos diferentes aspetos da vida dos doentes com lúpus e, por outro, melhorar as estratégias de tratamento (Du et al., 2023; Sahebari et al., 2023; Fangtham et al., 2019).

Em conclusão, as manifestações orais do LES não devem mais ser consideradas secundárias ou acessórias. Com efeito, constituem uma faceta crucial e frequentemente precoce do LES, com importantes implicações no diagnóstico, no acompanhamento da atividade da doença e, sobretudo, na qualidade de vida dos doentes. Por fim, uma maior sensibilização para estes sinais, uma colaboração reforçada entre as disciplinas médicas e a integração de abordagens terapêuticas completas, incluindo intervenções psicológicas, são fundamentais para melhorar o tratamento e o bem-estar das pessoas que vivem com esta doença complexa.

BIBLIOGRAFIA

- Abernathy-Close, L., Lazar, S., Stannard, J., Tsoi, L. C., Eddy, S., Rizvi, S. M., Yee, C. M., Myers, E. M., Namas, R., Lowe, L., Reed, T. J., Wen, F., Gudjonsson, J. E., Kahlenberg, J. M., & Berthier, C. C. (2021). B Cell Signatures Distinguish Cutaneous Lupus Erythematosus Subtypes and the Presence of Systemic Disease Activity. *Frontiers In Immunology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.775353>
- 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>
- AlOmar, M., AlMalki, H., AlShahrani, M., Mushait, H., Qout, M. A., Alshehri, T., AlAlyani, R., Algarni, A., Almaker, Y., & Madkli, E. (2023). Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a tertiary center in Saudi Arabia. *Cureus*, 15(10), e41215. <https://doi.org/10.7759/cureus.41215>
- Aurlene, N., Manipal, S., Prabu, D., & Rajmohan, N. (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), 3374–3380.
https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_1263_19
- Boodhoo, K. D., Liu, S., & Zuo, X. (2016). Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 95(29), e4272. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004272>
- Buonavoglia, A., Leone, P., Prete, M., Solimando, A. G., Guastadisegno, C., Lanave, G., Camero, M., Martella, V., Lo Muzio, L., & Racanelli, V. (2021). Epstein–Barr Virus in Salivary Samples from Systemic Lupus Erythematosus Patients with Oral Lesions. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(21), 4995.
<https://doi.org/10.3390/jcm10214995>
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral Manifestations of Systemic Disease. *AAFP*.
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2010/1201/p1381.html>

- Corrêa, J. D., Calderaro, D. C., Ferreira, G. A., Mendonça, S. M. S., Fernandes, G. R., Xiao, E., Teixeira, A. L., Leys, E. J., Graves, D. T., & Silva, T. A. (2017). Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus : association with periodontal status. *Microbiome*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0252-z>
- Crincoli, V., Piancino, M. G., Iannone, F., Errede, M., & Di Comite, M. (2020). 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>
- 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), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03783-5>
- Elmgren, J., & Nyberg, F. (2023). Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. *Frontiers In Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.984229>
- Fangtham, M., Kasturi, S., Bannuru, R. R., Nash, J. L., & Wang, C. (2019). Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 28(6), 703-712. <https://doi.org/10.1177/0961203319841435>
- Fava, A., & Petri, M. (2018). Systemic lupus erythematosus : Diagnosis and clinical management. *Journal Of Autoimmunity*, 96, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M. P., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Oral manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11910. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911910>
- Graves, D., Corrêa, J., & Silva, T. (2018). The oral microbiota is modified by systemic diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Hammoudeh, M., Al-Momani, A., Sarakbi, H., Chandra, P., & Hammoudeh, S. (2018). Oral manifestations of systemic lupus erythematosus patients in Qatar: A pilot

- study. *International Journal of Rheumatology*, 2018, 1–6.
<https://doi.org/10.1155/2018/6052326>
- Jin, H., Zhou, S., Yu, Y., Zhao, M., Wu, H., Long, H., Fu, S., Wu, R., Yin, H., Liao, J., Luo, S., Liu, Y., Zhang, Q., Zhang, P., Tan, Y., Luo, S., Huang, X., Li, F., Ling, G., & Lu, Q. (2023). Panoramic view of clinical features of lupus erythematosus : a cross-sectional multicentre study from China. *Lupus Science & Medicine*, 10(1), e000819. <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000819>
- Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>
- Laranjeira, N. (2015). *MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL*. Universidade Católica Portuguesa.
- 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, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/730285>
- Mathur, R., Deo, K., & Raheja, A. (2022). Systemic Lupus Erythematosus in India : A Clinico-Serological Correlation. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.25763>
- McDaniel, B., Sukumaran, S., Koritala, T., & Tanner, L. S. (2023, août 28). Discoid lupus erythematosus. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493145/>
- Mehdipour, A., Masoumi, M., Fateh, R., Aghaali, M., Mohammadidana, F., Saleh, A., Rasouli, A., & Kabiri, F. (2025). Comparative study of the profile of supragingival dental plaque and tooth decay in patients with lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *BMC Oral Health*, 25(1). <https://doi.org/10.1186/s12903-025-05762-4>
- Odonwodo, A., & Vashisht, P. (2023, 22 mai). Bullous systemic lupus erythematosus. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557445/>
- Pan, Q., Chen, J., Guo, L., Lu, X., Liao, S., Zhao, C., Wang, S., & Liu, H. (2019, 15 mars). Mechanistic insights into environmental and genetic risk factors for

systemic lupus erythematosus.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6456562/>

- Parodis, I., Gomez, A., Tsoi, A., Chow, J. W., Pezzella, D., Girard, C., Stamm, T. A., & Boström, C. (2023). Systematic literature review informing the EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *RMD Open*, 9(3), e003297. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003297>
- Pasoto, S. G., De Oliveira Martins, V. A., & Bonfa, E. (2019). syndrome and systemic lupus erythematosus : links and risks ; *Open Access Rheumatology Research And Reviews*, Volume 11, 33-45. <https://doi.org/10.2147/oarr.s167783>
- Pires, J. R., Nogueira, M. R. S., Nunes, A. J. F., Degand, D. R. F., Pessoa, L. C., Damante, C. A., Zangrando, M. S. R., Gregghi, S. L. A., De Rezende, M. L. R., & Sant'Ana, A. C. P. (2021). Deposition of Immune Complexes in Gingival Tissues in the Presence of Periodontitis and Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers In Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.591236>
- Ranario, J. S., & Smith, J. L. (2014, 1 septembre). Bullous Lesions in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4174920/>
- Rezvaninejad, R., Dadmehr, M., & Rezvaninejad, R. (2021). Prevalence of Oral Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Patients Referred to Shahid Mohammadi Hospital in 2018 - 2019. *Jundishapur Journal Of Health Sciences*. <https://brieflands.com/articles/jjhs-116144.html>
- Rodsaward, P., Prueksrisakul, T., Deekajorndech, T., Edwards, S. W., Beresford, M. W., & Chiewchengchol, D. (2017b). Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus : A Review of the Literature. *American Journal Of Clinical Dermatology*, 18(6), 755-762. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0286-9>
- Ruiz-Irastorza, G., & Bertsias, G. (2020). Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century : new drugs and new perspectives on old drugs. *Lara D. Veeken*, 59(Supplement_5), v69-v81. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa403>
- Saccucci, M., Di Carlo, G., Bossù, M., Giovarruscio, F., Salucci, A., & Polimeni, A. (2018). Autoimmune diseases and their manifestations on oral cavity: Diagnosis

- and clinical management. *Journal of Immunology Research*, 2018, 1–6.
<https://doi.org/10.1155/2018/6061825>
- Saeed, H. M., Amr, E. M., Rezk, A. R. L., & Elmoneim, W. A. (2022). Prevalence of oral manifestations in patients with lupus erythematosus in a sample of the Egyptian population: A hospital-based cross-sectional study. *F1000Research*, 10, 969. <https://doi.org/10.12688/f1000research.55332.4>
- Sahebari, M., Allaf, F. L., Nasrabadi, N., Ghazi, A., Khodashahi, M., Absalan, F., Mozafari, P. M., & Abbasi, S. (2023). Periodontal Disease in Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *Mediterranean Journal Of Rheumatology*, 34(3), 315. <https://doi.org/10.31138/mjr.20230724.pd>
- Sprow, G., Afarideh, M., Dan, J., Hedberg, M. L., & Werth, V. P. (2022). Bullous systemic lupus erythematosus in females. *International Journal Of Women's Dermatology*, 8(3), e034. <https://doi.org/10.1097/jw9.0000000000000034>
- Stefanski, A., Tomiak, C., Pleyer, U., Dietrich, T., Burmester, G. R., & Dörner, T. (2017). The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(20), 354–361. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0354>
- Stull, C., Sprow, G., & Werth, V. P. (2022). Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus : A Review for the Rheumatologist. *The Journal Of Rheumatology*, 50(1), 27-35. <https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>
- Su, X., Yu, H., Lei, Q., Chen, X., Tong, Y., Zhang, Z., Yang, W., Guo, Y., & Lin, L. (2024). Systemic lupus erythematosus : pathogenesis and targeted therapy. *Molecular Biomedicine*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00217-8>
- Vaillant, A. A. J., Goyal, A., & Varacallo, M. A. (2023, août 4). Systemic lupus erythematosus. StatPearls - NCBI Bookshelf.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
- Yalaoui, S., Gorgi, Y., Hajri, R., Goucha, R., Chaabouni, L., Kooli, C., & Ayed, K. (2002, mars). Anticorps antiprotéines ribosomales P et lupus systémique Ribosomal P autoantibodies and systemic lupus erythematosus. *Sciencedirect*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S116983300100254X?via%3Dihub>