

ESTOMATOLOGIA
Medicina Oral

**DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DAS
ULCERAÇÕES ORAIS**

Paulo Palmela
Leonor Cruz
Francisco Salvado

**Unidade de Medicina Oral.
Clínica Universitária de
Estomatologia da Faculdade de
Medicina de Lisboa.
2023**



Diagnóstico diferencial das ulcerações orais

Paulo Palmela,

Assistente Hospitalar Graduado de Estomatologia do CHLN

Co-coordenador da Unidade de Medicina Oral do Hospital de Santa Maria

Assistente convidado da Clínica Universitária de Estomatologia da FML-CHULN

Leonor Cruz,

Interna do Internato Complementar de Estomatologia do CHULN

Francisco Salvado,

Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa

Director do Serviço de Estomatologia e da Clínica Universitária de Estomatologia da Faculdade de Medicina de Lisboa e do Centro Hospitalar Lisboa Norte

2023

Índice

Introdução	3
Recolha de dados para o diagnóstico diferencial	6
1. História Clínica e Exame objectivo.....	6
2. Exames laboratoriais	7
Classificação das ulcerações orais	10
A. Úlceras agudas em episódio isolado	12
B. Úlceras agudas recorrentes	53
C. Úlceras crónicas	79
Gengivite descamativa	145
Queilites	152
Bibliografia	160

Introdução

Muitas patologias que afectam a mucosa oral manifestam-se por erosões e ulcerações. Podem ter um início agudo ou insidioso, resolverem em poucos dias ou persistirem por longos períodos, podem preceder, ocorrer simultaneamente ou posteriormente às manifestações extraorais da doença, mas, o que sempre ocorre em algum período é o sofrimento do doente e a diminuição da sua qualidade de vida.

A prevalência do envolvimento oral deste conjunto de doenças é de tal modo elevado [1] (Quadro seguinte) que deve levar o Estomatologista a considerá-las patologias do seu foro e sua responsabilidade, em todas as fases do processo clínico, ou seja, da prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento, e colaborar em equipas multidisciplinares nas patologias sistémicas multiorgãos.

Exemplos de prevalência do envolvimento oral em doenças sistémicas	
Pênfigo vulgar	80-90%
Penfigoide membranoso	85%
Líquen plano	70-77%
Eritema multiforme	60-70%
Stevens-Johnson e Necrólise epidermoide toxica	71-100%
Psoríase	43%
Doença de Behçet	97-100%
Lupus eritematoso sistémico	8-45%
Lupus discoide	4-25%
Doença do enxerto contra hospedeiro	25-80%
Esclerodermia	80%*
Doença de Crohn	0,5-20%
Artrite reumatoide	5-86% **

*- Contabilizando as manifestações orofaciais

** - Contabilizando as complicações articulares

O primeiro passo, e por vezes o mais difícil, é fazer o diagnóstico precoce destas patologias, uma vez que muitas delas se manifestam com alterações morfológicas semelhantes da mucosa e que são muitas vezes a primeira manifestação da doença.

Este texto foi pensado para sistematizar a informação científica actualizada de todas as patologias que porventura se possam manifestar com erosões e ulcerações na cavidade oral, de modo que seja uma fonte de fácil consulta em casos de difícil diagnóstico diferencial na nossa prática clínica diária.

Paulo Palmela

Abreviaturas mais utilizadas:

aGVHD - Reacção de enxerto contra-hospedeiro aguda
cGVHD - Reacção de enxerto contra-hospedeiro crónica
AINE – Anti-inflamatórios não esteroides
AR – Artrite Reumatoide
BFF - Bisfosfonatos
BMS – Burning mouth syndrome/Síndrome de ardência oral
CPC – Carcinoma pavimento celular
CU – Colite ulcerosa
DB – Doença de Behçet
DC – Doença de Crohn
DII – Doenças inflamatórias intestinais
DPM – Doença potencialmente maligna
GD – Gengivite descamativa
GI – Gastrointestinais
GMB – Glossite migratória benigna
GW – Granulomatose de Weneger
GUN – Gengivite ulcerativa necrosante
GVHD ou DECH – Reacção de enxerto contra hospedeiro
EM – Eritema multiforme
EBV – Virus de Epstein Barr
EBV-MCU – úlcera mucocutânea pelo EBV
EUC – Estomatite ulcerativa crónica
HBZ/HZ – Virus Herpes Zoster/Herpes Zoster
HSV – Virus Herpes simples
IF – Imunofluorescência
LES – Lupus eritematoso sistémico
LLO – Reacções liquenoides orais/ Lesões liquenoides reactivas
LNH – Linfoma não Hodgkin
LPO – Líquen plano oral
MAGIC – Síndrome com úlceras orais e genitais e inflamação das cartilagens
MFM – Micofenolato de mofetil
MIRM - Mycoplasma-induced rash and mucositis
MP – Monkeypox ou varíola dos macacos
MTX - Metrotexato
QRT - Quimioradioterapia
QT - Quimioterapia
TEN – Necrólise epidermoide tóxica
PFAPA – Febre periódica, aftas, faringite e adenopatias
RAS/UAR – Ulcerações aftosas recorrentes
RHO – Reacções de hipersensibilidade oral
RT – Radioterapia
SJS – Síndrome de Stevens-Johnson
TB – Tuberculose
TUGSE - úlcera traumática granulomatosa com estroma eosinofílico

*

Todas as fotografias não referenciadas são do Arquivo fotográfico do Serviço de Estomatologia do CAML

Recolha de dados para o diagnóstico diferencial

As erosões orais são resultado da perda parcial da integridade epitelial, e uma úlcera oral é caracterizada pela perda completa do epitélio, acompanhada por uma perda variável do tecido conjuntivo subjacente.

Úlceras e erosões são a manifestação final comum de um espectro de condições que vão desde doenças autoimunes a lesões neoplásicas, traumáticas, infecciosas, deficiências nutricionais e reações a drogas entre outras, e representam um desafio diagnóstico [2].

O diagnóstico diferencial de erosões e ulcerações orais é pois, um dos mais exigentes para o clínico especialista em Medicina Oral, uma vez que há uma sobreposição de características morfológicas, patológicas e histológicas em muitas destas doenças da cavidade oral e só os pequenos detalhes por vezes são decisivos.

Como em qualquer área da Medicina, uma boa história clínica e exame objectivo com descrição das alterações morfológicas é fundamental [3].

1. Aspectos fundamentais da História e Exame objectivo:

- Número de lesões (única ou múltiplas)
- Características da lesão
 - Forma, Morfologia, Cor, Limites e bordos
 - Consistência (mole, firme, duro, elástico, pulsátil, flutuação?) lobulado, verrucoso, com drenagem de líquido?)
 - Aderente à mucosa ou outras estruturas
- Localização (mucosa queratinizada vs não queratinizada)
- Duração (início súbito, insidioso)
 - Dias, meses, desde sempre?
- Progressão
 - Qual a evolução da lesão quanto ao tamanho?
 - As características morfológicas da lesão têm-se alterado?
 - Tem períodos de latência, de recorrência?
- Presença de vesículas precedendo as úlceras
- Outras alterações da mucosa (áreas liquenoides, etc)
- História de ulcerações cutâneas, genitais, oculares
- Idade
- Sintomas associados
 - Qual a sintomatologia local e sistémica que acompanha a lesão? (dor, febre, parestesias, anestesia, halitose, sensação de aumento de volume, drenagem de líquido, hemorragia, aumento dos gânglios, alterações do trânsito intestinal, artralgias, tosse, etc.)
- Factores de desencadeamento
 - Há uma causa aparente para a lesão? (Trauma, doença sistémica, hábitos, alergia)
- Exame objectivo da face
 - Assimetrias, Massas, Gânglios cervicais, Parestesias
- História médica e medicamentosa
- Medir e fotografar

2. Exames laboratoriais úteis no diagnóstico diferencial de lesões ulcerativas da cavidade oral e na gestão clínica das doenças.

Exames laboratoriais criteriosamente pedidos para esclarecimento de dúvidas pontuais também podem ser muito úteis na distinção de algumas patologias. Tabelas 1 – 4 [4]

Hematologia

Analises laboratoriais	Quando pedir
Hemograma completo	Ulcerações orais recorrentes Queilite angular crónica Dor ou sensação de ardor na cavidade oral Doença oral persistente Suspeita de Imunossupressão Suspeita de doença hematológica maligna Petéquias e hemorragia aumentada Antes de iniciar, e para monitorizar terapêutica imuno moduladora

Tabela 1. Indicações para requisitar análises hematológicas

Bioquímica

Analises laboratoriais	Quando pedir
Glicose Hemoglobina glicosada	Doentes que vão iniciar corticoides por um período prolongado, por exemplo nas doenças vesiculobolhosas, para monitorizar o risco de Diabetes ou agravamento deste.
Função hepática Bilirrubina, Fosfatase alcalina, Transaminases, γ-GT, INR e Albumina	Nos doentes que vão iniciar, ou para monitorizar, imunossupressores como a Azatioprina e o Micofenolato de mofetil; Quando há suspeita de doença hepática.
Função renal Sódio, Potássio, Ureia, Creatinina e taxa de filtração glomerular	Antes de iniciar terapêutica com Azatioprina, Micofenolato e mofetil, Colchicina ou Carbamazepina; Quando há suspeita de LES
Cinética do ferro e outros Vitamina B12	Investigação de ulcerações orais recorrentes Investigação de DII Suspeita de anemia
Ferro, Ferritina, Saturação da Transferrina, Capacidade total de transporte de ferro	Investigação de ulcerações orais recorrentes Investigação de DII Suspeita de anemia
Acido fólico	Investigação de ulcerações orais recorrentes Suspeita de anemia Monitorização da Carbamazepina e Metotrexato
Homocisteína	Deficit de Vitamina B12
Lípidos HDL, LDL, Colesterol total e Triglicéridos	Na prescrição de Retinoides está indicado conhecer o valor base, e 2 meses após terapêutica
Proteínas de fase aguda Proteína-C reactiva	Sem grande utilidade em Medicina oral (monitorização da actividade da AR e DII ?)
Calprotectina fecal	Ajuda diagnóstica nas DII. Nas Granulomatoses orofaciais, para despiste de DC
Zinco	Sem grande utilidade nas ulcerações orais Pode ser investigado nas Disgeusias e na Halitose
Enzima da conversão da Angiotensina	Nas Granulomatoses orofaciais para despiste de Sarcoidose
Metabolismo da terapêutica imunossupressora Tiopurina Metiltransferase 6-tioguanina e 6-metilmercaptopurina	Obrigatório antes de iniciar Azatioprina Úteis para controle da dose eficaz e toxicidade da Azatioprina

Teste Synacthen	Despiste de supressão suprarrenal com a corticoterapia prolongada
Glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)	Obrigatório antes de iniciar terapêutica com Dapsona

Tabela 2. Indicações para requisitar análises bioquímicas

Imunologia

Análises laboratoriais	Quando pedir
Inibidor da C1 Esterase	No angioedema sem urticária
Complemento. C3 C4	Na suspeita de LES, Síndrome de Sjogren, angioedema e anafilaxia
Imunoglobulinas (ver Tabela 7)	Suspeita de Sarcoidose, Síndrome de Sjogren, Imunodeficiência 1ª ou 2ª, Micoplasma Pneumoniae, Mieloma, Mucosite de células plasmáticas, Linfoma e doença hepática.
Anticorpos Factor Reumatoide	Sem grande utilidade em Medicina oral
Anticorpos antinucleares	Suspeita de LES, Síndrome Sjogren Não está indicada a repetição do teste ao longo do follow up
Anticorpo citoplasmático anti neutrófilo. (ANCA)	Suspeita de Vasculites/Poliangites DII
Ac anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA)	DII
Anticorpos para Antígenos nucleares extraíveis (ENA) Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB Anti-RPN Anti-Sm Anti-Jo-1 Anti-Scl-70 Anti-Pm-Scl Anti-Ku Anti-Mi-2 Anti-histona	Suspeitas de: LES, Sjogren LES, Sjogren Doença mista do tec conjuntivo, LES LES - - - LES, Sjogren - LES induzido por medicamentos
Ac anti-endomisio e anti-transglutaminase	Doença celíaca
Ac anti-células parietais (APCA)	Anemia perniciosa
Anticorpos anti-microsossomais (ou anti-tiroperoxidase) e os anti-tireoglobulina	Hipotireoidismo subclínico e autoimune

Tabela 3. Indicações para requisitar análises de imunologia

Microbiologia

Análises laboratoriais	Quando pedir
Não treponémicos: VDRL e RPR Treponémicos: EIA, TPHA, TPPA, FTA-abs Específico para Ac IgM: Anti treponema IgM EIA e imunoblot	Suspeita de Sífilis
Interferão-g release assay (IGRA)	Suspeita de Tuberculose Ao iniciar terapêutica imunossupressora pode ser útil descartar Tuberculose latente ou não diagnosticada
IgG e IgM do Mycoplasma	Eritema multiforme pelo Mycoplasma Pneumoniae
Imunoglobulinas específicas para o Toxoplasma gondii	Suspeita de Toxoplasmose
Hemoculturas para Brucella	Eritema Multiforme com história de contacto com gado ou consumo de laticínios não pasteurizados

Esfregaço de Tzanck	Suspeita de HSV
Esfregaço com cultura de Cândida	Ausência de resposta com a 1ª linha terapêutica para a Candidíase.
HIV Pesquisa de Ac anti-HIV	Antes de iniciar terapêutica imunossupressora Suspeita de HIV
HBV HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc total, Anti-HBc IgM	Antes de iniciar terapêutica imunossupressora Suspeita de Hepatite
HCV Anti-HCV e HCV-RNA	Antes de iniciar terapêutica imunossupressora LPO Suspeita de hepatite
VZV IgM e IgG	Antes de iniciar terapêutica imunossupressora

Tabela 4. Indicações para requisitar análises microbiológicas

Como interpretar alguns dos resultados (Tabelas 5-7):

HCV

Marcador	Infecção aguda	Infecção crónica	Infecção antiga Doente tratado ou recuperado espontaneamente
Anti-HCV	+	+	+
HCV-RNA	+	+	-

Tabela 5. Interpretação dos resultados dos marcadores para a infecção pelo HCV

HBV

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc total	Anti-HBc IgM	Situação do doente
+	-	+	+	Infecção aguda < 6 meses
+	-	+	-	Infecção crónica > 6 meses
-	+ ou -	+		Curado com imunidade. Mas também infecção latente ou oculta com risco de reactivação com imunossopressores
-	+	-		Vacinado
-	-	-		Sem infecção e sem imunidade. Com indicação para vacinação

Tabela 6. Interpretação dos resultados dos marcadores para a infecção pelo HBV

Imunoglobulinémia

Causas de Hiperglobulinemia	Causas de hipoglobulinemia
Infeções crónicas. (Todas) Osteomielite, Tuberculose, Endocardite	Imunodeficiência (quase todas)
Sjogren (IgG)	Linfomas (IgM)
LES, AR (Todas)	Infeções
Sarcoidose (IgG, IgA)	Drogas imunossupressoras
Doenças hepáticas	Plasmaferese
Doença de Hodgkin (igE)	Perdas renais
Infeções virais HIV e EBV (Todas) Infecção viral comum (IgM)	Perdas GI

Tabela 7. Causas de Hipo e Hiperglobulinemia

Classificação das Ulcerações orais

Várias classificações das úlceras orais têm sido propostas ao longo dos anos consoante a importância que cada autor dá ao seu número, aos factores morfológicos, etiológicos ou patogénicos envolvidos, ou ao tempo de evolução [5] [6] [7] [8] [9]. Porém, a que achamos mais didática e auxiliadora no raciocínio diagnóstico, e que utilizamos na nossa prática clínica na Consulta de Medicina Oral, é uma adaptação da classificação clássica em agudas e crónicas.

O primeiro passo para o diagnóstico é diferenciá-las em Agudas e Crónicas.

Definem-se como agudas aquelas com menos de 2-4 semanas de duração e para alguns autores até 6 semanas [10]. Dentro das agudas devemos ainda separar as que ocorrem em episódios isolados e as que recorrem. As crónicas são aquelas que persistem por mais de 4-6 semanas [11].

A. No grupo das **ulcerações agudas** que ocorrem em **episódios isolados**, podemos incluir:

1. Traumáticas

2. Alérgicas/Imunológicas

- Eritema Multiforme clássico
- Stevens-Johnson/Necrólise epidermoide
- Síndrome de Reiter/Artrite reactiva
- Reacções de hipersensibilidade oral

3. Induzidas ou relacionadas com medicamentos

4. Induzidas pela Radioterapia

5. Infecciosas

- **Bacterianas**
 - GUN
 - Gonorreia
- **Virais**
 - Infecção primária pelo HSV
 - Varicela e infecção primária pelo HZV
 - Vírus de Epstein Barr (EBV)
 - Citomegalovírus
 - Coxsackie (Doença da boca, pés e mãos e Herpangina)
 - Sars CoV-2
 - Monkeypox

B. No grupo das **agudas recidivantes**, podemos encontrar:

1. Traumáticas

2. Ulcerações aftosas recorrentes

- **Primária ou idiopática**
- **Secundária**
 - Doença de Behçet
 - PFAPA
 - MAGIC
 - Doenças Gastrointestinais
 - Deficiências nutricionais
 - Outras

3. Infecções virais

- HSV
- HZV
- HIV

4. Neutropenia cíclica e outras imunodeficiências primárias

5. Eritema multiforme recorrente

C. No último grupo das **ulcerações persistentes ou crónicas, podemos ter:**

1. Traumáticas

2. Infecciosas

- Sífilis
- Tuberculose
- Fungos
- Parasitas

3. Doenças inflamatórias

- Eritema multiforme crónico
- Sialometaplasia necrosante
- Granulomatose de Wegener
- Líquen plano oral
 - Displasia epitelial oral
- Estomatite ulcerativa crónica

4. Doenças vesiculobulhosas

- Pênfigo
- Pênfigo paraneoplásico
- Penfigoide membranoso

5. Lupus eritematoso

6. Neoplásicas

7. Doenças sistémicas

- **Doenças hematológicas**
- **Artrite Reumatoide**
- **Doença do enxerto contra hospedeiro**
- **Psoríase**
- **Arterite de células gigantes**

D. Localizações específicas com patologia própria

1. Gengivite descamativa

2. Queilites

- **Reversíveis**
- **Persistentes**
- **Associadas a doenças sistémicas**

Úlceras Agudas em episódio único

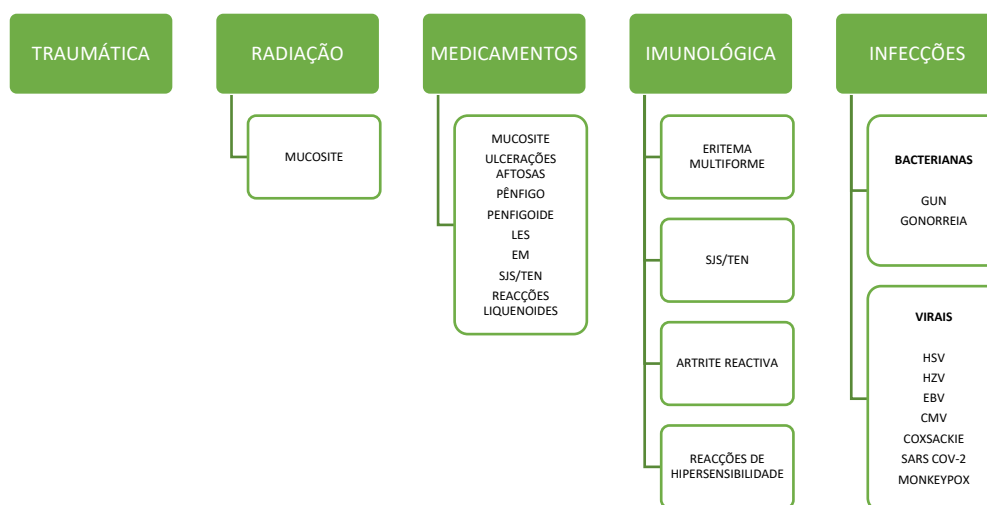


Figura 1 - Classificação das úlceras orais agudas que ocorrem em episódio único.

A. 1. Ulcerações agudas traumáticas

São as ulcerações orais mais frequentes e estão relacionadas com trauma frequente e repetido.

Por vezes apresenta bordos elevados e endurecidos e pode simular o Carcinoma.

É necessário identificar o factor local responsável [12]. Podem ser:

- dentes fracturados,
- prótese mal-adaptadas (Figura 2),
- mordedura acidental ou autoinfligida (doenças psiquiátricas),
- queimaduras térmicas por alimentos, bebidas quentes e equipamento dentário (Figura 2).
- queimaduras químicas acidentais, medicamentosas ou por materiais dentários (branqueadores, ácido fosfórico, peróxido de hidrogénio, etc),
- drogas recreativas,
- hábitos parafuncionais como bruxismo, sucção, etc

Normalmente resolvem após remoção do factor causal em 2 a 4 semanas.



Figura 2 - Úlcera traumática da língua por gancho de prótese esquelética (Esquerda) e queimadura da face interna do lábio por instrumento rotativo (Direita)

A. 2. Ulcerações agudas alérgicas/imunológicas

Eritema Multiforme (EM)

Condição mucocutânea ulcerativa e bolhosa mediada imunologicamente e que se apresenta classicamente com discretas lesões em alvo e que pode envolver as mucosas e a pele. Atinge a cavidade oral em mais de 70% dos casos.

Trata-se de uma resposta imunológica anormal mediada por células T.

Pela clínica pode ser dividido em 3 subgrupos [13]:

- **EM clássico**, autolimitado.
- **EM recorrente**. Há recorrência em 30-37% dos casos. Podem chegar a 6 episódios por ano, durante 6 a 10 anos.
- **EM persistente ou crônico**. Estão descritos casos raros de EM crônico, resistentes à terapêutica, e que podem estar associados a doenças malignas, doenças inflamatórias intestinais, EBV, CMV, HCV, Candida e Influenza.

Pode ser confundida com uma condição mais grave, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) mas são consideradas actualmente doenças diferentes [14]. Partilham lesões mucosas semelhantes, mas lesões cutâneas distintas. Há diferenças nas causas potenciais, apresentação clínica, demografia dos doentes e patologia.

Causas desencadeantes:

- Os Herpes vírus são a causa mais frequente, > 60% em adultos e 35% em crianças, e esta possibilidade deve ser considerada em todos os doentes [15] (Tabela 8).
- Mycoplasma pneumoniae e EBV podem estar também implicados.
- Medicamentos como AINE's, antibióticos, antifúngicos, anti-histamínicos e antivirais em 10% dos casos.
- Recente associação com o SARS-Cov2 [16].

Os restantes casos são idiopáticos, sem causa aparente, embora se pense que muitos sejam devidos a reactivações subclínicas do HSV [13].

Clínica

O termo EM reflete as múltiplas e variadas apresentações clínicas.

A gravidade clínica também é muito variável e podemos dividir o EM em 2 categorias:

- Minor, apenas com envolvimento cutâneo e não mais do que uma mucosa, habitualmente a oral.
- Major, com envolvimento simultâneo da pele e de 2 ou mais mucosas, sendo normalmente a oral uma delas. Também pode haver envolvimento genital e ocular (Tabela 9)

Alguns autores consideram uma terceira categoria, o EM oral, quando as lesões são exclusivas da mucosa oral.

Mais frequente em jovens adultos (20-40 anos de idade). A predominância dos sexos varia consoante os autores, mas há uma predominância masculina em crianças.

Raramente, podem ocorrer sintomas prodrômicos (ou seja, febre, mal-estar, dor de cabeça, tosse, rinite, dor de garganta, mialgia, artralgia, náusea), que geralmente ocorrem 7 a 14 dias antes do desenvolvimento das lesões mucocutâneas.

Manifestações orais – As lesões orais ocorrem em 35-70% dos doentes com lesões cutâneas e também podem ocorrer com poucas ou nenhuma lesões cutâneas [17].

Pode haver uma variabilidade considerável na aparência das lesões orais, variando de eritema oral difuso a ulcerações superficiais multifocais. Inicialmente, as vesículas ou bolhas também podem estar presentes. Qualquer área da boca pode ser atingida, sendo a mucosa jugal, o palato e a língua os mais afetados.

“Triggers” do Eritema Multiforme	
Infecções 90% dos casos	Virais HSV 1 e 2 (70-80% dos casos) HCV EBV Citomegalovírus Influenza
	Bacterianas Mycoplasma Pneumoniae Mycobacterium Tuberculosis Yersinia enterocolitica
	Fúngicas Candida Histoplasma
Medicamentos (Detalhado no capítulo A.3., Tabela 17)	AINE's Antiepiléticos Sulfonamidas Antibióticos Vacinas (especialmente em crianças)
Condições imunológicas	DECH, DII, Poliarterite nodosa, Sarcoidose, LES Aftose complexa
Outros	Doenças malignas, Menstruação, Acido benzóico (conservante alimentar) Sensibilidade à luz do Sol, Perfumes

Tabela 8. Factores desencadeantes do Eritema Multiforme

Na maioria dos casos, observam-se lesões labiais que apresentam crostas hemorrágicas dos lábios (Figura 3). Pode haver dor oral e perioral leve a intensa que pode comprometer a fala, a alimentação e a ingestão de líquidos.

As lesões labiais e orais cicatrizam sem deixar sequelas ou cicatrizes.



Figura 3 - Lesões labiais características do EM

Manifestações cutâneas – A lesão cutânea clássica do EM é uma lesão em alvo (Figura 4) caracterizada por anéis eritematosos concêntricos separados por anéis de cor quase normal com o tamanho da lesão variando de 2 a 20 mm. Normalmente, há uma distribuição simétrica das lesões pelas extremidades (distribuição acral).

As lesões são geralmente assintomáticas.

Manifestações cutâneas menos comuns de EM incluem máculas, pápulas, vesículas, bolhas e placas de urticária.

Cura em 1 a 4 semanas sem deixar cicatrizes, embora alguma hipopigmentação ou hiperpigmentação transitória possam ser observadas.



Figura 4 - Lesões cutâneas em alvo. Retirado de *Dent Clin N Am* 57 (2013) 583–596
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.001>

	Envolvimento	Manifestações clínicas
EM minor	<p>Pele: Menos de 10% da superfície corporal Mucosas: incomum, mais frequente na cavidade oral (Vermelho do lábio, mucosa do lábio, gengiva e palato)</p> <p>Ocasionalmente, o EM minor não apresenta envolvimento da pele e é localizado apenas à mucosa oral*</p>	<p>Pele: Distribuição simétrica, Predileção pelas extremidades, Lesões em alvo, Nikolsky negativo Mucosas: Ulcerações superficiais, hemorrágicas e dolorosas. Cura sem cicatrizes Recuperação em 1-4 semanas</p>
EM major	<p>Pele: Menos de 10% da superfície corporal Mucosas: 2 ou mais mucosas envolvidas, sendo a mucosa oral, geralmente, uma delas</p>	<p>Pele: Distribuição simétrica, Predileção pelas extremidades, Lesões em alvo, Nikolsky negativo Mucosas: Mais extensa que no EM minor. Múltiplas pápulas, vesículas e ulcerações, dolorosas e generalizadas. Recuperação em 1-6 semanas</p>

*- Alguns autores consideram esta variante como uma terceira classe de EM, o EM oral.

Tabela 9. Diferenças entre o EM minor e o EM major.

Há também algumas diferenças consoante a etiologia (Tabela 10).

	EM associado ao HSV	EM induzido por medicamentos
Etiologia	HSV	Medicamentos
Clínica	<p>Sinais prodrômicos leves ou ausentes. Agudo, autolimitado e recorrente</p>	<p>Síndrome prodrômico semelhante a gripe. Agudo, autolimitado, não recorrente</p>
Locais prediletos	<p>Pele – Distribuição acral, Lesões em alvo Mucosa – Lesões moderadas e leves</p>	<p>Pele – Distribuição acral. Bolhas Mucosa – Lesões proeminentes</p>
Histopatologia	Necrose focal de queratinócitos, edema, infiltração proeminente de mononucleares: CD4+	Extensa necrose de queratinócitos, menos edema, infiltração proeminente de mononucleares: CD4+
Imunohistoquímica	Positivo para HSV-DNA (PCR)	Negativo para HSV-DNA (PCR)
Mortalidade	-	5-15%

Tabela 10 – Diferenças clínicas e histopatológicas entre o EM associado ao HSV e o EM induzido por drogas.

O EM não está associada a padrões imunológicos específicos ou alterações serológicas como outras doenças autoimunes.

Histopatologia

Biópsia também é inespecífica sem nenhuma característica patognomónica. Os achados mais frequentes são: Edema intercelular e intracelular; Formação focal de microvesículas; Agrupamento de coágulos amorfos eosinofílicos no epitélio; Infiltração de mononucleares e polimorfonucleares em todas as camadas do epitélio; Acantose; Alongamento das cristas epiteliais; Infiltração difusa de mononucleares na parte superior da lamina própria; Edema marcado do tecido conjuntivo, causando a separação e fendas por baixo da membrana basal.

A IF directa é inespecífica, mas pode revelar uma perivasculite positiva para o C3 e IgM.

Diagnóstico

O diagnóstico faz-se principalmente pela história e apresentação clínica. Tipicamente a história revela um início agudo de lesões orais e/ou cutâneas, precedidas por uma infecção pelo HSV ou após a introdução de uma droga recente. Na observação, as lesões em alvo suportam o diagnóstico de EM. A detecção do HSV-DNA por PCR na biópsia é a técnica mais fiável para o diagnóstico de EM associado ao HSV, com uma sensibilidade de 94% e especificidade de 100%. A IF directa e indirecta podem ajudar a excluir as doenças vesiculobulhosas.

O EM é autolimitado, com resolução pelas 1 a 4 semanas e sem deixar lesões cicatriciais. Faz diagnóstico diferencial com Gengivoestomatite pelo HSV, doenças vesiculobulhosas e SJS. Tabelas 11 e 12.

Doença	Clínica	Diferenças com EM
Gengivoestomatite herpética primária	Geralmente observado em crianças com menos de 5 anos Múltiplas úlceras orais dolorosas precedidas por vesículas Febre e mal-estar geral	Múltiplas ulcerações puntiformes que coalescem para formar ulcerações dolorosas irregulares maiores. Principalmente em crianças; e geralmente não apresentam lesões cutâneas
Pênfigo	Múltiplas úlceras rasas, irregulares e dolorosas, precedidas por bolhas. Ocorre na meia-idade. Sinal de Nikolsky positivo. Trata-se de uma doença crónica com períodos de remissão ou exacerbação	O EM é agudo com lesões em alvo. Ausência de anticorpos contra a desmogleína no EM. Imunofluorescência directa mostra aparência de “rede de pesca” no Pênfigo.
Penfigoide bolhoso	Condição crónica. Apresenta-se com grandes bolhas ou vesículas intraorais. Conjuntiva e outras membranas mucosas podem estar envolvidas Histologicamente, observa-se uma divisão separando o epitélio e o tecido conjuntivo	EM é aguda com lesões em alvo Nenhum anticorpo detectado na imunofluorescência no EM
Pênfigo para neoplásico	Doença crónica que apresenta lesões cutâneas progressivas polimórficas. Envolvimento mucoso grave. Presença de malignidade subjacente. Envolvimento da conjuntiva.	EM é agudo Geralmente não associado a malignidade. Nenhum anticorpo detectado na imunofluorescência no EM
SJS	< 10% de superfície corporal Início súbito de lesões erosivas orais, genitais, nasais ou na conjuntiva Erosões irregulares dolorosas, hemorrágicas com pseudomembrana na mucosa jugal, palato e vermelho do lábio. Croscas nos lábios. Pode deixar cicatriz	Lesões mais extensas e destrutivas Lesões cutâneas em alvo atípicas na face, pescoço, tronco. Nikolsky + Sinais prodrómicos. Duas ou mais mucosas envolvidas.

Tabela 11. Diagnóstico diferencial do EM

Mycoplasma-induced rash and mucositis (MIRM)

O *Mycoplasma pneumoniae* é uma bactéria patogénica que causa pneumonia adquirida na comunidade. Está associada a erupções mucocutâneas em quase 25% dos doentes, principalmente crianças e jovens adultos [18](Figura 5). Caracteriza-se por uma severa mucosite e moderado envolvimento cutâneo. Autores recentes consideram que a sua apresentação clínica difere do clássico eritema multiforme e sugerem uma nova entidade distinta “mycoplasma-induced rash and mucositis” (MIRM).



Figura 5 – Lesões exuberantes nos lábios. MIRM

Os modelos patogénicos sugeridos são diferentes [19]:

- EM, SJS e TEN – Reacção de hipersensibilidade tardia tipo IV e citotoxicidade mediada pelo ligante Fas.
- “*Mycoplasma-induced rash and mucositis*” – Produção de imunoglobulinas pela proliferação de clones de células B que induzem o depósito de imunocomplexos na pele e mucosas.

Diagnóstico

Há uma predominância masculina, sintomas prodrómicos frequentes, envolvimento severo de várias mucosas, uma boa resposta aos corticoides e antibióticos, mínimas sequelas oculares, baixa recorrência de lesões cutâneas e uma histologia semelhante à Necrólise epidérmica tóxica na biopsia cutânea. As lesões cutâneas são mais atípicas, não tendo o aspecto clássico em alvo e não têm a distribuição preponderante nas extremidades (Figuras 6 e 7) (Tabela 12).



Figura 6 - Conjuntivite, lesão cutânea em alvo atípica no pescoço com vesícula central e ulcerações extensas e confluentes labiais



Retirado de Ben Rejeb B, Ben Hammouda B, Korbi M, Belhadjali H, Toumi A, Youssef M, et al. *Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis: A new entity. Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2022;88:349-53.

Características	EM	SJS	MIRM
Género	Sem diferenças	Sem diferenças	Homens 60%
Idade média de início	Jovens 25	Adultos 45	Crianças 12
Infecção Herpética anterior	++	+/-	-
Sintomas respiratórios prodrômicos	-	+/-	++
Pneumonia atípica	-	-	+++
Distribuição acral	+++	+/-	+/-
Alvos típicos	++	+/-	+/-
Alvos atípicos	+/-	++	++
Bolhas	+/-	++	+++
% Superfície corporal envolvida	<10	<10	<10
Mucosas	Limitado	Severo > 2 mucosas	Severo > 2 mucosas
Histologia	Degeneração hidrópica dos queratinócitos basais. Espongiose. Queratinócitos apoptóticos. Moderado infiltrado linfocítico perivascular	Mais queratinócitos necróticos. Infiltrado dérmico mais denso. Extravasão de eritrócitos.	Queratinócitos apoptóticos. Infiltrado esparso perivascular na derme. Padrão semelhante à necrólise epidérmica tóxica
Etiologia	HSV+++	Medicamentos++	Micoplasma Pneumoniae
Tratamento	Sintomático	Corticoterapia sistémica	Antibióticos e corticoides
Prognóstico	Favorável 30% recorrem	5% de mortalidade	Favorável 8% recorrem
Características	EM	SJS	MIRM
Sequelas	-	+ Sinequias oculares Cegueira Pigmentação	+/- Lesão da mucosa ocular Ulcerações da córnea. Sinequias Doença pulmonar restritiva

- Ausente; +/- raro, + presente; ++ frequente, +++ muito frequente
Tabela 12. Diagnóstico diferencial do EM/SJS e MIRM

Assim os critérios sugeridos para o diagnóstico são:

- Jovens (idade média - 12 anos)
- História de infecção respiratória.
- Mucosite especialmente proeminente, envolvendo pelo menos duas mucosas
- Lesões ulcerativas e sangrantes na cavidade oral
- Lesões cutâneas em alvo atípicas
- Achados histológicos semelhantes à Necrólise epidérmica tóxica
- Boa resposta aos antibióticos e corticoides
- Ac IgM positivos para o Mycoplasma pneumoniae ou PCR positiva



Figura 7 - Outro caso clínico de MIRM em criança. Conjuntivite, Mucosite extensa e lesões cutâneas esparsas e atípicas. Retirado de *Mycoplasma pneumoniae induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review 2014* by the American Academy of Dermatology, Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.06.026>

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise epidérmica tóxica

São consideradas reações de hipersensibilidade tardia a droga e representam uma emergência médica. O diagnóstico precoce é fundamental para a sobrevivência do doente. A Septicémia na fase aguda é a causa de morte mais comum.

Calcula-se uma incidência de 9 por milhão para o SJS, 1,4-1,8 por milhão para o SJS/TEN e 1,5-2,2 por milhão para o TEN. A taxa de mortalidade andarás pelos 4,8, 19,4 e 14,8 respectivamente [20].

Crianças de 1-10 anos, e idosos > 70 anos, são os mais afectados (Figura 8)

O período entre a ingestão da droga e o início dos sintomas é de 4 a 8 semanas. No entanto, para drogas de baixo risco ou drogas não tipicamente envolvidas no SJS/TEN, pode haver uma latência de até 30 semanas [21].

Factores de risco

Alguns factores de risco para SJS/TEN são o HIV, doenças hematológicas malignas, doenças hepáticas e renais, idade avançada e LES.

Clínica

Apresenta uma fase prodrómica semelhante à gripe seguida de lesões mucocutâneas (orais, genitais e oculares) dolorosas. A diferença entre o SJS, SJS/TEN e TEN (anteriormente designado por Síndrome de Lyell) é definida pela superfície corporal envolvida no destacamento da pele.

Um consenso internacional de 1993 classificou 5 doenças mucocutâneas bolhosas severas baseadas em critérios morfológicos (Tabela 13).

Crítérios	EM Major	SJS	SJS/TEN overlap	TEN com máculas	TEN sem máculas
Pele destacada *	<10%	<10%	10-30%	>30%	>10%
Lesões em alvo	Típicas ou atípicas	atípicas	atípicas	atípicas	Não
Lesões elevadas (palpáveis)	Sim	Não	Não	Não	Não
Distribuição	Extremidades	tronco	tronco	tronco	tronco
Progressão para TEN	Não	Possível	Possível/Provável	-	-

* Superfície corporal afectada.

Tabela 13. Critérios diagnósticos do SJS/TEM. Adaptado de Bastuji-Garin S et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129(1): 92-96

Apenas a forma Major do Eritema Multiforme foi incluída, que é caracterizada pelo envolvimento mucoso severo.

As várias entidades clínicas são definidas pela morfologia das lesões e sua distribuição. A característica do EM Major, as erosões e ulcerações mucosa, são encontradas em 90% dos doentes com SJS/TEN.

Como referido anteriormente a EM é considerada uma doença distinta de todas as formas de SJS/TEN.

Ao contrário do EM que ocorre em cerca de 30% dos casos, a recorrência no SJS/TEN é uma raridade a não ser que se volte a administrar a droga responsável.

Clinicamente, são consideradas lesões típicas se são bem demarcadas e se tem 3 componentes: dois anéis concêntricos à volta de uma lesão central. As atípicas têm apenas 2 zonas e são menos marcadas.

Todas as formas de SJS/TEN caracterizam-se pela formação de vesículas disseminadas numa pele eritematosa e lesões em alvo atípicas e não elevadas. Em quase todos os casos há envolvimento mucoso.

Histopatologia

Além da suspeita clínica, o diagnóstico deve ser confirmado por biópsia. A IF pode ser necessária para eliminar a suspeita de doença vesículo bolhosa.

Histopatologicamente, o EM caracteriza-se por uma dermatite de interface com um proeminente infiltrado linfocítico e poucos queratinócitos apoptóticos. O centro da lesão em alvo pode mostrar necrose da epiderme em vários graus, mas com pouca inflamação. No SJS/TEN encontramos necrose de toda a epiderme com formação de vesícula suprabasal ou subepidérmica com queratinócitos apoptóticos e mínimo infiltrado inflamatório.

Clinicamente este fenómeno demonstra-se no Sinal de Nikolsky, em que as camadas superiores da epiderme podem ser destacadas com a aplicação de uma força tangencial com um dedo sobre pele aparentemente intacta.

A SJS a SJS/TEN overlap e a TEN tem um conjunto de características em comum e são hoje consideradas uma doença única em contínuo, que são distinguidas fundamentalmente pela severidade. Não são distinguíveis pela histopatologia.

Um conjunto de drogas têm sido consideradas de alto risco para o SJS/TEM:

Aluporinol, Carbamazepina, Lamotrigina, Sulfonamidas, Sulfalazina, Fenobarbital, Fenitoína, e alguns AINE's (Piroxicam e Meloxicam) são as mais frequentemente implicadas (Ver Capítulo A.3.Tabela 22).

Drogas com moderado risco são as Cefalosporinas, Quinolonas, macrolidos, tetraciclina e alguns AINE's como o Diclofenac (Figura 8).

Drogas sem risco acrescido são os beta-bloqueantes, inibidores da ACE, Bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, antidiabéticos, insulina e alguns AINE's como o Ibuprofeno.

Estudos recentes referem também potencial nos inibidores da tirosina quinase (Imatinib, Vemurafenib) e nos inibidores EGFR e mais raramente nos inibidores Checkpoint.

A avaliação da responsabilidade da droga como causadora do SJS/TEN é feita pelo algoritmo ALDEN (Figura 9)



Figura 8 - SJS com envolvimento de múltiplas mucosas, à esquerda e úlcera lingual relacionada com o Diclofenac num doente com SJS à direita.

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	> 56 days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
Dechallenge	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	-2 or 0
	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^c	
Other cause	Possible -1	Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
		Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score > 3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score - 12 to 10			

<0, Very unlikely; 0-1, unlikely; 2-3, possible; 4-5, probable; ≥6, very probable

Figura 9 - Algoritmo Alden. Retirado de *Clinic Rev Allerg Immunol* <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8654-z>

No entanto, cerca de 25% dos casos de SJS/TEN não estão relacionados com drogas e nos jovens < 18 anos as infecções virais são mais responsáveis que os medicamentos.

Diagnóstico

O diagnóstico diferencial faz-se com as doenças vesículo bolhosas, LES e DECH.

A biopsia com IF directa pode ser necessária para tal. No SJS/TEN não há deposição de imunoglobulinas.

Os testes cutâneos (Patch testes) são os únicos testes de reexposição do doente à droga aceitáveis e sem risco. Têm uma sensibilidade longe do ideal, mas sem efeitos adversos.

Os testes intradérmicos ou sistémicos de reexposição, considerados o “gold standard” nas patologias alérgicas, estão contraindicados.

Devido à baixa sensibilidade do Patch teste, têm sido tentados outros testes. O mais corrente é o teste de transformação linfocitária (TTL). Baseia-se na detecção de uma resposta proliferativa de células T usando como estímulo o fármaco suspeito, sabendo-se, no entanto, que este tipo de resposta está presente em quase todas as reações alérgicas a fármacos, do tipo I ao tipo IV.

A sensibilidade varia com o fármaco testado. É elevada para os beta-lactâmicos e anticonvulsivantes, mas diminui para os restantes grupos. Quanto mais precocemente for realizada no SJS/TEN, mais sensível é.

Síndrome de Reiter/Artrite reactiva

A síndrome de Reiter, hoje com o nome de Artrite reactiva, apresenta a triada clássica de conjuntivite, uretrite e artrite em jovens adultos que ocorre depois de uma infecção urogenital ou gastrointestinal. É conhecida pelos estudantes de medicina pela rima: “*syndrome where one can't see, can't pee and can't climb a tree*”. Enquadra-se hoje no grupo das Espondilartrites seronegativas [22].

São considerados dois tipos de Artrite reactiva:

1. Epidémica ou pós-disentérica (mais nas crianças, cerca de 70% destas tiveram diarreia antes da artrite reactiva)
2. Endémica ou venérea (mais nos adultos)

Também já foi descrito após infecções respiratórias e urinárias.

É mais frequente nos homens (75%) e o pico da idade na 2ª década de vida.

É mais frequente nos doentes com HIV e nos portadores de HLA-B27.

A patofisiologia da Artrite reactiva parece ter um componente infeccioso e outro imunológico. Ocorre semanas após infecções gastrointestinais ou urogenitais por Chlamydia Trachomatis, Shigella flexneri, Salmonella enteritidis e outras, Yersinia enterocolica, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, etc

Clínica

Há uma grande variabilidade na severidade e número e “timing” das características clínicas (Tabela 14) Ocorre cerca de 4 semanas após a infecção.

Um número significativo de doentes apresenta manifestações mucocutâneas e lesões orais ulcerativas (Figura 10)

Gerais	Febre, fadiga e perda de peso
Urogenitais 90% dos doentes	Uretrite. Prostatite
Reumatológicos	Artrite poliarticular assimétrica, periférica e/ou espinhal. (Joelhos e tornozelos são os mais afectados). Dor lombar em 50% dos doentes. Entesite (Dor no tendão de Aquiles em 40% dos doentes)
Oftalmológicos	Conjuntivite. (em 30-60% dos doentes) Uveíte. Queratite
Dermatológicos	Queratoderma blenorrágico. (em 10% dos doentes, mas muito característica). Começa por maculas e vesículas na planta dos pés e na palma das mãos que progridem para pápulas e placas hiperqueratóticas) Balanite/vulvite circinada. (em 50% dos doentes). Distrofia das unhas
Orais	Maculas eritematosas, pápulas e placas. Erosões e úlceras geralmente indolores. Glossite e Língua geográfica.
Viscerais	Manifestações neurológicas, renais ou cardíacas

Tabela 14 – Manifestações clínicas da Artrite reactiva



Figura 10 - Caso clínico de Artrite reactiva após gonorreia. Retirado de Aitken-Saavedra, Juan. *Reactive arthritis: images.2021 Dermatology Online Journal*, 27(7) DOI: 10.5070/D327754373

Diagnóstico

Faz-se pela história clínica e pelos achados objectivos.

Pode ser difícil uma vez que apenas um terço apresenta a tríade clássica, e algumas das manifestações só surgem anos depois e só a constelação dos sintomas permite o diagnóstico [23].

Na investigação diagnóstica encontramos:

- Factor reumatoide e ANA negativos
- Proteína C-reactiva e VS geralmente elevadas
- Urinocultura negativa (pode ser positiva para Chlamydia se foi esta a responsável pela infecção desencadeante).
- Coprocultura positiva para Salmonella, Shigella ou Yersinia se obtida precocemente
- Biópsia sinovial com infiltrado inflamatório perivascular de neutrófilos.
- Biópsia da Queratoderma blenorragica com macropústulas espongiiformes na epiderme, microabscessos intra epidérmicos, papilomatose marcada e acantose.
- Radiologia precoce com alargamento dos tendões no calcanhar
- Radiologia em fases adiantadas com erosões ósseas e proliferações ósseas adjacentes, especialmente nos membros inferiores e ossificação paravertebral

Diagnóstico diferencial

Diagnóstico diferencial com outras espondilartrites seronegativas, Gota, AR, Artrite psoriática, Artrite séptica, DB, Sífilis, Psoríase e com a doença de Kawasaki nas crianças.

Prognóstico

Geralmente tem uma duração de 3 a 12 meses e pode resolver espontaneamente ou progredir para doença crónica com remissões e recorrências. Nas crianças é menos severa. Os portadores do HLA-B27 tem pior prognóstico.

Reacções orais de hipersensibilidade (RHO)

Apesar de relativamente comuns na pele, as RHO são menos frequentes na cavidade oral, provavelmente devido aos mecanismos de defesa da mucosa oral.

São definidas como um processo inflamatório que envolve a mucosa oral em contato com um alérgico. A RHO é um tipo de reação de hipersensibilidade tardia tipo IV, mediada pelas células T. As reações imediatas tipo I, dos quais o Angioedema é o exemplo, estão fora do âmbito desta publicação.

Os sinais de RHO vão desde eritema, edema, descamação, reações liquenoides, placas, vesículas, bolhas e ulcerações e os sintomas vão desde uma sensação de queimadura, a prurido, parestesias e dor. [24].

Os produtos mais frequentemente implicados estão representados na Tabela 15.

O diagnóstico é difícil pois a apresentação clínica é muito variável, a histologia pouco específica e os testes epicutâneos confirmatórios (Patch testes) com pouca evidência quando comparados com os das reações de hipersensibilidade cutâneas [25].

Grupos		Agentes [26]
Materiais dentários [27]	Resinas	Acrilatos, Diacrilatos, Triacrilatos, Metacrilatos, Dimetacrilatos, Bisfenol glicil metacrilato (BIS-GMA)
	Metais	Níquel, Mercúrio, Paládium, Ouro, Crómio, Platina, Cobalto, Titanium
Aromatizantes	Canela, Eugenol, Balsamo do Peru, Mentol, Baunilha, Hortelã-pimenta	
Conservantes	Formaldeído, Parabenos, Imidazolidinil de ureia, Diazolidinil ureia, Quaternarium 15, Metilisotiazolinona, Propilenoglicol	

Tabela 15. Principais agentes causadores de RHO

No entanto, os testes epicutâneos são o “gold standard” para o diagnóstico do alérgico responsável e devem ser realizados sempre que a história e a observação não esclareçam. Outro auxiliar diagnóstico é o teste de transformação linfocitária, apesar de mais caro e de disponibilidade mais limitada.

A.3. Ulcerações induzidas ou relacionadas com medicamentos

As reações medicamentosas adversas orais são frequentemente negligenciadas na farmacovigilância dos medicamentos pelos profissionais e inclusive nos ensaios clínicos. Muitas destas reações são apenas identificadas após muitos anos da droga estar disponível no mercado, como ocorreu com os bisfosfonatos. Com o aumento da diversidade e da complexidade dos medicamentos nos anos recentes e futuros é fundamental que os profissionais de saúde oral estejam atentos e identifiquem o problema.

Para facilitar podemos agrupar os medicamentos associados a ulcerações orais com base no aspecto morfológico da úlcera, a que geralmente estão associados. Assim temos:

1. Drogas associadas a ulcerações aftosas (Tabela 16)

A diferenciação entre as ulcerações aftosas recorrentes e estas ulcerações aftosas induzidas por drogas pode ser difícil. No entanto, estas, tendem a ser numerosas e simultâneas, de dimensões semelhantes (2 a 3 mm) e tendência a coalescer em úlceras maiores de 0,5 a 2 cm, com dor mais intensa, duração mais prolongada e com recorrência após nova administração do medicamento [28].

Classe	Medicamento
Antianginosos	Nicorandil
Antihipertensivos	Captopril
AINE's	Piroxicam
Bisfosfonatos	Alendronato, Etidronato, Risedronato
Inibidores da mTOR	Everolimus, Sirolimus, Ridafofolimus, Tamsirolimus

Tabela 16. Drogas associadas a ulcerações aftosas

2. Drogas associadas a Mucosite iatrogénica antineoplásica (Tabela 17)

A Mucosite surge geralmente na mucosa móvel, com ulcerações não uniformes, com maior profundidade, presença de pseudomembrana e ausência de um halo eritematoso. As lesões surgem 4 a 5 dias depois do início da quimioterapia com o auge pelo sétimo ao décimo dia. É discutida também no capítulo A.4

A mucosite desenvolve-se em até 81% dos doentes submetidos a algumas formas de quimioterapia, e dura cerca de duas semanas após cessar os fármacos responsáveis. Os agentes com o risco mais elevado são a cisplatina, o 5-fluouracil, o metotrexato, doxorubicina e a ciclofosfamida [29]. O risco de mucosite aumenta com a intensidade da terapêutica, a sequência dos ciclos e o seu efeito cumulativo. O risco de mucosite parece aumentar com os ciclos subsequentes, se tiver ocorrido no ciclo anterior.

Classe	Medicamento	Classe	Medicamento	
Agentes alquilantes	Busulfan	Alcaloides da Vinca	Vinblastina	
	Bendamustine		Vincristina	
	Clorambucil		Vinflunina	
	Lomustine		Vinorelbina	
	Melfalan		Outros citotóxicos	Bleomicina
	Procarbazina	Dactinomicina		
Antraciclinas	Daunorubicina	Eribulin		
	Doxorubicina	Mitomicina		
	Epirubicina	Romidepsina		
	Idarubicina	Trastuzumab		
	Mitrozantone	Bevacizumab		
Antimetabolitos	Azacitidina	Anticorpos antineoplásicos	Cetuximab	
	Capecitabina		Panitumumab	
	Clofarabina		Pertuzumab	
	Fludarabina		Inibidores da mTOR	Everolimus
	Fluorouracil	Sirolimus		
	Gemcitabina	Tamsirolimus		
	Hidroxiureia	Inibidores da TK		Afatinib
	Mercaptopurina			Axitinib
	Metotrexato			Dasatinib
	Pemetrexed			Erlotinib
	Raltitrexed		Gefitinib	
Tioguanina	Lapatinib			
Compostos Platina	Carboplatina		Sorafenib	
	Oxaliplatina	Sunitinib		
Podofilotoxinas	Etoposide	Outros Anticorpos	Cobimetinib	
	Teniposide		Trametinib	
Taxanos	Carbazitaxel		Tretinoína	
	Docetaxel	Inibidores Calcineurina	Tacrolimus	
	Paclitaxel	Outros imunossupress.	Micofenolato	
Inibidores da Topoisomerase I	Topotecan			

Tabela 17. Drogas associadas a Mucosite iatrogénica antineoplásica

Associando a RT o risco sobe de tal modo que nos doentes com neoplasias da cabeça e pescoço submetidos a intensa quimiorradioterapia, a incidência é próxima dos 100% [30]. Em casos de terapêutica mieloablativa para transplante de células de medula óssea, a mucosite oral afecta cerca de 83% dos doentes, podendo desenvolver-se mais rapidamente e com maior gravidade comparativamente aos doentes submetidos a QT clássica. É mais frequente nos transplantes alogénicos e quando é necessária a utilização de metotrexato para prevenção da DECH, a severidade da mucosite será maior. Em média a mucosite tem o seu pico de intensidade entre os dias 6 e 12 após o transplante e resolve lentamente em 7 a 14 dias.

Terapêutica Dirigida e Imunoterapia

As terapêuticas dirigidas são o resultado dos novos desenvolvimentos no conhecimento da oncogénese. Actuam como inibidores de receptores moleculares e vias de sinalização envolvidos na progressão tumoral. Os “*immune checkpoint inhibitors*” que potenciam a resposta imunológica às células tumorais surgiram também como agentes antineoplásicos promissores e são já utilizados em dezenas de tumores. A expectativa é que a sua utilização aumente exponencialmente nos anos próximos e que seja aprovado o seu uso num maior número de cancros. São eles:

- **Inibidores da mTOR** (*mammalian target of rapamycin*)
- **Inibidores EGFR** (*epidermal growth factor receptor*) e **pan-HER** (*human epidermal growth factor receptor*)
- **Inibidores da angiogénese**
 - **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*)
 - **PDGF** (*platelet-derived growth factor*)
- **Inibidores do BCR-ABL**
- **Immune checkpoint inhibitors**
 - **CTLA-4** (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*)
 - **PDI e PDL-1** (*programmed cell death-1 e o seu ligando*)
- **Inibidores da BRAF**
- **Inibidores da ALK** (*anaplastic lymphoma kinase*)
- **Inibidores da via Hedgehog**
- **Anticorpo conjugado transtuzumab-emtansine (TDM-1)**

Mais de 20% dos doentes sob este tipo de terapêutica desenvolvem complicações orais, cujas características clínicas diferem significativamente das observadas com os agentes quimioterapêuticos (QT) clássicos e com a radioterapia (RT) [31]. Estas complicações diminuem a qualidade de vida dos doentes e podem requerer a modificação ou suspensão da terapêutica com impacto na sobrevida [32].

Os efeitos adversos da terapêutica dirigida são frequentemente descritos na literatura de uma forma inespecífica e mal caracterizadas.

O efeito adverso mais frequente é a estomatite aftosa like associada aos inibidores mTOR (*miAS - mTOR inhibitor associated stomatitis*).

Inibidores da mTOR

miAS (mTOR inhibitor-associated stomatitis)

Também designada de estomatite aftosa *like*, é uma complicação oral frequente, característica dos inibidores da mTOR (everolimus, sirolimus, ridaforolimus, temsirolimus e deferolimus). Representa a toxicidade mais frequente (33 a 52%) deste

grupo terapêutico, podendo levar à redução da dose ou mesmo cessação da terapêutica. Nos tumores da mama, a associação com terapêutica anti-estrogêneos aumenta significativamente a prevalência desta toxicidade (67%).

Quadro clínico

Ulcerações dolorosas superficiais, bem delimitadas, arredondadas ou ovais, podendo ocorrer isoladamente ou em grande número, normalmente com alguns milímetros e raramente atingindo grandes dimensões (Figura 11). Apresentam-se com uma área central acinzentada e halo eritematoso semelhantes à estomatite aftosa. Ocorrem unicamente na mucosa não queratinizada, poupando a mucosa queratinizada e as restantes mucosas do aparelho gastrointestinal.



Figura 11 - úlcera provocada pelo inibidor mTOR, Temsirolimus. Retirado de Vigarios E, et al. *Ulcérations linguales chroniques ou récidivantes. Ann Dermatol Venereol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.02.011>

O quadro tem início cerca do 10º dia do primeiro ciclo da terapêutica e por norma atingem a fase mais grave cerca da segunda semana. A severidade do quadro clínico diminui nos ciclos subsequentes, tendendo a resolver uma semana após cessar a terapêutica.

Estas características diferem claramente da mucosite induzida pela QT e RT em que as lesões são mais difusas, mal delimitadas, cobertas de pseudomembrana e que envolvem com frequência também a mucosa do restante aparelho gastrointestinal. Respondem aos corticoides ao contrário da mucosite da QT Clássica.

Inibidores da EGFR e pan-HER

Este grupo inclui:

- Anticorpos monoclonais (cetuximab, panitumumab)
- Inibidores da tirosina quinase específicos (erlotinib, gefitinib)
- Inibidores da tirosina multialvos (afatinib, lapatinib, dacomitinib)

A toxicidade cutânea é muito frequente. A erupção acneiforme e os granulomas piogénicos são as manifestações mais características. A toxicidade oral é menos frequente, atingindo 10 a 35% dos doentes [33].

A Mucosite apresenta características clínicas muito semelhantes às da QT e RT descritas em capítulo próprio, devendo ser seguidas as mesmas atitudes preventivas e terapêuticas. No entanto, a gravidade associada à terapêutica com inibidores EGFR e pan-HER é tendencialmente menor. Pode envolver todas as áreas de mucosa não queratinizada como as faces ventrais e laterais da língua, pavimento e palato mole. Pode ir de um eritema difuso a ulcerações sintomáticas mais ou menos bem definidas. As lesões labiais são relativamente comuns (Figuras 12 e 13). Por vezes há dor intensa com lesões ligeiras da mucosa. Tem um desenvolvimento rápido após início do fármaco.



Figura 12 - Mucosite pelos inibidores pan-HER



Figura 13 - Ulcerações superficiais difusas pelo Cetuximab

A percentagem de doentes afectados por mucosite difere consoante o tipo de terapêutica administrada:

- Inibidores da tirosina cinase EGFR/HER1: erlotinib (8-20%), gefitinib (17-24%). Os casos de mucosite grave associados a esta classe não ultrapassa o 1%.
- Inibidores da tirosina cinase pan-HER: afatinib (25-72,1%), dacomitinib (40%). Estima-se que a mucosite de grau 3 ou 4 ocorra em 3-8,7% dos doentes submetidos a esta classe de fármacos.
- Anticorpos monoclonais contra EGFR: cetuximab (7%), panitumumab (5%), sendo que os casos de mucosite de alto grau não ultrapassam o 1%. Estes últimos são utilizados frequentemente em associação com a QT e com a RT da cabeça e pescoço e aumentam significativamente a ocorrência e a severidade da mucosite oral.

Inibidores do BCR-ABL

Ibrutinib

Novo Inibidor da tirosina quinase, utilizado no tratamento de algumas leucemias e linfomas e associada a ulcerações orais em 11% dos doentes [34].

Podem provocar atrasos e interrupções no tratamento oncológico.

As úlceras podem ser:

- Grandes, necróticas e com halo eritematoso (figura 14)
- Ocorrem quer na mucosa queratinizada quer na não queratinizada;
- Comuns nos lábios e na língua
- Surgem tardiamente entre 1 mês e um ano e meio após o início do tratamento, ao contrário das ulcerações e mucosite associada aos mTOR que ocorrem apenas na mucosa não queratinizada e surgem precocemente no início do tratamento;
- Respondem aos corticoides



Figura 14 - úlceras associadas ao Ibrutinib. Retirado de Thermos, Grigorios; Tosios, Konstantinos I. (2019). *Ibrutinib-associated oral ulcers*. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104445

As úlceras grandes necróticas com intensa halitose, sugerem infecção por anaeróbios, pelo que a medicação empírica com Metronidazol 1,5gr/dia pode estar indicada.

Imatinib

Está associado com frequência a um rash cutâneo generalizado.

A mucosite é pouco comum e raramente grave, embora haja relatos de ulcerações da língua e lábios. As lesões orais mais características do Imatinib são as reacções liquenoides e uma hiperpigmentação palatina muito típica. (Figura 15).



Figura 15 - Pigmentação palatina pelo Imatinib

Inibidores da Angiogénese

Este grupo inclui:

- Anticorpos monoclonais – inibem directamente o factor de crescimento vascular
 - VEGF – bevacizumab e ramucirumab
- Inibidores da tirosina quinase contra receptores angiogénicos
 - VEGFR – *vascular endothelial growth factor receptor*
 - PDGFR – *platelet-derived growth factor receptor*
- Outras vias de sinalização: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, cabozantinib

Principais complicações

A Estomatite ocorre em 7 a 29% dos doentes e é mais frequente com o sunitinib e cabozantinib, podendo surgir também com o sorafenib. Os casos de alto grau de estomatite com estas terapêuticas não ultrapassam os 4%.

Caracteriza-se por um eritema moderado ou inflamação da mucosa oral com sensação de queimadura, desconforto ao calor ou ao picante e hipersensibilidade/disestesia mucosa difusa. Tem início logo na primeira semana de tratamento com desaparecimento gradual nas seguintes. Por vezes podem surgir ulcerações bem delimitadas da mucosa não queratinizada, especialmente na língua.

A língua geográfica ou glossite migratória benigna, surge com relativa frequência neste grupo de fármacos (Figuras 16). É uma condição caracterizada por áreas atróficas no dorso e bordos laterais da língua devido à ausência das papilas filiformes, com halos de queratose, mas sem perda da integridade do epitélio. Pode provocar algum desconforto ou sensação de ardor com alguns estímulos alimentares [35].

A Glossite migratória benigna está associada também a outras patologias como a Psoríase (cerca de 12,5% dos doentes psoriáticos apresentam Glossite migratória benigna), a atopias, a rinites e asma, a factores psicológicos/psiquiátricos, na diabetes, na doença celíaca, na infecção pelo *Helicobacter pylori* e nas anemias ferropénicas. É mais prevalente em doentes com índices elevados de caries e de perda de peças dentárias e de candidíase. O diagnóstico é clínico e não justifica biopsia.



Figura 16 - Lesão simulando língua geográfica pelo Sorafenib. Glossodinia associada. Outras drogas associadas com a Língua geográfica são outros anti-angiogénicos como o Bevacizumab e o Pazopanib. Palbociclib e Tenofovir também relacionados.

Inibidores do Checkpoint imunológico (Immune checkpoint inhibitors)

Pensa-se que a maioria das complicações orais associadas a esta classe de fármacos se deva à activação imunológica por eles induzida e não à toxicidade clássica da QT. Alguns exemplos são o Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab e Ipilimumab [36].

As lesões liquenoides e o Penfigoide membranoso são comuns, mas geralmente moderadas.

A xerostomia também tem sido uma queixa comum.

As infecções, como candidíase e HSV, podem ser o primeiro sinal de efeito adverso.

A MORNJ foi diagnosticada em alguns doentes, mas todos eles faziam ou tinham feito medicação de risco como Denosumab, Zoledronato (Figura 17) e Bevacizumab.

O Nivolumab e o Pembrolizumab têm sido associados a ulcerações orais. Com o Pembrolizumab também têm ocorrido Pênfigo paraneoplásico, Líquen plano Penfigoide, Penfigoide membranoso, e Síndrome de Stevens-Johnson, todos eles potenciais causas de ulcerações orais.



Figura 17 – Osteonecrose da mandíbula.

O Nivolumab também está associado a reacções liquenoides, que caracteristicamente se estendem ao palato mole, duro e lábios. Estas lesões podem ter um início tardio, até 60 semanas depois de iniciar o fármaco. As úlceras são habitualmente pequenas, irregulares e múltiplas, dolorosas e com pseudomembrana [37](Figura 18). A histologia quando comparada com LPO mostra um maior infiltrado histiocítico, uma espongiose mais marcada e uma maior necrose epidérmica.



Figura 18 - lesões associadas ao Nivolumab. Retirado de Obara, Koya (2018). Oral lichenoid reaction showing multiple ulcers associated with anti-programmed death cell receptor-1 treatment: A report of two cases and published work review. *The Journal of Dermatology*.. doi:10.1111/1346-8138.14205

Inibidores da BRAF

Vemurafenib e Dabrafenib associados a reacção liquenoide hiperqueratótica de início rápido quer na mucosa não queratinizada, quer na queratinizada.

Descritos também ocasionais carcinomas pavimento celulares como complicação, o que requer vigilância apertada nestes doentes [38].

Anticorpos Monoclonais

Cemiplimab. É um anticorpo monoclonal humano IgG4 que se une ao receptor-1 de morte celular programada (PD-1) e bloqueia a sua interacção com os seus ligandos PD-L1 e PD-L2.

Potencia assim as respostas das células T, incluindo as respostas anti tumorais. Está indicado para os estadios avançados do Carcinoma espinocelular cutâneo.

As ulcerações são precoces, dolorosas, múltiplas e coalescentes, cobertas de pseudomembrana, semelhante à mucosite da QT clássica [39].

Respondem aos corticoides, mas pode ser necessário suspender o Cemiplimab.

Rituximab. Anticorpo monoclonal utilizado em várias patologias mediadas imunologicamente. Associada a ulcerações na mucosa não queratinizada (Figura 19) e a reacções liquenoides.

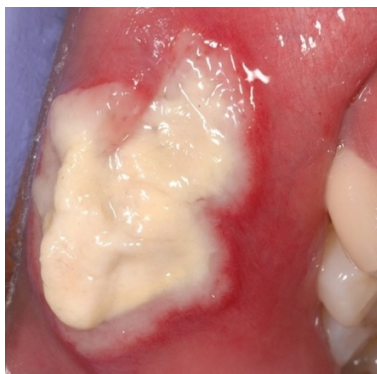


Figura 19 - úlcera major pelo Rituximab

Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab [40] – Anticorpos monoclonais inibidores do factor de necrose tumoral humano foram recentemente associados a MRONJ, além de um maior risco de Linfomas e de infecções como a tuberculose [41].

3. Drogas associadas ao Penfigoide relacionado com medicamentos (Tabela 18)

Associação muito provável	Enalapril, Ibuprofeno, Furosemida, Vacina Influenza
Associação provável	Ampicilina, Penicilina, Penicilamina, Espironolactona, Bumetanida, Cefalexina, Fluoxetina
Associação questionável	Amiodarona, Captopril, Cloroquina, Interleuquina-2, Omeprazol, Risperidona, Sulfonamidas, Toxoide tetânico, Fluorouracil topico, Venlafaxina/Hidroclorotiazida

Tabela 18. Drogas associadas ao Penfigoide relacionado com medicamentos

A clínica e a histopatologia são semelhantes ao Penfigoide membranoso, mas não se identificam os anticorpos presentes na doença. Tende a ocorrer em pessoas mais jovens e o envolvimento mucoso é menos comum e mais ligeiro. A bolha cicatriza sem cicatriz e pode surgir até 3 meses ou mais, após a ingestão da droga. A IF directa é importante para o diagnostico com deposição linear de C3 na membrana basal.

Recentemente outras drogas têm sido associadas ao Penfigoide, como os inibidores da TNF-alpha (etanercept e adalimumab), a vacina da influenza e novos antidiabéticos como sitagliptina e vildagliptina.

Vancomicina e Fenitoina têm sido implicadas na causa da Doença Linear A, tal como a Piperacilina/Tazobactam e o Verapamil.

4. Drogas associadas ao Pênfigo relacionado com medicamentos (Tabela 19)

Drogas com um grupo sulfidriolo	Penicilamina, Captopril, Penicilina, Cefalosporinas, Piroxicam
Drogas com um anel fenol	Cefalosporinas, Aspirina, Rifampicina, Heroína, Fenobarbital, Levodopa,
Drogas sem tiol e sem fenol	Diclofenac, Enalapril, Fosinopril, Nifedipina, Interferão-alfa e beta, Norfloxacin, Isotretinoína, Ramipril, Propanolol, Progesterona, Ipilimumab, Imatinib, Genfitinib

Tabela 19. Drogas associadas ao Pênfigo relacionado com medicamentos

Há 3 estruturas químicas associadas ao pênfigo induzido por drogas: drogas tiois com um grupo sulfidriolo, drogas com um grupo fenol e drogas sem nenhum dos 2 grupos. As drogas com um grupo sulfidriolo são as mais frequentemente responsáveis [42]. 7% dos doentes medicados com penicilamina durante pelo menos 6 meses desenvolvem Pênfigo. Captopril e Bucilamina também implicados com alguma frequência. Com todas as outras drogas, a associação é mais rara. O envolvimento da mucosa oral ocorre em pelo menos 1/3 dos doentes. O intervalo entre o início da administração da droga e o começo das lesões pode ir até quase um ano (maior “delay” descrito de 277 dias), com uma média de 60 dias. Por vezes é difícil distinguir entre o Pênfigo induzido por medicamentos e o Pênfigo idiopático, uma vez que a clínica, a reactividade às desmoglobinas Dsg 1 e 3, a deposição de IgG e C3 nos tecidos, e até a IF indirecta pode ser indistinguível. A suspensão da droga apenas resulta na remissão da doença em 23,7% dos doentes. Os restantes necessitam de terapêutica com corticoides e imunossuppressores e até 10% nunca melhoraram. Além de poderem desencadear a doença, alguma drogas também têm sido implicadas na exacerbação do Pênfigo já declarado. Fosinopril, Nifedipina, Rifampicina, e paradoxalmente o Rituximab, são algumas delas.

5. Drogas relacionada com o Lupus Eritematoso induzido por medicamentos (Tabela 20)

O LES tem uma prevalência de 15-40 por 100.000 habitantes e uma incidência de 2 a 8 por 100.000 por ano. Calcula-se que 10% dos casos sejam induzidos por medicamentos. Mais frequente nas mulheres (ratio de 9:1) e com uma idade de início entre os 25 e os 45 anos.

Agentes farmacológicos muito diversos tem o potencial de induzir toxicidades que mimetizam doenças reumáticas autoimunes como o LED.

É uma condição rara, semelhante ao Lupus Eritematoso que ocorre depois de um uso prolongado destas drogas, de um mês a várias décadas e que resolve após suspensão da droga. Não há critérios diagnósticos específicos para o LE relacionado com medicamentos, mas assenta na presença de: Artrites, Serosites e Anticorpos anti-nucleares e anti-histona positivos [43].

As ulcerações orais são mais raras do que no LES clássico.

Com a Procainamida o risco pode chegar aos 20% e com a Hidralazina aos 13%. Com as restantes drogas o risco é baixo, possivelmente inferior a 1%. Um estudo recente mostra que o risco com a minociclina pode ser maior do que anteriormente se suponha, com um risco de 16,2 casos por 100.000 pessoas expostas à droga por período prolongado (300 dias).

Mais recentemente também os inibidores da bomba de prótons, os inibidores da TNF-alfa como o infliximab, etanercept e o adalimumab têm sido associados.

	Alto Risco	Risco moderado	Baixo risco	Muito baixo risco
Antiarrítmicos	Procainamida 15-20%	Quinidina <1%		Disopiramida Propafenona
Anti-hipertensivos	Hidralazina 5-8%		Metildopa Captopril Acebutol	Clonidina, Prazosina Enalapril, Labetalol, Minoxidil, Pindolol
Antipsicóticos			Clorpromazina	Clorprotixeno, Lítio, Fenelzina
Antibióticos			Isoniazida, Minociclina	Nitrofurantoína
Anticonvulsivantes			Carbamazepina	Fenitoína, Etosuximida, Primidona, Trimetadiona
Anti-tiroideus			Propiltiouracil	
Anti-inflamatórios			D-penicilamina Sulfasalazina	Fenilbutazona
Diuréticos				Hidroclorotiazida Clortalidona
Anticolesterolémicos				Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Simvastatina
Biológicos				Etanercept, Infliximab, Adalimumab, IL-2, IFN-a

Tabela 20. Drogas relacionada com o Lupus Eritematoso induzido por medicamentos

6. Drogas associadas ao Eritema multiforme (Tabela 21)

Apesar do EM estar associado fortemente a infecções pelo Herpes, Mycoplasma Pneumoniae e Candida, as drogas são a segunda causa mais comum [44].

As lesões orais surgem em 70% dos casos e curam em 6 semanas sem cicatriz. Quando atinge a pele, por definição, não pode ser superior a 10% da área corporal. Caracteriza-se pelas lesões cutâneas típicas em alvo e por ulcerações na mucosa oral. Também podem ocorrer úlceras nas mucosas genital, faríngeas, oculares e no trato respiratório. Começam com maculas eritematosas onde surgem depois as vesículas que rompem deixando erosões com pseudomembrana. São típicas as crostas hemorrágicas nos lábios.

Classe	Medicamento
Antibióticos	Amoxicilina, Ampicilina, Eritromicina, Nitrofurantoina, Sulfonamidas, Tetraciclina, Trimetropim/Sulfametoxazole Cefalosporinas, Quinolonas
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Acido Valproico, Fenitoina, Fenobarbital
Antineoplásicos	Nivolumab, Alectinib, Vemurafenib
AINE's	Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam
Inibidores TNF-a	Adalimumab, Infliximab, Etanercept
Outros	Alopurinol, Imidazol, Vacina Difteria-tétano-tosse convulsa

Tabela 21. Drogas associadas ao Eritema multiforme

Apesar do EM estar associado fortemente a infecções pelo Herpes, Mycoplasma Pneumoniae e Candida, as drogas são a segunda causa mais comum [44].

As lesões orais surgem em 70% dos casos e curam em 6 semanas sem cicatriz. Quando atinge a pele, por definição, não pode ser superior a 10% da área corporal. Caracteriza-se pelas lesões cutâneas típicas em alvo e por ulcerações na mucosa oral. Também podem ocorrer úlceras nas mucosas genital, faríngeas, oculares e no trato respiratório. Começam com maculas eritematosas onde surgem depois as vesículas que rompem deixando erosões com pseudomembrana. São típicas as crostas hemorrágicas nos lábios.

7. Drogas associadas ao Stevens-Johnson e Necrólise epidermoide toxica (Tabela 22)

O alopurinol é a droga mais frequentemente associada, com doses de 200 mg diárias ou superior. Risco de 6 para 100.000 novos utilizadores [21].

	Classe	Medicamento
Alto risco	Inibidor da xantina-oxidase	Alupurinol
	Antibióticos	Trimetoprim/Sulfametoxazole
	Salicilatos	Sulfasalazina, Sulfadiazina, Mesalamina
	Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital, Lamotrigina
	AINE's - Oxicam	Piroxicam, Meloxicam
	AINE's - COX-2	Etoroxicoxib, Celecoxib, Rofecoxib
	Outros	Nevirapina
Baixo risco	AINE's	Diclofenac, Indometacina, Cetorolac
	Macrólidos	Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina
	Quinolonas	Ciprofloxacina, Levofloxacina, Norfloxacina
	Cefalosporinas	Cefalexina, Ceftriaxona, Cefuroxime
	Tetraciclina	Doxiciclina, Minociclina
	Penicilinas	Amoxicilina
	Antidepressivos	Mirtazapina, Fluoxetina, sertralina
	Inibidores da bomba de protões	Omeprazol, lansoprazol

Tabela 22. Drogas associadas ao Stevens-Johnson e Necrólise epidermoide toxica [45]

Caracterizam-se por bolhas e erosões na pele e mucosas e os medicamentos são a sua maior causa. Incidência estimada de 2 casos/milhão de habitantes por ano, mas com uma taxa de mortalidade elevada (>40% no TEN). Tem um “delay” de 4-28 dias após a toma do medicamento, mas pode chegar às 30 semanas com algumas drogas menos habituais. As ulcerações orais, habitualmente profundas, provocam geralmente odinofagia e disfagia.

8. Drogas relacionada com Reações liquenoides (Tabela 23)

Ansiolíticos/ psicotrópicos	Benzodiazepinas	Anticonvulsivantes	Carbamazepina	
	Lítio		Fentoina	
	Antidepressivos tricíclicos		Valproato	
Antibióticos	Isoniazida	Antidiabéticos	Glipizida	
	Rifampicina		Insulina	
	Estreptomicina		Tolbutamida	
	Tetraciclina	Anti-hipertensivos	Atenolol	
Antifúngicos	Amfotericina B		Captopril	
	Ketoconazole		Clorotiazida	
Antimaláricos	Cloroquina		Enalapril	
	Hidroxicloroquina		Furosemida	
	Quinina		Hidroclotiazida	
	Quinidina		Metoprolol	
Antirretrovirais	Zidovudina		Propranolol	
AINE's	Naproxeno		Outros	Bismuto
	Ibuprofeno			Dapsona
	Diclofenac	Ouro		
	Indometacina	Penicilamina		
	Aspirina	Alopurinol		

Tabela 23. Drogas relacionada com Reações liquenoides

Reacções liquenoides orais (LLO) são lesões que clinicamente e histologicamente se assemelham ao LPO. Muitas drogas têm sido associadas às LLO, muitas delas ainda não validadas.

Com os imunossupressores surge entre os 3 e os 12 meses, com os inibidores da TNF-alfa, entre as 3 e 8 semanas, com o interferão-alfa entre os 10 dias e os 8 meses e com os AINE's entre 2 semanas e 3 meses [46].

9. Erupção fixa por droga

É um tipo de reacção medicamentosa em que as lesões mucocutâneas ocorrem no mesmo local após administração repetida da droga causadora.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE'S) são os fármacos mais vezes responsabilizados. Depois seguem-se os ATB e os antipsicóticos [47].

Trata-se de uma reacção alérgica de tipo IV.

Caracteriza-se por uma mancha eritematosa bem demarcada, placa ou bolha que ocorrem no mesmo local a cada exposição à droga e cura tipicamente com hiperpigmentação. Surgem 30 minutos a 8 horas após a ingestão da droga e podem surgir em qualquer local da pele e mucosas. Os locais mais comuns são os lábios (48% dos casos), a pele das extremidades e a mucosa genital. Na mucosa oral (atingida em 30% dos casos) manifesta-se com erosões e bolhas e é mais frequente no dorso da língua, palato duro e mucosa labial. Pode manifestar-se de 3 formas morfológicas:

Erosiva/bolhosa (77%), aftosa (19%) e eritematosa (3%).

O diagnóstico diferencial faz-se com a infecção por HSV, doenças vesiculo-bolhosas, EM, doença de Behçet e LPO erosivo.

Pode ser necessário realizar testes cutâneos de provocação (“Patch teste”) para confirmação diagnóstica.

A prova de provocação sistémica é o “gold standard”, mas só com o consentimento do doente.

10. Outras referencias:

Micofenolato de mofetil

Estão descritas ulcerações orais e esofágicas como efeito adverso do MFM. Parecem ser dose dependente (mais frequentes com doses de 1 a 2 gr/dia) e resultarem do seu efeito citotóxico e anti proliferativo sobre a mucosa oral. Ocorrem quase exclusivamente em transplantados [48]. São habitualmente ulcerações aftosas major dolorosas, com odinofagia e perda de peso (Figura 20). Podem surgir entre 5 dias e 3 anos de tratamento [49]. Regridem rapidamente após retirada do fármaco em 5 a 10 dias.



Figura 20 - Ulcerações provocadas pelo MFM. Retirado de <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.005>

Bisfosfonatos

Existem alguns casos descritos de método incorrecto de administração dos bisfosfonatos que podem levar a úlceras por toxicidade directa sobre a mucosa (Figura 21). O doente deve ser instruído a engolir o comprimido com 200 ml de água, em pé e manter a posição vertical durante 30 minutos, sem dissolver o comprimido na boca antes de deglutir.



Figura 21 - úlcera dorso da lingua por administração incorrecta dos Bisfosfonatos. A doente dissolvia o comprimido na lingua antes de o deglutir. Retirado www.e-jds.com. Doi: 10.1016/j.jds.2018.06.003

Metotrexato (MTX)

O MTX é um antagonista do ácido fólico e utilizado como imunomodulador na AR, LES, e como agente quimioterapêutico nos linfomas e Leucemias.

Provoca úlceras orais que são dose dependente e mais frequentes quanto maior for o período em que é utilizado. São mais frequentemente únicas que múltiplas e ocorrem nas mucosas queratinizadas e não queratinizadas. São mais frequentes no dorso da língua, palato duro, gengiva e lábios (Figura 22). As úlceras podem ser profundas e irregulares (45% dos casos), ou RAS-like (30%) e pode ocorrer apenas um eritema generalizado com dor em 8% dos casos [50].

Outros

Úlceras linguais inespecíficas têm sido associadas ao nicorandil, alemtuzumab, melatonina, sertralina e leflunomida, uma droga antirreumática modificadora de doença [51].

A atovaquona / cloridrato de proguanilo, utilizado na prevenção da malária também tem sido associada a estomatite, ulcerações orais e até esofágicas, pensando-se que esteja relacionada com o efeito tóxico directo sobre a mucosa. Os doentes devem ser aconselhados a ingerir alimentos e líquidos com o comprimido e a permanecer de pé durante algum tempo.

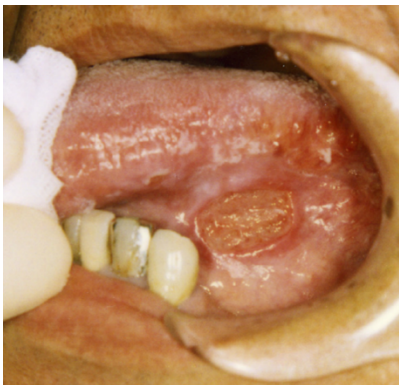


Figura 22 - úlcera pelo Metotrexato em doses baixas. Retirado de Jinbu, Yoshinori; Demitsu, Toshio (2014). Oral ulcerations due to drug medications. Japanese Dental Science Review, 50(2), 40–46. doi:10.1016/j.jdsr.2013.12.001

Glossites com ou sem glossodinia, tem sido associadas a Tetraciclina, Anfotericina B, Lansoprazol, Benzilpenicilina, Minociclina, Tobramicina, Claritromicina, Ceftriaxona, Voriconazole, Daptomicina, Raltegravir, Doxíciclina, Imipenem, Trifluridina, Peginterferon alfa-2b (utilizada no Melanoma e Hepatite C), Metotrexato, Captopril, Tivozanib (inibidor da tirosina Quinase), Enalapril, Ramipril, Quinapril, Fenoterol (Broncodilatador), Diclofenac, Acido Risedrónico, Carbamazepina, Sertralina, Modafinil (estimulante do SNC), Mepivacaína, Eletriptan (utilizado nas enxaquecas), Betaxolol (anti-hipertensivo) e Tiotropium (broncodilatador), Sorafenib, Loperamida (Imodium), Trimetoprim, Metildopa e Feneticilina.

Validação

A validação de qualquer efeito nocivo, não intencional ou indesejado de uma droga usada para profilaxia, diagnóstico ou tratamento exige procedimentos C-D-R, ou seja, challenge-dechallenge-rechallenge e/ou a utilização do algoritmo de Naranjo. (Figura 23)

To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
				Total Score

Figura 23 – Escala de Naranjo – 10 perguntas de sim, não ou desconhecido com pontuações de -1, 0, +1 ou +2. Uma soma >9 aponta para uma relação causal evidente. Uma soma entre 5 e 8, estabelece uma relação provável e um resultado entre 1 e 4 uma relação possível. Um resultado <1 indica uma associação duvidosa.

A. 4. Mucosite por Radioterapia

A mucosite oral é definida como eritema e ulceração da mucosa de revestimento da cavidade oral (Figuras 24), estando associada a dor, dificuldade na alimentação e deglutição, aumento da necessidade de nutrição entérica ou parentérica, consumo de opióides e interrupção da terapêutica anti-tumoral [52].

Para além disto, os doentes que desenvolvem mucosite têm duas vezes mais risco de desenvolverem infeções e quatro vezes maior risco de morte, em comparação com doentes que não apresentam esta complicação.



Figura 24 - Mucosite associada à QRT (esquerda) e à RT (direita)

A mucosite severa pode levar a redução nas doses ou alterações temporais na administração da terapêutica. A mucosite é comum nos transplantes de medula, radioterapia (RT) da cabeça e pescoço, quimioterapia (QT) associada com RT, QT para tratamento das leucemias e de tumores gastrintestinais. Claramente, o factor de risco mais importante para a mucosite é a terapêutica do cancro e depende do tipo de tratamento (radioterapia, quimioterapia, ou quimiorradioterapia combinada), dosagem e fracionamento do mesmo [53].

Existem diferentes modelos para quantificar os diferentes graus de mucosite. Um dos mais utilizados é a escala da Organização Mundial de Saúde (OMS), constituída por 5 graus de severidade (Tabela 24).

Grau 0	Normalidade
Grau 1	Eritema generalizado. Mucosa rosada. Voz normal
Grau 2	Eritema. Úlceras pouco extensas. Manutenção da capacidade de deglutição de sólidos. Dor ligeira
Grau 3	Úlceras extensas. Gengivas edematosas. Salivas espessa. Manutenção da capacidade de deglutir. Dor. Dificuldade em falar.
Grau 4	Úlceras muito extensas. Gengivas hemorrágicas. Infecções. Redução significativa ou ausência de saliva. Impossibilidade de deglutir. Dor severa.

Tabela 24 - Estadiamento da Mucosite Oral de acordo com a OMS

A dor da mucosite oral tem componentes nociceptivos e neuropáticos, podendo ser agravada por outros factores, nomeadamente características próprias do tumor, síndromes paraneoplásicas e outros tipos de toxicidade associada à terapêutica. A dor tem uma duração limitada: 1 a 2 semanas na mucosite relacionada com a quimioterapia e menos de 3 meses na mucosite relacionada com a radioterapia (Figura 27). A maioria dos doentes considera a mucosite uma das piores experiências relacionadas com a terapêutica oncológica.

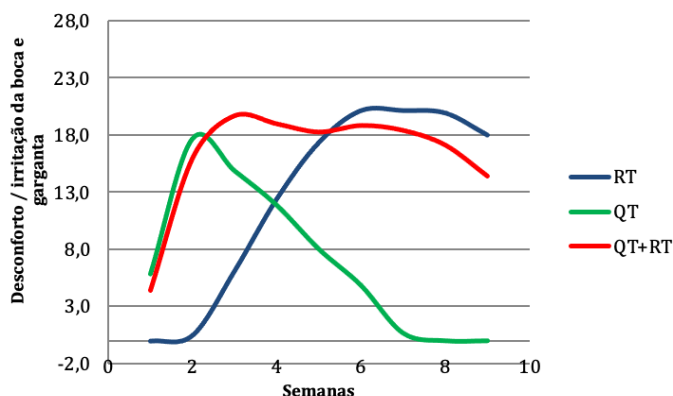


Figura 25 - Mucosite oral. Evolução da dor e desconforto. Estudo prospectivo em doentes sujeitos a terapêuticas oncológicas. Palmela M, Palmela P, Zagalo C, Salvado F., 2011, *Recomendações para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos*, 2ª edição.

A mucosite proporciona as condições ótimas para sobreinfecções bacterianas e virais (especialmente HSV) que agravam o quadro clínico e dificultam o controlo da dor [54]. O diagnóstico é clínico e óbvio tendo em consideração a relação temporal com os tratamentos oncológicos.

A.5. Úlceras agudas de origem infecciosa

Bacterianas

1. Gengivite ulcerativa necrosante (GUN)

A GUN é caracterizada por necrose dos tecidos moles gengivais, destruição rápida do periodonto com perda do ligamento periodontal e perda óssea interproximal do osso alveolar.

Os agentes envolvidos são *Fusobacterium* spp, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema* spp, *Borrelia vincentii* e *Candida albicans* (doentes com HIV). Quando associada a uma amigdalite necrótica, habitualmente unilateral, denomina-se doença de Plaut-Vincent e tem os mesmos agentes etiológicos [55]. Surge mais nos adultos jovens (18-30 anos).

Fatores de Risco

- Doentes imunossuprimidos (não só com HIV) [56]
- Malnutrição
- Diabetes
- Tabaco
- Má higiene oral
- Stress emocional ou psicológico. Sono insuficiente
- Episódio anterior de GUN

Clínica

- Periodontite localizada ou generalizada com um início rápido de dor e habitualmente intensa [57].
- Necrose dos tecidos gengivais com ulceração e pseudomembrana, aumento de volume gengival, eritema linear a separar a zona de necrose da gengiva adjacente
- Hemorragia gengival
- Perda do ligamento periodontal, embora a profundidade das bolsas não seja evidente pela presença da necrose gengival
- Dor intensa e halitose fétida pela necrose
- Perda do osso alveolar
- Por vezes, osso exposto com formação de sequestros
- Linfadenopatia, febre e mal-estar

Histopatologia

Não é habitualmente necessária para o diagnóstico. Há habitualmente 4 camadas distintas:

- Uma mais superficial, ou camada bacteriana com uma grande variedade de bactérias fusiformes e espiroquetas, restos celulares, células epiteliais necróticas, leucócitos e fibrina.
- Uma zona rica em neutrófilos, mas também com bactérias de variadas formas
- Uma zona necrótica com restos celulares e grandes espiroquetas e bactérias fusiformes
- E a zona mais profunda onde os tecidos ainda estão preservados, mas já infiltrados por espiroquetas grandes ou médias.

Diagnóstico

- Obter dados sobre a saúde geral e nutrição do doente
- Exame extraoral para avaliar presença de linfadenopatia cervical
- Exame objectivo procurando os sinais referidos acima.
- Antecedentes de GUN prévia
- Glicémia e Hemoglobina glicosada.
- Descartar a infecção pelo HIV, com testes serológicos

Faz diagnóstico diferencial com Gengivoestomatite herpética, Gengivite descamativa, Leucemia, Agranulocitose e Periodontite crónica.

Se não tratada, evolui para uma rápida destruição do periodonto. Mesmo tratada, ocorre alguma recessão gengival e perda parcial das papilas interdentárias

Considerar a sobreinfecção por Candida nos doentes HIV+

2. Gonorreia

Pode afectar a mucosa oral por infecção genital-oral.

Incidência anual a nível global de 87 milhões de adultos.

Pode manifestar-se como uma faringite, amigdalite, gengivite, estomatite e glossite que surgem 1 semana após o contacto.

Cerca de 85% dos doentes são assintomáticos. Quando sintomática, a infecção gonocócica da cavidade oral geralmente resulta em inflamação ulcerativa aguda, que é intensamente dolorosa [58]. As úlceras são múltiplas e acompanhadas por uma mucosa oral vermelha brilhante que sangra facilmente e por pseudomembranas não aderentes, que podem ser de cor branca, amarela ou cinza. Preferência pela parte posterior da cavidade oral e orofaringe. As adenopatias cervicais estão quase sempre presentes.

Pode haver presença simultânea de uretrites nos homens e mulheres, e cervicites nas mulheres, mas não é obrigatório.

Virais

Oito dos oitenta herpes vírus conhecidos são patogénicos para o homem e 6 deles, responsáveis pela esmagadora maioria das infecções virais orais [59].

1. Herpes Simplex (HSV-1, HSV-2)

A infecção causada pelo Herpes simplex vírus (HSV) representa uma das mais prevalentes infecções na região oro facial. Estes dois vírus podem infectar a cavidade oral e os genitais, no entanto o HSV-1 é o principal responsável pelas infecções na cavidade oral. Ambos são alfa-herpes virus, neurotrópicos, de rápida replicação e que infectam uma grande variedade de células. O HSV-1 é uma causa importante de morbidade e mortalidade.

A maioria das infecções primárias é adquirida através do contacto com as lesões ou com fluidos corporais infectados com exsudados das lesões activas (saliva e fluidos genitais). Após a infecção e replicação na superfície das mucosas, o HSV-1 entra nas terminações sensitivas dos nervos e progride por via retrograda ao longo dos axónios até ao corpo dos neurónios. Aqui a replicação é mais restrita e culmina numa infecção latente destes neurónios. A latência permite que o genoma do vírus persista numa forma não patogénica

e não replicativa e serve de reservatório para um futuro ataque ao hospedeiro. O Gânglio do trigémio é o principal local de latência, onde o vírus persiste para sempre.

Quando o vírus é reactivado, os novos vírus progridem pelo axónio até à mucosa onde desenvolvem a infecção secundária e podem ser libertados na saliva, sendo esta a maior rota de transmissão.

O mecanismo que determina a latência e a reactivação não está completamente compreendido.

A prevalência da infecção aumenta gradualmente desde as crianças até atingir 70 a 80% dos adultos. Alguns estudos chegam a valores de 90%. É mais prevalente nas classes socioeconómicas mais desfavorecidas.

Infecção primária.

A Gengivoestomatite primária pelo HSV-1 surge geralmente nas crianças e adultos jovens [60]. Há 2 picos de incidência, um dos 6 meses aos 5 anos e o segundo no início da segunda década. Não está relacionada com as estações, como a doença dos pés, mãos e boca. A maioria das infecções primárias nas crianças é assintomática ou ligeira e em apenas 10-12% dos casos são suficientemente importantes para recorrerem ao médico.

Depois de um período de incubação de 2 a 20 dias que depende do local da infecção e da estirpe viral, surgem sintomas inespecíficos de mal-estar, mialgia e três dias depois as lesões vesiculares mucocutâneas. Tem geralmente 1 a 2 mm que rapidamente rompem, podendo coalescer para formar úlceras dolorosas, rasas, irregulares, cobertas por pseudomembrana e rodeadas de um halo eritematoso. Mais comuns na língua, lábios, gengiva, mucosa jugal e palato mole ou duro. Na gengiva livre pode apresentar-se com um edema difuso, mole e purpúreo, mas também pode estender-se para a aderente. As lesões são preferencialmente nas zonas anteriores da cavidade oral embora também possam surgir inicialmente nas áreas posteriores e depois estenderem-se para as zonas anteriores, dificultando o diagnóstico. Nesta fase, podem ser acompanhadas por febre, letargia, perda do apetite, irritabilidade e hipersalivação, cefaleia e adenopatias cervicais. A febre é o sintoma mais comum nas crianças, que pode persistir por 5 a 7 dias. A língua está frequentemente coberta de detritos e pode haver halitose pela dificuldade na manutenção da higiene oral. Pode haver a presença de lesões cutâneas na face (mais frequentes) mas também em qualquer local do corpo (Figura 26)

Curam progressivamente em 10-14 dias e sem cicatriz. Em casos severos, a disfagia e a desidratação, podem obrigar a hospitalização.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico da infecção por HSV é frequentemente clínico com base nas lesões características.

A confirmação laboratorial pode ser útil, em especial quando a infecção for grave, o paciente for imunocomprometido, numa mulher gestante, ou se as lesões forem atípicas. Um teste de Tzanck (raspagem superficial da base de uma vesícula recentemente rompida, preparado com coloração de Wright-Giemsa) com frequência revela células gigantes multinucleadas em infecção por HSV ou vírus da varicela-zóster.

Faz diagnóstico diferencial com a variante herpetiforme das ulcerações aftosas recorrentes, mononucleose, eritema multiforme, Herpes zóster, Coxsackie/enterovirus, gengivite descamativa, GUN e nas crianças com Herpangina.

Nesta, as lesões são preferencialmente nas zonas posteriores da cavidade oral como no palato mole, pilares amigdalinos, amígdalas e úvula.

Um específico tipo de enterovírus, o Coxsackie A6, pode apresentar-se com vesículas periorais e lesões cutâneas como onicomadeseis (separação aguda não inflamatória e

indolor da parte proximal da unha) e até como Stevens-Johnson. Alguns enterovírus podem complicar com manifestações neurológicas de encefalite ou meningite, o que é extremamente raro com o HSV.

A GUN é frequentemente confundida com a infecção primária pelo HSV-1, mas é rara nas crianças, raramente tem ulcerações na mucosa e afecta tipicamente as papilas interdentárias.

As ulcerações aftosas recorrentes não têm sinais prodrómicos e não há edema e eritema gengival generalizado.

O EM apresenta lesões orais com grande variedade morfológica, ao contrário do HSV e lesões cutâneas em alvo.

A leucocitose e um valor elevado de Proteína C Reactiva podem estar presentes. Esta não é confiável para distinguir a gengivoestomatite herpética primária das infecções bacterianas ou das infecções pelos enterovírus, embora em geral, os valores sejam inferiores nas infecções por enterovírus e superiores nas infecções bacterianas.

Ver informação sobre a infecção recorrente pelo HSV no capítulo das úlceras recorrentes.



Figura 26 - Lesões cutâneas do HSV.

2. Vírus da varicela-zoster (HZV ou HHV-3)

A infecção primária ocorre na forma de varicela.

Podem ocorrer úlceras papulonecróticas na orofaringe, mas o diagnóstico faz-se pelas lesões vesiculares cutâneas características. As lesões recorrentes são descritas no capítulo respectivo.

3. Vírus de Epstein-Barr. EBV (HHV-4)

A infecção aguda pelo EBV é a **mononucleose infecciosa**.

Nas crianças é geralmente assintomática, mas nos adultos jovens podem surgir febre, linfadenopatias, faringite e amigdalite. Esplenomegalia, hepatomegalia, podem ocorrer. Sinais prodrómicos são comuns, como mal-estar e fadiga, e surgem 14 dias antes da febre, que pode persistir 2-14 dias. As lesões orais mais comuns são petéquias no palato e orofaringe e lesões exsudativas ulceradas com pseudomembrana na faringe. A GUN também é comum.

Após infecção primária, o EBV permanece dentro do hospedeiro, especialmente nos linfócitos B, por toda a vida, disseminando-se assintomaticamente de forma intermitente a partir da orofaringe.

O hemograma revela leucocitose e linfócitos atípicos.

São utilizados dois testes sorológicos para diagnosticar a infecção aguda por EBV:

- **Teste de anticorpos heterófilos** são quantificados pelo uso de vários testes de aglutinação em cartão (monospot). O teste de anticorpos heterófilos pode ser falso-

positivo em pacientes com infecção grave pelo HIV. Os títulos e a prevalência de anticorpos heterófilos sobem durante a 2ª e a 3ª semanas da doença. Assim, se há suspeita do diagnóstico, mas a pesquisa de anticorpos heterófilos é negativa no início da doença clínica (na primeira semana), pode-se repetir o teste aproximadamente 7 dias mais tarde, ou realizar o

- **Teste de anticorpos específicos ao EBV** que é altamente sensível.
 - A existência de anticorpos IgM contra o antígeno do capsídeo viral (VCA) do EBV indica infecção primária por este vírus (estes anticorpos desaparecem 3 meses após a infecção).
 - IgG VCA (EBV VCA-IgG) também se desenvolvem no início da infecção primária por EBV, mas esses anticorpos persistem por toda a vida.
 - Os anticorpos IgG anti antígeno nuclear de EBV (EBNA-IgG) desenvolvem-se mais tarde (após 2 a 4 semanas) nas infecções agudas por EBV e também persistem por toda a vida.

Se os títulos de anticorpos anti-EBV são negativos ou indicam infecção antiga (isto é, positivo para anticorpos IgG e negativo para anticorpos IgM), deve-se considerar outros diagnósticos que podem apresentar sintomas semelhantes (p. ex., infecção grave pelo HIV infecção por CMV).

O quadro clínico oral mais frequentemente associado à infecção por EBV é, apesar de tudo, a Leucoplasia Pilosa que não entra no âmbito deste tema. O EBV tem sido implicado na patogénese de vários subtipos de Linfomas, sendo designados por EBV+.

Úlcera mucocutânea associada ao EBV (EBV-MCU)

É uma manifestação rara da infecção pelo EBV de difícil diagnóstico [61], (Figura 27) sendo geralmente observada em estados muito graves de imunossupressão (síndrome de Imunodeficiência adquirida, quimioterapia ou após transplantes cardíacos/medula óssea). Nos doentes com Artrite reumatóide está associada ao uso prolongado de Metotrexato [62].

Em 2017, a OMS incluiu a EBV-MCU no grupo dos tumores linfoides e hematopoiéticos de células B como uma entidade nova provisória separada dos Linfomas Difusos de grandes células B EBV+ [63].

Clínica

Tem uma alta predileção pela cavidade oral. Surge mais frequentemente na gengiva, língua e palato, mas pode ocorrer em qualquer local. Habitualmente única, pode ser recorrente e multifocal em menos de 20% dos casos. Mais frequente nos indivíduos mais velhos, com pico pelos 71 anos e ligeira predileção nas mulheres. Podem surgir depois no trato GI e na pele. O curso é geralmente benigno, sem envolvimento sistémico, melhorando com a suspensão ou redução da terapêutica imunossupressora e tratamento conservador, ao contrário das doenças com quem faz diagnóstico diferencial. A recorrência das úlceras pode ser um sinal de doença linfoproliferativa. Nestas, as úlceras são provocadas por infiltração da mucosa por células B. Podem ser necessárias várias biopsias até ao diagnóstico definitivo.

Diagnóstico diferencial

Faz diagnóstico diferencial com a TUGSE, TB, com as úlceras associadas ao Metotrexato e com doenças linfoproliferativas como a doença de Hodgkin clássica, o Linfoma difuso de grandes células B e a linfomas cutâneos CD30+. A exclusão destas últimas é fundamental para evitar tratamentos excessivos para o doente.

A TUGSE é uma lesão rara, benigna, onde o trauma parece ser um factor etiológico importante. Raramente multifocal, apresenta-se como uma úlcera isolada. ou massa, frequentemente com um colar hiperqueratótico. É crónica, mas autolimitada e por vezes resolve após a biopsia.

A úlcera da TB resulta de uma infecção secundária do foco pulmonar inicial e pode simular a EBV-MCU. No entanto, estão presentes sinais sistémicos ou respiratórios. Um Rx do tórax e investigações microbiológicas fazem o diagnóstico.

O MTX pode provocar ulcerações orais por toxicidade directa em doses elevadas ou por deficiência de ácido fólico. Têm bordos irregulares, uma rápida progressão e tempo de cura variável após suspensão da droga. Em contraste, na EBV-MCU, tem um curso indolente e os bordos são geralmente bem marcados e afiados.

Histologia

Discrepância entre a histologia “maligna” e a clínica indolente e de prognóstico favorável. Faz diagnóstico diferencial com a DH, Linfoma difusos de grandes células B e Linfoma cutâneo CD30+ (Tabela 25)

O exame anatómico-patológico pode simular o linfoma e outras doenças linfoproliferativas especialmente o Linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) Histologicamente tem características malignas tipo Hodgkin, mesmo com a presença de células Hodgkin e Reed-Sternberg (HRS). O polimorfismo das células tumorais é muito característico da infecção pelo EBV. Por exemplo, os DLBCL EBV+ tem histologicamente características polimórficas e os DLBCL EBV- tem uma proliferação difusa e monótona.

A imunohistoquímica e a hibridização *in situ* para o RNA do EBV permitem ajudar na distinção, porém, nos Linfomas difusos de grandes células B EBV+, o diagnóstico é desafiador e controverso. É recomendável a referência para Hematologia para ajuda diagnóstica. A realização da Imunofenotipagem por citometria de fluxo também pode ajudar no diagnóstico diferencial.

A DH partilha muitas características histológicas com a EBV-MCU, no entanto a DH é uma doença quase exclusivamente nodal. Podem também ser distinguidas pela imunofenotipagem. (Tabela 25)

Os DLBCL são um grupo heterogéneo de Linfomas em termos clínico patológicos e biológicos e foram subdivididos em subgrupos e entidades distintas. Podem ocorrer em localizações nodais e extranodais. A cavidade oral é um dos locais onde pode ocorrer. Em termos de cabeça e pescoço, só o CPC ultrapassa os Linfomas em frequência na cavidade oral, e o DLBCL é o linfoma mais frequente, sendo responsável por aproximadamente dois terços dos casos. Clinicamente difere da EBV-MCU por ser uma doença sistémica. Histologicamente, enquanto a EBV-MCU exibe uma base circunscrita, com as células B atípicas localizadas na base da úlcera e com extensão mínima para o tecido conjuntivo, no DLBCL EBV+ o infiltrado é extenso e difuso. As diferenças do imunofenotipo estão na Tabela 25.



Figura 27 - úlceras linguais pelo EBV em doente com AR imunossuprimida, com MTX.

Doenças	Histologia	Imunofenotipos
EBV-MCU	Úlcera bem circunscrita Células/imunoblastos grandes e células semelhantes a HRS Fundo inflamatório polimórfico, células apoptóticas dispersas Infiltrado em banda de linfócitos T maduros na base da úlcera	CD20+, CD45+, CD30+, CD15-/, IRF4/MUM1+, PAX5+, OCT2+, BOB1+/-, EBER+
DH	Arquitetura nodal apagada Números variáveis de células HRS atípicas Fundo inflamatório polimórfico	CD20-/, CD45-, CD30+, CD15+, IRF4/MUM1+, PAX5 fracamente +, OCT2-, BOB1-, EBER+
DLBCL EBV+	Número variável de grandes células/imunoblastos e células semelhantes a HRS, padrão polimórfico ou monomórfico Necrose geográfica e angioinvasão podem estar presentes	CD20 +, CD45 +, CD30, CD15-/, CD10-, IRF4/MUM1 +, PAX5 +, OCT2 +, BOB1 +, EBER+
LPD CD30+	Úlcera com infiltrado de grandes células T CD30+ atípicas num fundo inflamatório polimórfico	Marcadores de células T+ (CD2 +, CD3, CD4 +), CD30 +, EBER-

Tabela 25 – Características histológicas e imunofenotípicas da EBV-MCU e das doenças com que faz diagnóstico diferencial.

4. Citomegalovírus (CMV) (HHV-5)

O CMV, ou Herpes Virus 5, está universalmente distribuído, calculando-se que 60% da população mundial já tenha sido exposta. É uma infecção oportunista que se transmite pela saliva e secreções sexuais, pelo leite materno e por transfusões sanguíneas.

Na população imunocompetente a infecção primária é geralmente assintomática, mas pode ocasionalmente causar um quadro semelhante à Mononucleose. A infecção durante a gravidez pode provocar malformações no feto, aborto espontâneo e morte.

Depois da infecção inicial o CMV permanece latente nas células endoteliais das glândulas salivares, e em macrófagos e linfócitos.

As reactivações ocorrem especialmente nos doentes imunocomprometidos, tais como doentes tratados com corticoides e imunossupressores, quimioterapia, terapêuticas biológicas e patologias autoimunes como o LES, Artrite reumatoide, Esclerose múltipla, SIDA e outras deficiências imunitárias congénitas ou adquiridas [64].

As úlceras orais são geralmente múltiplas e dolorosas com limites bem definidos e profundos. (referidos como em “die-cut” na língua inglesa). Podem ter halos eritematosos elevados. Podem ocorrer em qualquer local da mucosa, mas são mais frequentes no palato (duro ou mole) e língua (Figura 28).

Sinais inespecíficos como febre, astenia e mais raramente ulcerações cutâneas podem ocorrer. A linfopenia está habitualmente presente.

O diagnóstico diferencial é por vezes difícil nestes doentes com comorbilidades e polimedicados. As ulcerações podem ser a expressão da própria doença, como no caso do Lupus, de outras infecções oportunistas ou relacionadas com os medicamentos.

O diagnóstico é confirmado pela detecção do DNA viral no sangue por PCR ou pela presença de anticorpos contra o CMV no exame imunohistoquímico da biopsia. Histologicamente encontram-se múltiplas inclusões intracitoplasmáticas e nucléolos envolvidos por um halo claro dando uma aparência em “olho de coruja”. São evidenciadas

pelas colorações de Acido periódico-Schiff (PAS) ou de Metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS).



Figura 28 - úlcera pelo Citomegalovirus. Retirado no *New England Journal of Medicina*. DOI: 10.1056/NEJMicm1914681

5. Enterovirus/Coxsackie vírus

A doença das mãos, pés e boca (DMPB) é uma infecção viral provocada fundamentalmente pelo Enterovirus 71 e pelo vírus Coxsackie A16.

Ocorre quase exclusivamente antes dos 10 anos e com maior incidência nos primeiros 5 anos de vida. Normalmente aparece em surtos, especialmente na primavera e outono. Pode ser transmitida aos educadores e profissionais de saúde.

É uma doença autolimitada, quase sem mortalidade nos casos não complicados. No entanto na China entre 2008 e 2014 registaram-se mais de 10 milhões de casos com 3.000 mortes por complicações cardíacas e neurológicas. Os casos mais severos têm sido atribuídos ao enterovírus 71. Os humanos são os únicos portadores do vírus, que se transmite por via fecal-oral, oral-oral e por via respiratória. A transmissão no domicílio é elevada e mais frequente nas condições de insuficiente higiene [65].

Período de incubação de 3 a 6 dias

Apresenta-se com uma febre baixa, erupções maculopapulares ou papulovesiculares nas mãos, na planta dos pés e ulcerações na cavidade oral. As lesões cutâneas têm 3 a 6 mm de diâmetro com um halo eritematoso. Começam com vesículas que rompem e deixam ulcerações rasas. Na cavidade oral, as ulcerações têm preferência pelas zonas posteriores como o palato mole, mas podem afectar também a língua e a mucosa jugal. As lesões resolvem em 10 dias.

Raras complicações neurológicas como meningite asséptica e encefalomielite e muito raramente pulmonares e cardíacas.

A Herpangina é provocada pelo Coxsackie A 1-6, 8, 10 e 22, mas é limitada à cavidade oral sem manifestações cutâneas. É uma infecção do trato respiratório superior aguda das crianças, mais frequente em idades inferiores a 6 anos. Transmite-se pela via fecal-oral, gotículas respiratórias e através de objectos contaminados.

As manifestações clínicas incluem dor de garganta, febre moderada a alta e vesículas na faringe. Geralmente dura 4 a 7 dias e tem bom prognóstico.

Começa com febre e odinofagia que podem ser acompanhadas por tosse, rinorreia, vômitos, dor abdominal, diarreia, cefaleias, astenia e mialgia.

Localmente existe uma hiperemia da faringe nas fases iniciais, com múltiplas vesículas acinzentadas ou brancas de 2-4 mm com halo vermelho, espalhadas pela faringe, palato mole, amígdala e úvula. Um ou dois dias depois surgem as pequenas úlceras.

Alguns doentes com DPMB podem apresentar sinais de Herpangina na fase precoce da doença.

Não há vacina para a Doença das mãos, pés e boca nem para a Herpangina.

A lavagem das mãos e a instituição de regras de higiene limitam a transmissão da doença.

6. COVID-19 pelo SARS CoV-2

As manifestações orais mais comuns são as ulcerações orais (alguns estudos apontam até 47% dos doentes) [66]. Sumário das manifestações:

- Ulcerações (RAS-like, estomatite herpética, EM e não específicas)
- Alterações linguais (Lingua geográfica, língua em “Framboesa”, macroglossia, língua fissurada, etc)
- Lesões hemorrágicas (Angina bolhosa, vasculite, petequias, úlceras hemorrágicas, eritema focal)
- Lesões gengivais (gengivite descamativa, GUN e hiperplasia)
- Candidíase
- Lesões liquenoides
- Enantema oral
- Vesículas inespecíficas
- Mucosite

Apesar das manifestações surgirem durante a doença não é possível determinar se são complicações da doença em si, do tratamento instituído, da diminuição da higiene, do trauma da intubação ou de condições médicas subjacentes [67].

7. Variola dos macacos ou Monkeypox

A Variola dos macacos é uma infecção causada pelo vírus Monkeypox, um Ortopoxvirus da família do vírus da Variola. É uma infecção zoonótica mas com transmissão possível entre humanos. Ocorre por surtos, tendo o último ocorrido em 2022 que afectou 78.000 pessoas em 100 países. Transmite-se por contacto cutâneo próximo (excreção viral pelas lesões pustulares), por via respiratória, por contacto sexual ou até por contacto indirecto por fômites.

Neste último surto, atingiu preferencialmente homens homossexuais entre os 20 e os 50 anos. Desenvolveu-se a partir de um evento internacional de orgulho LGBTQ+ nas Canárias.

Tem um período de incubação não contagioso que pode chegar aos 21 dias (habitualmente 7 a 14) com um quadro de mialgias, adenopatias na área da inoculação, astenia, cefaleias e febre. A lesão inicial ocorre geralmente na orofaringe, e precede o “rash” cutâneo semelhante à Variola, na face, palmas das mãos e planta dos pés, que depois se estende ao tronco e extremidades. Neste último surto de 2022 as áreas iniciais foram a oral e as áreas genitais [68].

As lesões normalmente evoluem através de múltiplos estádios; mácula, pápula, vesícula, pústula e crosta.

A Dermatoscopia das lesões permite observar anéis brancos sem estrutura, em forma de alvo com uma vesícula ou crosta central acastanhada e um eritema perilesional [69].

O sintoma oral mais precoce e frequente referido pelos doentes foi a “dor de garganta” ou odinofagia e o sinal mais comum foram as úlceras. Na orofaringe observam-se placas eritematosas, erosões e vesículas, hipertrofia amigdalina e pseudomembrana branca. As localizações mais frequentes das lesões depois da orofaringe, são a língua, a região perioral, lábios e palato.

Complicações como encefalite, pneumonia, e lesões oculares podem surgir, mas habitualmente as lesões regredem em 3 semanas sem sequelas. Apenas 10% requerem tratamento hospitalar.

A vacina contra a varíola parece dar uma protecção estimada em 85% das pessoas.

Histologicamente caracteriza-se por uma degeneração em balão dos queratinocitos e espongióse marcada. Podem encontrar-se queratinocitos multinucleados com inclusões eosinofílicas citoplasmáticas designados como corpos de Guarnieri. Estes achados são semelhantes aos encontrados na Varicela. O “gold standard” para o diagnóstico é a detecção do DNA viral na biópsia pela reação PCR.

Faz diagnóstico diferencial com Varicela, outras infecções virais e doenças bacterianas sexualmente transmitidas:

- HSV

Os vírus herpes simplex HSV-1 e -2 podem ser semelhantes na apresentação oral do MP ao causarem lesões vesiculares na mucosa orolabial e também na genital e também são transmitidos por contacto directo e por relações sexuais.

O HSV é comumente assintomático, mas quando há sintomas, temos a febre e a linfadenopatia. As manifestações orais da infecção por HSV são gengivoestomatite e erupção vesículo-ulcerativa na pele perioral, vermelho do lábio e superfície da mucosa intraoral. As vesículas, depois da ruptura, são dolorosas, mas não deixam cicatriz.

O vírus herpes simples migra em fases posteriores para o gânglio trigêmeo, em 15% a 30% dos casos, e sofre reativações no início da idade adulta devido ao stress ou outros factores desencadeantes. Nos adultos não previamente infectados com HSV, a apresentação oral inclui faringite viral com úlceras na faringe posterior e amígdalas e linfadenopatia cervical.

Embora a gengivoestomatite herpética primária apresente lesões semelhantes à MP, ocorrem habitualmente em crianças, ao contrário da MP, que é mais provável em adultos. Com a gengivoestomatite herpética secundária na idade adulta, o diagnóstico é mais desafiador, mas as lesões no HSV estão habitualmente confinadas à mucosa queratinizada e aderida, enquanto as lesões orais no MP são mais difusas. As lesões do HSV na cavidade oral consistem num grupo doloroso de vesículas com uma base eritematosa e que progridem para pústulas, erosões e ulcerações.

Além disso, estabelecer a história sexual é importante uma vez que homens que fazem sexo com outros homens estão mais vulneráveis ao MP.

Na infecção pelo HSV, as lesões cutâneas ocorrem mais frequentemente na junção mucocutânea do lábio ou pele perioral. Compreendem um pequeno aglomerado de vesículas que aumentam, coalescem, ulceram e desenvolvem uma crosta antes de cicatrizar em dez dias. Estas lesões do HSV são comumente presentes no mesmo local anatómico em diferentes estádios, o que é diferente da progressão da erupção cutânea do vírus da varíola dos macacos, que começa com máculas e se desenvolve em pápulas, vesículas e pústulas, seguidas de crostas e tem uma distribuição mais generalizada. A Varíola dos macacos surge por surtos e por isso a investigação epidemiológica também ajuda no diagnóstico.

- VZV

A varicela é uma doença infecciosa aguda. Depois da infecção primária do VZV, o vírus permanece nos gânglios espinhais dorsais ou no gânglio trigêmeo como uma infecção latente que, por reativação, causa herpes zoster. Durante os seus primeiros estádios, MP e VZV têm aparências anatómicas semelhantes na mácula e na pápula.

A febre tem um padrão diferente nas duas infecções; No VZV, a febre é baixa no início da erupção cutânea, enquanto os pacientes com MP apresentam febre alta 1–4 dias antes do início da erupção cutânea.

Nas infecções por VZV, as vesículas intraorais estão tipicamente localizadas na mucosa jugal, palato, língua, gengiva e orofaringe. As vesículas aparecem apenas num lado da região da cabeça e pescoço e não cruzam a linha média da área afetada. As vesículas ulceram e formam pústulas dentro de 3–4 dias. Depois forma-se uma crosta que cicatriza em 7 a 10 dias. Esta unilateralidade do VZV é muito importante no diagnóstico diferencial. Outra diferença, é a ausência de linfadenopatia no VZV enquanto ocorre na varíola dos macacos.

- EBV

A infecção aguda pelo EBV é a mononucleose infecciosa. É geralmente assintomática, nas crianças, mas nos adultos jovens podem surgir febre, linfadenopatias, faringite e amigdalite. A faixa etária é diferente da MP.

Sinais prodrômicos são comuns e as lesões orais mais comuns são petéquias no palato e orofaringe e lesões exsudativas ulceradas com pseudomembrana na faringe. A GUN também é comum.

As reactivações do vírus Epstein-Barr estão relacionadas com a diminuição da imunidade e está associado à SIDA. A úlcera mucocutânea (EBV-MCU) está associada a graves situações de imunossupressão.

A leucoplasia pilosa oral é uma característica distintiva do EBV e está clinicamente presente como áreas brancas elevadas que comumente ocorrem na borda lateral da língua. São indolores e, portanto, podem passar despercebidas. As lesões da MP na língua são agudas e dolorosas e geralmente na superfície ventral da língua, na ponta e no dorso.

- Coxsackie

Diferentes estirpes deste vírus causam doenças diferentes. Coxsackie A16 e enterovírus A71 são responsáveis por causar a doenças nas mãos, pés e boca (DMPB). Esta doença afecta crianças com menos de dez anos de idade. Febre, faringite e dor de garganta são sintomas comuns.

Após o início da febre, dentro de 1 a 2 dias, aparecem lesões na boca e na orofaringe. Depois outras lesões podem aparecer nas mãos, pés, mucosa oral, joelhos, cotovelos e nádegas.

As lesões orais aparecem como vesículas que ulceram rapidamente, formando múltiplas pequenas úlceras superficiais com halo eritematoso. Estas úlceras são encontradas na língua, gengiva, lábios, mucosa oral e palato. A duração da erupção cutânea na varíola dos macacos é cerca de duas vezes maior do que na doença das mãos, pés e boca, cerca de 14 a 28 dias na MP e 7 a 10 dias na DMPB.

A linfadenopatia é comum na MP, ao contrário da DMPB. A progressão da erupção cutânea também pode ser um indicador. As lesões de MP progridem como máculas, pápulas, vesículas, pústulas e crostas enquanto a DMPB progride como máculas e, em seguida, vesículas, que podem progredir para crostas.

Outra doença causada pelo vírus Coxsackie é a Herpangina.

O seu enantema doloroso geralmente está presente no palato mole, faringe posterior e amígdalas. A herpangina é caracterizada por discretas máculas eritematosas que se transformam em vesículas, e eventualmente, uma úlcera central, normalmente encontrada no palato mole, nas amígdalas, e no terço posterior da língua. Persistem por cerca de sete dias. Tal como na Varíola dos macacos a febre é geralmente alta.

- Sífilis

O doente com MP pode também ter registo médico anterior de Sífilis dado os seus hábitos sexuais, o que obriga a exclusão diagnóstica perentória.

Os sintomas da MP são semelhantes aos da sífilis secundária, incluindo a erupção cutânea, febre, dor de cabeça, faringite e linfadenopatia.

Na sífilis secundária, a progressão da erupção cutânea apresenta-se como papular ou pustulosa e pode ter uma pseudomembrana acinzentada. No entanto, a progressão da erupção cutânea na MP segue um padrão diferente: progressão de máculas para pápulas, vesículas e pústulas, seguida de formação de crostas e descamação.

Uma investigação serológica confirma o diagnóstico. (ver capítulo dedicado)

- Gonorreia

Dor de garganta persistente é o sintoma mais referido pelos doentes com gonorréia faríngea. Porém na MP as lesões orais são proeminentes e não se limitam à orofaringe como na gonorreia.

- Escarlatina

O fator causal é um grupo de estreptococos beta-hemolíticos Gram-positivos A denominado *Streptococcus pyogenes*. Esta doença pode ser transmitida através de secreções nasais ou saliva infectada. A faringite estreptocócica, também aparece eritematosa com manchas amareladas resultando em dor ao engolir.

É mais comum entre crianças de 5 a 15 anos enquanto a MP é prevalente, nos homens homossexuais de meia-idade.

A língua de morango é a manifestação oral mais comum da escarlatina, caracterizada por hiperplasia das papilas fungiformes com placas brancas. Quando a camada branca é raspada, a língua aparece vermelha com uma aparência irregular.

A cultura da orofaringe é o método mais adequado para detectar esta infecção bacteriana.

- Tuberculose

Manifestações orais da tuberculose são raras, mas considera-se que representam 0,1-5% de todas as infecções por tuberculose. As lesões na cavidade oral podem ser de dois tipos: primária ou secundária. Lesões primárias de TB são incomuns e aparecem como uma úlcera única e indolor com adenomegália regional. Normalmente, uma lesão primária de TB aparece ao longo da borda lateral da língua em contacto com áreas de irritação contínua ou traumáticas. As áreas com traumas e irritações constantes parecem deixar a língua mais suscetível à localização do *Mycobacterium*. As lesões secundárias são mais comuns e estão tipicamente associadas a doenças pulmonares. As lesões orais secundárias da TB são úlceras únicas, endurecidas, irregulares e dolorosas, cobertas por exsudados inflamatórios e podem aparecer em qualquer local da cavidade oral, mas principalmente na língua. As amígdalas, a úvula são também são comumente envolvidas. Pelo contrário, as lesões orais na MP não aparecem como lesões únicas; são geralmente múltiplas. Os testes serológicos ajudam no diagnóstico.

Úlceras Agudas Recorrentes

Caracteristicamente tem recaídas, persistem e recorrem.

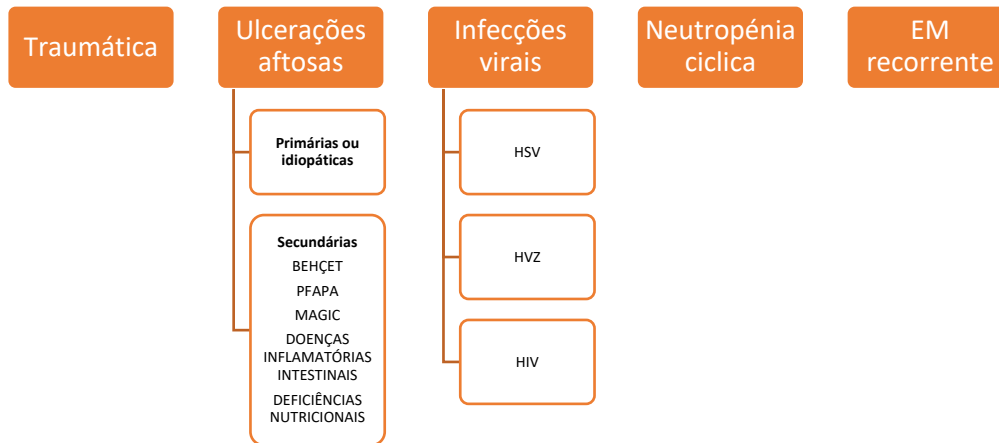


Figura 29 - Classificação das úlceras agudas que ocorrem em episódios recorrentes.

B.1. Úlceras recorrentes traumáticas

As ulcerações traumáticas podem ser recorrentes se se mantiver o factor causal por tempo suficiente, como Próteses mal-adaptadas e hábitos para funcionais. São discutidas no capítulo anterior das Ulcerações agudas em episódio único.

B.2. Ulcerações aftosas recorrentes

1. Estomatite aftosa recorrente (RAS). Primária ou idiopática.

É uma entidade inflamatória da mucosa oral que se caracteriza por úlceras dolorosas sem que se encontre uma doença subjacente que o justifique.

É a causa mais frequente de úlceras na cavidade oral e atinge 5-25% da população.

A maior incidência ocorre pelos 10-19 anos, sem diferença de sexos [70]. A frequência das crises e a severidade, têm tendência a diminuir com o avanço da idade.

Caracteriza-se pelo aparecimento de úlceras dolorosas, bem definidas, arredondadas com um halo eritematoso e com uma pseudomembrana amarelo-acinzentada. Uma sensação de ardor ou queimadura pode preceder as úlceras em 2 a 48 horas.

Localizam-se mais frequentemente na mucosa jugal e labial e na língua. Têm um crescimento centrifugo e saram em 7-14 dias.



Figura 30 - Ulceração aftosa recorrente.

Classificação

Conforme a magnitude, número e duração são classificadas em 3 grupos [71] (Tabela 26): **Estomatite aftosa recorrente menor.** É a mais comum e representa cerca de 85% dos doentes com RAS. Geralmente concentradas na parte anterior da cavidade oral, na mucosa não queratinizada, especialmente na mucosa jugal e labial, pavimento e faces ventrais e laterais da língua.

Surgem de 1 a 5 ulcerações simultâneas e são inferiores a 1 cm de diâmetro, tendo a maioria apenas 4 a 5 mm. Normalmente são ovais ou redondas, superficiais, com uma coloração branco-acinzentada e com um halo avermelhado. Curam em 10 a 14 dias sem cicatriz e com um intervalo entre crises de 3 a 4 semanas.

Estomatite aftosa recorrente Major. Representam 10 a 15% das ulcerações aftosas. Tem um maior diâmetro e uma maior duração (pode durar meses) que a variante Menor. Não tem um padrão cíclico tão evidente e o seu início é imprevisível. Afetam toda a cavidade oral, incluindo o palato mole, pilares e amígdalas causando dor, e disfagia com grande compromisso da qualidade de vida. Podem deixar cicatrizes.

Estomatite aftosa recorrente Herpetiforme. Representam apenas 5 a 10% das RAS. Mais frequentes nas mulheres e com um início em idades mais tardias. São mais pequenas com 1 a 2 mm e são múltiplas (5-100). Afectam a mucosa não queratinizada e são mais frequentes nos bordos laterais e face ventral da língua e no pavimento.

São cinzentas sem o halo eritematoso e parecem úlceras da infecção primária pelo HSV. São muito dolorosas e podem impedir a alimentação e a fala, particularmente quando coalescem. Uma úlcera persiste por 7 a 14 dias e a duração da crise é muito variável.

Surgiu a necessidade de criar uma quarta entidade nosológica, a **Aftose complexa**, que se define com a presença simultânea de pelo menos 3 aftas, recorrentes, mas quase sempre constantes na cavidade oral e/ou presença de aftas orais e ulcerações genitais recorrentes, mas sem cumprir os critérios diagnósticos da Doença de Behçet. São quase sempre idiopáticas.

Patogenia

É uma condição auto-inflamatória causada pela desregulação do sistema imunitário inato, ou seja, uma doença em indivíduos predispostos, que se caracteriza por um anormal e aumentado processo inflamatório, mediado por células e moléculas do sistema imunitário inato.

Foram ao longo do tempo identificados vários factores predisponentes, embora o exacto mecanismo patogénico seja desconhecido [72] [73]:

- Trauma local – Injeções anestésicas, tratamentos dentários, trauma com a escova ou arestas aguçadas de dentes ou próteses, etc. O tabaco parece ter um efeito protector.
- Deficiências nutricionais
- Factores genéticos (História familiar em 24-46%)
- Alimentos – Chocolate, Café, amendoins, cereais, amêndoas, queijo, tomates, morangos
- Stress – O stress psicológico parece ter maior influência que o stress físico de doença ou trauma.
- Medicamentos – antibióticos, beta bloqueantes, QT, antiepiléticos, diuréticos AINE's e antirretrovirais
- Factores imunológicos e doenças autoimunes
- Doenças endócrinas – Doença celíaca, Diabetes, Tiroidites autoimunes
- Alterações hormonais – úlceras mais frequentes na fase lútea do ciclo menstrual e na menopausa e menos frequentes na gravidez e em mulheres a fazer anticoncepcionais
- Helicobacter Pylori

	MINOR 80% dos casos	MAJOR	HERPETIFORME A menos comum
Pico da Idade	2ª década	1ª e 2ª décadas	3ª década
Sexo	Igual	Igual	+ nas mulheres
Distribuição	Mucosa não queratinizada. Mucosa jugal, mucosa labial, pavimento	Mucosas não queratinizada e queratinizada. Palato mole, lábios e faringe	Não queratinizada e por vezes queratinizada. Pavimento da boca, face ventral da língua, lábios e gengiva.
	Parte anterior da cavidade oral		
Número de úlceras	< 5/6	1 – 3	10-100
Morfologia	Redonda ou oval	Redonda, oval ou crateriforme	Pequenas, profundas que coalescem com contornos irregulares
	Pseudomembrana branco acinzentada Halo eritematoso	Pseudomembrana branco acinzentada Halo eritematoso	
Dimensões	< 10 mm	> 10 mm	1-3 mm
Duração	4-14 dias	14 a 60 dias	< 30 dias
Cura	Sem cicatriz	Pode deixar cicatriz	Muito raramente deixam cicatriz

Tabela 26 – Classificação das RAS

Doenças sistémicas com Ulcerações orais recorrentes semelhantes ou secundárias.

Uma série de condições mimetizam as RAS (“RAS-like”). Alguns autores denominam-nas de RAS secundárias por terem uma causa identificada, em contraponto às primárias ou idiopáticas (RAS) [74]. Estão descritos na Tabela 27 e discutidas em capítulos dedicados:

Doença	Tipo de lesão	Clínica
Behçet	RAS-like orais e faríngeas	Concomitantes úlceras genitais e cutâneas. Uveíte.
Deficiências nutricionais	RAS-like orais	Concomitantes deficiências de ferro, Vit B12 e folatos
DII	RAS-like orais	Concomitante patologia intestinal (CU e Crohn)
Síndrome de febre periódica (PFAPA)	RAS-like orais	Concomitante febre periódica, faringite e adenopatias cervicais.
Úlceras orais e genitais e inflamação das cartilagens (MAGIC)	RAS-like orais e faríngeas	Concomitantes úlceras genitais e cartilagens inflamadas
HIV	RAS-like orais	Úlceras Major e diminuição do nº das CD4+. Excluir sobreinfecções por citomegalovirus e HSV
Xerostomia	RAS-like orais	Hipossalivação, sensação de ardor, disgeusias, limitações na mastigação e deglutição

Tabela 27 – Causas sistémicas de RAS secundárias

Diagnóstico

“Checklist” de dados a recolher na história para ajuda no diagnóstico diferencial. (Tabela 28)

Testes potencialmente úteis para o diagnóstico diferencial:

- **Hematológicos:**
Hemograma completo, ferro, ferritina, ácido fólico, zinco, magnésio e vitaminas B1, B2, B6 e B12.
Ac anti-endomísio e anti-transglutaminase para a doença celíaca.
Ac antinucleares por suspeita de doenças autoimunes
Ac anti-células parietais (APCA), na suspeita de anemia perniciosa
Os anticorpos anti-microsossomais (ou anti-tiroperoxidase) e os anti-tireoglobulina, na suspeita de hipotireoidismo subclínico e autoimune.
- **Microbiológicos:**
Esfregaço de Tzanck ou PCR para HSV.
Cultura de fungos ou bactérias
- **Biopsia incisional**
Infiltração leucocítica. No início, antes da formação das úlceras, o infiltrado compreende fundamentalmente linfócitos T e monócitos. Por baixo da camada basal podem isolar-se mastócitos e plasmócitos. Na fase mais avançada das úlceras, a predominância é de leucócitos polimorfonucleares no centro da úlcera e de células mononucleares na periferia.
Esta histopatologia não é específica das RAS e pode ser vista noutras patologias como a DB, LES e úlceras traumáticas.

Antecedentes	Tendência familiar? Mãe? Pai? Irmãos?	
	Doenças anteriores?	Doenças hematológicas? Doenças Gastrointestinais? Helicobacter? Fez EDA? Fez Colonoscopia? Doenças do tecido conjuntivo/autoimunes? Doenças oncológicas? Ansiedade/Depressão? HIV? Febre periódica? Alergias? Atopias?
Medicação habitual?		
História	Idade de início das ulcerações orais? Duração média das crises? Quantas crises por ano? Sinais prodrômicos? Formigueiro? Ardor? Factores desencadeantes? Relação com o ciclo menstrual? Melhorou com a gravidez? E com os contraceptivos? Outras queixas orais além das ulcerações? Úlceras genitais? E na Pele? Rash cutâneo? Eczemas? Manchas? E nos Olhos? Sintomas gastrointestinais? Sintomas articulares? Ansiedade? Fadiga? Insónias? Hipersensibilidade a alimentos? Glúten? Nozes? Outros Outros sintomas relevantes?	
Hábitos	Tabaco? Alimentos com canela? Outros?	
Observação	Lesões aftosas nas mucosas queratinizadas? Lesões aftosas nas mucosas não queratinizadas? Predominantemente na parte anterior da cavidade oral? Predominantemente na parte posterior da cavidade oral? Lesões cicatriciais? Úlceras genitais? Onde? Cicatrizes? Pele? Manchas? Rash? Onde? Outros dados na cavidade oral? Áreas liquenoides? Vesículas? eritemas? Alterações dentárias? Queilite? Edemas? Gengivite? Língua Pilosa? Acetinada? Atrófica? Adenopatias cervicais? Abscessos dentários? Doença periodontal? Sinais de candidíase ou outras infecções?	

Tabela 28 – “Checklist” para diagnóstico diferencial

2. Doença de Behçet

Doença inflamatória sistémica definida como uma vasculite de artérias e veias, e de grandes e pequenos vasos [75].

Foi Behçet em 1937 que primeiro descreveu a triada clássica de sintomas: úlceras orais, úlceras genitais e uveíte. É caracterizada por lesões mucocutâneas recorrentes e com manifestações oculares, neurológicas, vasculares e gastrointestinais [76].

Tem uma distribuição geográfica distinta, sendo mais frequente no Mediterrâneo, Ásia oriental, Coreia e China (Sugerindo a antiga rota da seda), desde 370/10.000 na Turquia a 0,64/10.000 no Reino Unido por exemplo [77].

Começa normalmente na 2ª a 3ª década de vida com uma diminuição em idades mais avançadas. Foi constatada uma remissão completa em 60% dos casos seguidos durante 20 anos. É mais severa nos homens com menos de 25 anos.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico e não há dados específicos laboratoriais, histológicos ou genéticos. Frequência relativa das manifestações clínicas (Tabela 29):

Manifestação	Frequência (%)	Manifestação	Frequência (%)
úlceras orais	97-99	Uveíte	50
úlceras genitais	85	Artrite	30-50
Lesões papulopustulares	85	Tromboflebite subcutânea	25
Eritema nodoso	50	Trombose venosa profunda	15
Cicatrizes genitais	50	Oclusão arterial/aneurisma	5-10
Teste de Patergia	40-60	Epididimite	5
Envolvimento do SNS	20	Lesões gastrointestinais	1-58

Tabela 29. Frequência relativa das manifestações clínicas na Doença de Behçet

1. Manifestações mucocutâneas

- As ulcerações orais recorrentes estão quase sempre presentes e precedem o diagnóstico em cerca de 6 a 7 anos.
- As ulcerações genitais são também muito frequentes e são as mais específicas manifestações mucocutâneas em 50-85% dos doentes. São mais frequentes no escroto dos homens e nos grandes e pequenos lábios nas mulheres. Deixam cicatrizes em cerca de metade dos doentes (Figura 31).
- Lesões papulopustulares são achados no local comuns do acne como face, tronco, costas e ocasionalmente nas pernas e braços (Figura 31). São por vezes indistinguíveis do acne.
- Lesões semelhantes ao eritema nodoso. São nódulos eritematosos, vermelhos, não ulcerados e dolorosos nas pernas. Mais frequente nas mulheres.
- Tromboflebite superficial. Saliências palpáveis, em corda, dolorosas com vermelhidão da pele sobrejacente.



Figura 31 - úlcera genital, lesão papulopustular no membro inferior e lesões papulopustulares acneiformes na doença de Behçet.



Figura 32 – Ulcerações aftosas recorrentes em diferentes fases evolutivas num doente com Behçet.

2. Manifestações musculoesqueléticas
 - Artrite e artralguas. Não deformantes. Mais frequente nos joelhos, tornozelos e mãos e pulsos.
3. Envolvimento de órgão major
 - Envolvimento ocular ocorre em cerca de 50% dos doentes e é geralmente bilateral. A inflamação ocular é geralmente uma panuveíte e retinite. Uma uveíte anterior isolada também pode ocorrer. Em 20 anos de follow up, 87% dos homens e 71% das mulheres apresentaram sinais oculares.
 - O envolvimento vascular é uma das principais causas de mortalidade e morbidade nos homens jovens e ocorre em cerca de 40% dos doentes. Podem surgir trombozes venosas, oclusões arteriais e aneurismas arteriais. O envolvimento venoso é mais frequente (80%). A Trombose venosa profunda é a manifestação mais comum. 17% da mortalidade está associada á embolia pulmonar e síndrome de Budd-Chiari. É muito importante um diagnóstico correcto nestas situações, uma vez que é necessário um tratamento imunossupressor e não só com anticoagulantes.
 - Envolvimento neurológico ocorre em apenas 5% dos doentes. Manifesta-se por sinais piramidais bilaterais, hemiparesia, alterações do comportamento, cefaleias, distúrbios dos esfíncteres e acidentes trombóticos.
 - Envolvimento GI é reconhecido em 1/3 dos doentes no Japão e Coreia, mas raro (5%) na Europa. Os sintomas mais significativos são os vómitos, diarreia e dor abdominal.
4. Outros achados clínicos: A Febre não é típica na DB mas pode ocorrer com o envolvimento neurológico e a artrite. Dor testicular e epididimite podem surgir, bem como parece haver um aumento de casos de varicocelo na DB.

Laboratório

Não há resultados laboratoriais característicos ou patognomónicos.

VS e PCR ligeiramente elevadas, especialmente em casos com artrites, eritema nodoso e doença vascular.

Autoanticorpos estão geralmente ausentes

Histopatologia

Também sem características específicas

Genética

Associação forte (40-60% dos casos) com o HLA-B51, mas com pouco valor na prática clínica, devido à sua alta frequência na população geral desses países.

Critérios diagnósticos

O diagnóstico é essencialmente clínico e pode ser um grande desafio na prática diária [78], especialmente nos doentes que se apresentam com envolvimento dos órgãos maior com ou sem ulcerações orais. A falta de consenso para o diagnóstico da DB é evidente nas sucessivas tentativas de especialistas para estabelecer critérios com uma sensibilidade e especificidade universalmente aceites.

Os critérios do “International study group for the diagnosis of Behçet disease” de 1990 é o mais utilizado no mundo (Tabela 30). Tem algumas limitações, sendo a mais evidente a exclusão do envolvimento dos órgãos maior, como os neurológicos, vasculares e GI. Apresenta ainda assim uma sensibilidade de 95% e especificidade de 98%.

Manifestação	Critérios
Ulcerações orais recorrentes (Figura 32)	Pelo menos 3 episódios em 12 meses
Mais 2 dos seguintes achados:	
Ulceração genital recorrente	Ou existência de cicatrizes
Lesões oculares	Uveíte anterior, uveíte posterior ou células no vítreo observadas na lâmpada de fendas, ou vasculite na retina
Lesões cutâneas	Lesões semelhantes ao eritema nodoso Pseudofoliculite, lesões papulopustulares ou lesões acneiformes
Teste de patergia positivo	Positivo às 24-48 h

Tabela 30. Critérios do ISG para o diagnóstico da Doença de Behçet

Em 2004, um grupo japonês, o “Behçet’s Disease Research Committee of Japan”, publicou novos critérios. Permite porventura um diagnóstico mais precoce, mas a definição de uma DB incompleta não foi consensual.

Em 2014, o “International criteria for DB” inclui envolvimento vascular e neurológico e baseia-se num sistema de “score” mais simples (Tabela 29).

Manifestações	Score
Lesões oculares	2
Lesões aftosa orais	2
Lesões genitais	2
Lesões cutâneas	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de Patergia opcional	1

Tabela 29. International criteria for DB. Diagnóstico de DB com score ³ 4

É mais sensível que o de 1990, mas menos específico, podendo levar a sobre diagnósticos. Foram, entretanto, propostos outros critérios, mas ainda não validados.

Teste de patergia.

É o único teste diagnóstico para a DB. Trata-se de uma resposta inflamatória não específica a uma lesão tecidual provocada por uma agulha. São feitas 4 a 6 picadas com agulha 20G no antebraço, perpendiculares ou oblíquas a 30 graus. O teste é considerado positivo com a presença de uma pápula eritematosa superior ou igual a 2mm ou uma pústula, 24 a 48 horas depois, no local das picadas (Figuras 33 e 34)

Apesar de ser específica para a DB, positividade é afectada por vários factores, e existe mesmo uma grande variabilidade geográfica. Também pode ser positiva noutras doenças

como na DC, síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, e a sua sensibilidade e especificidade parecem ter diminuído nas últimas décadas.



Figura 33 - Teste Patérgico



Figura 34 - Teste Patérgico positivo num doente com Behçet. Retirado de S. R. Porter; J. C. Leao (2005). *Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders.*, 21(4), 295–306. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02333.x

Outros exames

Tem sido sugerido que a avaliação da espessura da parede da veia femoral comum do membro inferior pela ecografia pode ter valor diagnóstico se superior ou igual a 5mm com uma sensibilidade de 81-82% e especificidade de 78 a 81%.

3. Síndromes de febre periódica

A síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA) é uma síndrome de febre recorrente de etiologia desconhecida. Foi designada como síndrome de Marshall (o primeiro médico a descrevê-la) até que a sigla PFAPA foi proposta em 1989.

É principalmente uma doença da primeira infância (especialmente abaixo dos 5 anos de idade), embora os casos com início na idade adulta tenham aumentado consideravelmente recentemente. Existem vários problemas não resolvidos como a etiopatogenia desconhecida, as razões para a inflamação estar restrita principalmente aos tecidos orofaríngeos, a regularidade horária das crises, o curso autolimitado da doença e a ausência de sequelas importantes relacionadas com a inflamação, como amiloidose.

A síndrome PFAPA é considerada a síndrome de febre periódica mais comum, especialmente em crianças não mediterrâneas, sem predileção por grupos étnicos. A sua incidência cumulativa é relatada como 2,3 por 10.000 crianças (até 5 anos de idade) num estudo nórdico. A incidência em adultos ainda precisa ser esclarecida.

A hipótese mais aceite é que o sistema imunológico desregulado num indivíduo geneticamente predisposto responde a um gatilho de forma exagerada [79]. Esse gatilho pode ser ambiental. No entanto, a alta taxa de resposta à amigdalectomia sugere que possa estar localizada nas amígdalas.

A frequência de história familiar sugere um contexto genético para a síndrome PFAPA. Parece ter um padrão autossómico dominante com penetrância incompleta. Mas ao contrário de outras doenças autoinflamatórias (DAI) hereditárias com febres recorrentes que são monogénicas (gene MEFV para febre familiar do Mediterrâneo, gene NLRP3

para a síndrome periódica associada à criopirina, gene MVK para a deficiência de mevalonato quinase/síndrome de hiperimunoglobulina D, gene TNFRSF1A para a síndrome periódica associada ao receptor de TNF e CARD15/NOD2 para a síndrome de Blau) a PFAPA não tem nenhum gene identificado e possivelmente não será monogénica. Porém como pode haver uma sobreposição de sintomas e sinais com estas síndromes, particularmente com a deficiência de mevalonato, onde as ulcerações aftosas são comuns, a análise genética em doentes com PFAPA deve ser feita. Para tal o doente deve ser enviado a Consultas Hospitalares de Genética.

Clínica

As crises de PFAPA geralmente duram 3 a 7 dias (principalmente cerca de 4 a 5 dias) e recorrem a cada 2 a 8 semanas (principalmente de 3 a 6 semanas). Em cerca de 60% dos pacientes, um sintoma prodromático (geralmente fadiga) precede a febre. Uma quantidade substancial de doentes relata periodicidade, o que significa regularidade horária das crises. Esta característica é mais proeminente nos estádios iniciais da doença e as crises geralmente ficam menos graves e recorrem em intervalos mais longos à medida que a criança cresce. Não há relação sazonal dos ataques de PFAPA, ao contrário das infecções do trato respiratório superior. Os pacientes geralmente são assintomáticos entre os ataques e o crescimento e desenvolvimento não são afetados. No entanto, recentemente, foi relatada a ocorrência de certos sintomas, como estomatite aftosa e mal-estar, em períodos entre crises.

Os sintomas de uma crise típica de PFAPA incluem faringite, lesões aftosas orais e linfadenite cervical juntamente com febre. Estas são as características fundamentais do PFAPA. A temperatura corporal frequentemente sobe até 39-40,5 °C. A febre é geralmente resistente a antibióticos e antipiréticos e os doentes apresentam um bom estado geral apesar da alta temperatura.

O sinal mais frequente é a faringite eritematosa ou exsudativa (presente em mais de 90% dos doentes), seguida da adenite cervical (até 75% dos pacientes) e aftose oral (até 50% dos pacientes). As lesões aftosas da PFAPA são tipicamente úlceras dolorosas inferiores a 1cm, superficiais e redondas, com margens eritematosas bem definidas, localizadas na mucosa não queratinizada. Os gânglios cervicais estão geralmente aumentados bilateralmente, moderadamente sensíveis e < 5 cm de diâmetro.

Os pacientes com PFAPA também podem apresentar outros sintomas, como dor abdominal, artralgia, artrite, dor de cabeça, erupção cutânea, diarreia e náusea/vômito durante as crises. O sintoma mais frequentemente associado, além das três características principais, é a dor abdominal. Os sintomas respiratórios, como rinorreia e tosse, geralmente estão ausentes nas crises de PFAPA.

O esfregaço da orofaringe é negativo e a ineficácia do tratamento antibiótico durante as crises, permitem excluir as infecções respiratórias.

VS, Proteína C reactiva e Amiloide A, aumentam durante as crises. Pode ocorrer linfopenia com neutrofilia e monocitose.

Pistas adicionais para o diagnóstico são:

- Cessaçã abrupta do ataque em resposta a 1–2 doses de corticosteróides.
- História familiar de faringite e amigdalectomia recorrentes.
- Ausência de infecções entre os membros da família durante as crises do doente.

Diagnóstico diferencial

A neutropenia cíclica causa surtos recorrentes de febre e úlceras aftosas orais, bem como infecções bacterianas. Períodos de neutropenia grave ocorrem com intervalos de 21 dias, o que se assemelha à regularidade horária dos ataques no PFAPA. Certas características da neutropenia cíclica ajudam no diagnóstico diferencial como a contagem de neutrófilos ser inferior a 500/mm durante a febre, não haver resposta a uma dose única de

corticosteroides e a estomatite e as múltiplas úlceras aftosas serem mais graves que as manifestações orais de PFAPA. O diagnóstico de neutropenia cíclica pode ser confirmado pela verificação de mutações no ELANE, o gene da elastase neutrofílica.

A exclusão de infecções recorrentes do trato respiratório também é necessária para o diagnóstico de PFAPA. Nestas, existem diversas características que facilitam o diagnóstico diferencial:

- (1) há familiares afetados durante a infecção;
- (2) ocorrem com maior frequência durante os meses de inverno;
- (3) não há periodicidade;
- (4) não respondem à dose única de corticosteroides;
- (5) as bacterianas respondem ao tratamento com antibióticos; e
- (6) há outros sintomas, como rinorreia e tosse.

Os esfregaços da orofaringe são importantes para excluir amigdalite estreptocócica.

Diferenciar o PFAPA das doenças autoinflamatórias (DAI) hereditárias monogênicas pode ser um verdadeiro desafio, sendo os testes genéticos fundamentais.

Para complicar o diagnóstico diferencial, há cada vez um maior foco nas síndromes de febre recorrente indiferenciadas, designados pela sigla SURF na língua inglesa, que também podem apresentar ulcerações aftosas orais. Este é um grupo heterogêneo de doenças autoinflamatórias caracterizadas por episódios recorrentes de inflamação sistêmicos autolimitados. É um diagnóstico de exclusão em doentes com febres recorrentes após a exclusão das febres hereditárias recorrentes e da PFAPA. Apresentam um envolvimento sistêmico multiorgãos em que uma percentagem relevante de doentes responde, pelo menos parcialmente à colchicina, o que não é observado na PFAPA.

Surgem entre os 13 e os 25 anos, os episódios duram de 4 a 5 dias e têm uma frequência mensal (11 a 13 episódios/ano). A febre a fadiga e o mal-estar são os sintomas mais comuns e surgem em > 70% dos doentes. A artralgia, dor abdominal, mialgia e manifestações oculares surgem em > 40% dos doentes, e as ulcerações aftosas, adenopatias e rash cutâneo entre 20 a 40% dos doentes. Cefaleias, artrites, faringite, vômitos, diarreia e hepato/esplenomegália em 10-20% dos doentes. Dor torácica e pericardite em < 10% e as úlceras genitais foram relatadas em casos esporádicos.

Prognóstico

A PFAPA é geralmente considerada uma doença benigna com resolução espontânea dentro de 3 a 5 anos após o início da doença. Contudo, ocasionalmente a doença pode persistir até à adolescência.

Embora a maioria dos estudos na literatura se concentrem em doentes com início da doença antes dos 5-6 anos de idade, sabemos que o PFAPA também pode ser observado na idade adulta. Existem diferenças entre doentes adultos e pediátricos com PFAPA. As crianças com PFAPA apresentam os sintomas típicos por definição, enquanto os pacientes adultos apresentam um conjunto mais amplo de sinais e sintomas relacionados com a inflamação. Sinais e sintomas como artralgia, mialgia, cefaleia, conjuntivite e rash cutâneo são mais comuns em adultos do que em crianças. A regularidade horária dos ataques parece ser mais típica da PFAPA pediátrica do que da doença de início na idade adulta. A resposta ao tratamento também varia significativamente entre crianças e adultos. A eficácia do tratamento com AINEs é maior durante as crises em adultos do que em crianças. Além disso, em adultos, o corticosteroide em dose única e a amigdalectomia não são tão eficazes como nas crianças.

4. MAGIC. úlceras orais e genitais e inflamação das cartilagens

A síndrome de úlceras orais e genitais com cartilagem inflamada (MAGIC) refere-se a uma condição em que características da doença de Behçet (DB) e da policondrite recidivante (PR) ocorrem simultaneamente na mesma pessoa. A policondrite recidivante é uma condrite autoimune recorrente das cartilagens das orelhas, nariz, laringe e árvore traqueobrônquica.

O diagnóstico de policondrite recidivante é feito principalmente pela clínica com base nos critérios diagnósticos de Michet [80].

Os critérios principais são

- 1) inflamação na cartilagem auricular,
- 2) inflamação na cartilagem nasal
- 3) inflamação na cartilagem laringotraqueal.

Os critérios menores são

- 1) envolvimento ocular que se pode manifestar por conjuntivite, episclerite, esclerite ou uveíte
- 2) perda auditiva,
- 3) disfunção vestibular e
- 4) poliartrite seronegativa.

Normalmente, um ou ambos os ouvidos (mas não nos lóbulos das orelhas) ficam avermelhados, edemaciados e muito dolorosos. A cartilagem presente em qualquer articulação pode ser afetada. A cartilagem do nariz também é um local de inflamação comum. O nariz pode ficar sensível e a cartilagem pode entrar em colapso. Outros locais afetados incluem os olhos, a laringe, a traqueia ou as vias aéreas dos pulmões, resultando em alterações da visão, rouquidão, tosse não produtiva, falta de ar e sensibilidade na traqueia. As crises de inflamação e dor duram poucas semanas, diminuem e ressurgem ao longo de vários anos. Com a sucessão das crises inflamatórias, a cartilagem de suporte pode ser lesada, o que resulta em flacidez das orelhas, deformação do nariz e surgimento de cavidade na parte inferior do tórax (pectus excavatum). O nervo no ouvido interno pode ser afetado, causando eventuais problemas de equilíbrio. As cartilagens das vias aéreas podem entrar em colapso o que pode ser fatal.

A síndrome MAGIC pode ser uma condição intermédia entre PR e DB, mas pode representar apenas o envolvimento sistémico da cartilagem na DB. Estas duas entidades clínicas podem ser apenas a mesma doença em vez dos dois extremos do mesmo espectro patológico. A controvérsia persiste. De qualquer modo é necessário distinguir a DB da PR em doentes com síndrome MAGIC uma vez que o tratamento imunossupressor é diferente entre as duas.

5. Síndrome de Sweet ou Dermatose aguda febril neutrófila

Caracteriza-se clinicamente por lesões cutâneas eritematosas assimétricas em pápulas ou placas, dolorosas, na face, no tronco e braços.

Sinais sistémicos ocorrem na maioria dos doentes, como febre, conjuntivite, artralguas, cefaleias, ulcerações aftosas orais e ulcerações gastrointestinais no esófago, duodeno e recto.

Surge principalmente em mulheres, com uma predominância de 4:1, entre a 3ª e 5ª década e recorre em 30% dos casos. [81].

Analiticamente, apresenta uma leucocitose (>8.000) com neutrófilia (>70%) e VS e proteína C reactiva aumentadas

Distinguem-se três tipos [82]:

- Clássico ou idiopático. Pode estar associada a infecções do trato respiratório, intestinal e a doenças inflamatórias intestinais como a CU e a DC. Também pode ocorrer durante a gravidez. Tipicamente responde rapidamente à terapêutica corticosteroide e recorre em 30% dos doentes.
- Associado a doenças malignas. 21% dos doentes com síndrome de Sweet tem doenças neoplásicas. 85% delas são hematológicas, especialmente a leucemia mieloide aguda, doença de Hodgkin e policitemia vera. Os 15% de tumores sólidos são principalmente neoplasias da mama, gastrointestinais e geniturinárias. Pode ocorrer antes, durante ou após o diagnóstico oncológico.
- Induzida por drogas. As principais são o factor estimulador das colónias de granulócitos (G-CSF), a tretinoína, Sulfametoxazole-Trimetoprim, Bortezomib e a Azatioprina. Normalmente há uma relação temporal evidente com a administração da droga.

A sua característica principal histopatológica é a infiltração de neutrófilos na parte superior da derme.

A etiopatogenia está por esclarecer, mas sugere-se um mecanismo de hipersensibilidade mediado por citocinas inflamatórias.

6. Doenças gastrointestinais

Um conjunto de patologias gastrointestinais de etiologia variada (Inflamatória, infecciosa, genética, alérgica e outras) podem produzir alterações na cavidade oral. Entre estas, a doença de Crohn, a Colite ulcerosa, a doença celíaca e o refluxo gastroesofágico serão as mais importantes. As ulcerações recorrentes são manifestações frequentes, e entram no diagnóstico diferencial da Estomatite aftosa recorrente e por isso são discutidas neste capítulo [83].

6.1 Doenças inflamatórias intestinais

6.1.1. Colite Ulcerosa

É uma doença inflamatória intestinal (DII) crónica, de etiologia ainda por esclarecer, embora a predisposição genética, a desregulação do sistema imunitário e factores ambientais podem ter um papel importante. Estudos sugerem um papel fundamental dos linfócitos T helper (Th), em que o sistema imunitário inato inicia o processo inflamatório e o sistema imunitário adaptativo perpetua a cascata inflamatória.

Incidência na Europa próxima dos 24 casos por ano por 100.000 habitantes.

Duplamente mais frequente do que a DC e afecta ligeiramente mais os homens.

Mais frequente entre os 20 e 40 anos, e especialmente entre os 20-29 anos [84].

Clínica

O diagnóstico baseia-se na clínica, endoscopia e histologia.

- Os sinais clínicos comuns são: dor abdominal, diarreia e sangramento rectal com períodos de remissão e exacerbação.

- A endoscopia pode revelar ulcerações, exsudados, fragilidade da mucosa e aspecto granular com perda do padrão vascular normal (mas sem granulomas na histologia). Limitada ao colon e recto.
- A colonoscopia com biópsia é considerada o “gold standard”

6 a 40% dos doentes pode apresentar manifestações extraintestinais. Estes podem ser os primeiros sinais da doença.

As manifestações na cavidade oral podem ser classificadas em específicas e não específicas (Tabela 30)

- Lesões orais específicas:

A pioestomatite vegetans é uma doença mucocutânea crónica inflamatória, associada às doenças inflamatórias intestinais, e especialmente à CU (Figura 35)

É considerada um marcador altamente específico da CU [85].

Surge mais frequentemente nos homens e entre os 20 e os 59 anos

Manifesta-se com abscessos miliares, lesões pustulares com conteúdo branco ou amarelo numa mucosa eritematosa e por vezes edemaciada. As lesões pustulares tendem a romper, resultando em erosões e ulcerações características semelhantes à morfologia de um “rasto de caracol”. Envolvem principalmente os lábios, gengivas e mucosa jugal, embora possam ocorrer em toda a cavidade oral. Os doentes podem ter febre, adenopatias cervicais e dor.

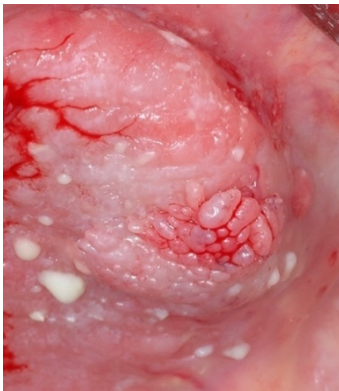


Figura 35 - Pioestomatite vegetans

- Lesões orais não específicas

São mais prevalentes que as específicas e incluem:

- Ulcerações aftosas recorrentes

São as lesões orais mais comuns na CU e são semelhantes às da população em geral. A forma menor é a mais frequente e pode envolver língua e mucosa não queratinizada.

- Glossite atrófica

Língua com aspecto acetinado e polido, de fundo avermelhado, devido à atrofia das papilas filiformes. Histologicamente apresenta atrofia epitelial e inflamação crónica no tecido conjuntivo subepitelial. Os doentes referem dor, sensação de ardor e secura da boca. Porém é mais frequente no Crohn do que na CU.

- BMS

Em cerca de 10% dos doentes com CU. Pode ser acompanhada de alterações do paladar e xerostomia.

- Queilite angular

Pode atingir 20% dos doentes com CU.

- Xerostomia
- Alterações do paladar

Reportada em cerca de 40% dos doentes.

- Halitose

Pode estar presente em 68% dos doentes.

- Periodontite

O risco de doença periodontal é mais elevado nos doentes com CU do que na população em geral, mas sem características específicas.

Histopatologia

Histologicamente caracteriza-se por microabcessos intra e subepiteliais com infiltração de neutrófilos e eosinófilos. Hiperqueratose, acantose e acantólise focal também podem estar presentes.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se:

- na clínica,
- na concomitante doença intestinal,
- nas características histológicas.
- E nas análises laboratoriais

Os marcadores sorológicos mais frequentemente estudados na DII são os anticorpos antineutrófilos-citoplasmáticos (ANCA) e anticorpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Perinuclear (pANCA) ou ANCA atípico (xANCA) podem ser encontrados em 50-70% dos pacientes com CU e em menos de 10% dos pacientes DC. A positividade de ANCA e um teste negativo para o ASCA específico para DC, indica que a CU é mais provável do que a DC. Em doentes com DII, a determinação combinada de ANCA e ASCA pode ajudar a fazer um diagnóstico definitivo. Para as duas combinações ANCA+/ASCA- e ANCA-/ASCA+, temos uma especificidade de 81–98% em relação à CU e 92–97% para a DC respectivamente. Outro marcador sorológico específico para CU são anticorpos anti-células caliciformes (GAB) ocorrendo em 15-28% dos pacientes. Os GAB são altamente específicos da CU.

É comum na CU, os doentes desenvolverem má nutrição devido à mal absorção no intestino doente. Podem desenvolver deficiência de micronutrientes como cálcio, ferro, vitaminas A, B12 e D, ácido fólico, magnésio e zinco. Além de poderem desenvolver anemia devido a deficiências de ferro, ácido fólico e vitamina B12, todas estas deficiências podem ter um papel importante na etiologia das manifestações não específicas acima referidas [86].

Clínica	Manifestações	Especificidade
Pioestomatite vegetante	Abcessos miliares e lesões postulares com conteúdo branco ou amarelado. Mucosa eritematosa e edemaciada. úlceras em rasto de caracol.	Específica
Ulcerações aftosas recorrentes	Ulcerações aftosas dolorosas A forma minor é a mais comum	Não específica
Glossite atrófica	Língua acetinada, avermelhada e polida Sensação de ardor ou dor	Não específica
BMS	Sensação de ardor e alterações do paladar	Não específica
Queilite angular	Ulcerações, eritema e crostas na comissura	Não específica
Disgeusias	Alterações do paladar	Não específica
Halitose	Halitose	Não específica
Periodontite	Hemorragia gengival, bolsas periodontais e perda de dentes	Não específica

Tabela 30. Manifestações orais da Colite Ulcerosa

As lesões orais podem regredir se a doença intestinal for suficientemente controlada. Os doentes com CU estão também sujeitos a reacções adversas medicamentosas, especialmente com os imunossuppressores e os salicilatos.

6.1.2 Doença de Crohn

Os doentes com Crohn desenvolvem inflamação crónica e granulomas não caseosos em diferentes partes do tubo gastrointestinal, especialmente na parte distal do ileum e no colon.

Estima-se uma prevalência de 320 casos por 100.000 habitantes.

Diagnostico mais frequente na terceira década de vida, e nos homens jovens.

Etiologia desconhecida, mas presume-se que haja uma desregulação no sistema imunitário quando exposto a diferentes agentes ambientais ou microbiológicos levando a um processo inflamatório com lesão tecidual

Clínica

Manifestações orais

Predominam as úlceras, pápulas e edema, e os locais mais atingidos são os lábios, gengiva e sulco vestibular. São mais frequentes nas fases activas da doença.

Conforme a presença de granulomas na histologia, são classificadas em lesões específicas e não específicas [87] [88].

Específicas:

- Aumento de volume dos lábios e fissuras. Consiste num edema crónico dos lábios com fissuras perpendiculares, fendas e crostas ao longo do vermelho do lábio
- Etiquetas ou pregas na mucosa. Consistem em pequenas lesões salientes de cor normal ou branca presentes no vestíbulo ou na região retromolar.
- “Pedra de calçada”. São lesões na mucosa jugal em placas separadas por fissuras e fendas suaves que sugerem o aspecto em “pedra de calçada” (Figura 36)
- Mucogengivite. Hiperplasia granular da gengiva livre e aderente e que se pode estender para além do limite mucogengival.
- Ulcerações lineares (figura 37) Geralmente localizadas no sulco vestibular e podem ser acompanhadas de mucosa hiperplásica nos bordos.



Figura 36 - Lesão em pedra de calçada na doença de DC. (à esquerda).

Figura 37 - úlcera linear (à direita) Retirado de S. R. Porter; J. C. Leao (2005). *Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders*. 21(4), 295–306. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02333.x

Não específicas:

- Ulcerações aftosas recorrentes. São as lesões mais prevalentes entre os doentes com DC, podendo atingir cerca de 27% deles. São indistinguíveis das ulcerações aftosas recorrentes na população em geral e implicam diagnóstico diferencial.
- Queilite angular. Recorrentes fissuras na comissura e pele adjacente com placas eritematosas endurecidas não necessariamente relacionadas com a Candida. Um estudo sugere ser a lesão mais prevalente nas DII.
- Pioestomatite vegetans – Apesar de ser específica da CU, também pode ocorrer na DC (ver capítulo da CU)
- Outras descritas: Adenopatias submaxilares, xerostomia, caries, halitose, candidíase, disfagia, odinofagia, líquen plano, glossite, disgeusia, eritema perioral com descamação, descoloração da mucosa e aumento de volume das glândulas salivares menor.

Diagnóstico.

A calprotectina fecal é um teste razoável para despistar a doença de Crohn em adultos (sensibilidade de 83% a 100%; especificidade de 60% a 100%) e crianças (sensibilidade de 95% a 100%; especificidade de 44% para 93%) com sintomas duvidosos. Um resultado positivo obriga à referência para a Gastroenterologia para confirmação diagnóstica. Os exames mais utilizados na confirmação diagnóstica são a TC, RM, e a ileocolonosopia com biópsias.

A anemia é comum tal como as deficiências de folato, ferro e 25-hidroxivitamina D. Os doentes com ressecção intestinal extensa têm risco aumentado de deficiência de vitamina B12.

Estes doentes estão também sujeitos a reacções adversas orais, características do MTX e dos anticorpos monoclonais, usados na gestão medicamentosa da doença.

6.2 Doença celíaca

Doença autoimune em que indivíduos geneticamente predispostos exibem lesões nas vilosidades do intestino delgado em consequência de uma reacção imunológica anormal à ingestão de glúten.

Afecta cerca de 1% da população mundial, mas tem aumentado nos anos recentes e calcula-se que possa atingir 1 em cada 85 a 300 pessoas na Europa, o continente mais afectado pela doença. Desenvolve-se na infância, mas pode ser só diagnosticada nos adultos. Mais frequente nas mulheres com uma proporção de 7:1

Estes doentes estão mais sujeitos ao desenvolvimento de linfomas não Hodgkin [89].

Clínica

Manifestações orais

- Defeitos do esmalte. Mais frequente é a hipoplasia. Na dentição decídua os dentes mais afectados são os segundos molares e na dentição permanente são os incisivos. Distribui-se simetricamente e bilateralmente em ambas as arcadas.
- Glossite atrófica e glossodinia. Provavelmente relacionada com a deficiência de micronutrientes e anemia pela má absorção.
- Hipossalivação e sensação de ardência na língua
- Caries. Frequentes e agravadas pela hipoplasia do esmalte e pela hipossalivação
- Ulcerações aftosas recorrentes. Também podem estar relacionadas com a anemia e deficiências hematínicas.

- Tendências hemorrágicas. Absorção pobre de vitamina K
- Dermate herpetiforme. Patologia dermatológica fortemente associada à DC. Apresenta-se com vesículas, prurido, sensação de ardor cutâneo e dor. Pode surgir na cavidade oral como maculas eritematosas/purpúreas com vesículas, ulcerações e erosões que podem afectar a língua, rebordo alveolar e mucosa jugal. Pode ser difícil de distinguir das doenças vesiculobolhosas.

Diagnóstico

Os Marcadores serológicos para o diagnóstico da Doença Celíaca são:

- Determinação de IgA total para determinar o deficit IgA (Prevalência de 20%)
- Ac. Anti-Gliadina Deaminada IgA (AGA IgA)
- Ac. Anti-Gliadina Deaminada IgG (AGA IgG)
- Ac. Anti. Transglutaminase tissular IgA (tTG IgA)
- Ac. Anti. Transglutaminase tissular IgG (tTG IgG) (se déficit IgA)
- Ac. Anti-Endomísio(IgA (EMA IgA) – Maior Especificidade
- Ac. Anti-Endomísio (IgG) (se déficit de IgA)

O Ac. Anti. tTG IgA/IgG (no caso do deficit IgA) é muito sensível e específico para o diagnóstico de Doença Celíaca.

No caso de positividade deve sempre ser confirmado pelo Ac. Anti-Endomísio (IgA/IgA), pois este é o teste mais específico para o diagnóstico de Doença Celíaca. A seroconversão para tTG IgA só ocorre geralmente depois dos 4-5 anos, pelo que devem ser executados os AGA (IgA e IgG).

O risco de doença celíaca é cerca de 10-20 vezes superior em doentes com deficit de IgA do que na população normal.

6.3 Refluxo gastroesofágico

O RGE pode apresentar sinais e sintomas para além do esófago, nomeadamente na cavidade oral. Os sintomas mais frequentes são a sensação de ardor, sabor amargo, disfagia, odinofagia, sensação de corpo estranho na orofaringe e náuseas.

Surge na quarta década com predilecção pelas mulheres.

Manifestações orais

- Erosão dentária. Uma das mais frequentes manifestações extra esofágicas. Afecta geralmente as faces linguais e palatinas dos dentes anteriores
- Xerostomia. Surge mais como uma complicação dos medicamentos usados no controlo da doença do que da doença em si. Os inibidores da bomba de protões são geralmente os responsáveis.
- Halitose. Porventura devido à ineficácia do esfíncter esofágico inferior
- Mucosite. Eritema do palato e úvula e o doente refere sensação de ardor ou dor.
- Ulcerações orais recorrentes. Provavelmente secundárias a anemia e deficiências hemáticas que não são raras nestes doentes.
- Sensação sabor amargo
- Sensação de ardência bucal

B. 3. Ulcerações recorrentes por Infecções virais

1. Infecção recorrente pelo HSV

Infecção recorrente ocorre em 40% dos indivíduos [90].

Vários factores predisponentes têm sido associados às reactivações:

- Febre
- Exposição aos ultravioletas
- Constipação comum
- Stress emocional
- Fadiga
- Trauma
- Ferropénia
- Terapêuticas oncológicas
- Imunossupressão
- Cirurgia oral ou facial
- Alterações gastrointestinais
- Queimaduras
- Malnutrição
- HIV
- Gravidez
- Menstruação
- Morfina epidural

Clínica

Manifesta-se principalmente como o herpes labial no vermelho do lábio. (Ver capítulo das queilites) Intra oralmente em indivíduos imunocompetentes manifesta-se por múltiplas pequenas ulcerações que coalescem no palato e gengiva aderente (Mucosa queratinizada) e resolvem em 10 dias (Figura 38).

São tipicamente em pequeno número, (<4) e pequenas (< 1cm) e moderadamente dolorosas. Pode ser confundida com Estomatite aftosa recorrente.

Nos indivíduos imunocomprometidos pode ser atípica, mais extensa, mais agressiva, mais dolorosa e com maior duração. Pode ocorrer também em mucosa não queratinizada. Antes dos antivirais, a infecção recorrente pelo HSV-1 era uma causa importante de morbidade e mortalidade nestes doentes. Doentes que recebem QT prévia ao transplante de medula e que sejam seropositivos para o HSV-1 tem uma probabilidade alta de sofrerem reativações (65%). Outros doentes susceptíveis são os doentes medicados com imunossupressores após outros transplantes e os doentes com HIV. As ulcerações orais destas reactivações virais podem ser a porta de entrada de outros agentes patogénicos na corrente sanguínea destes doentes imunocomprometidos, com complicações à distância e sepsis [91].

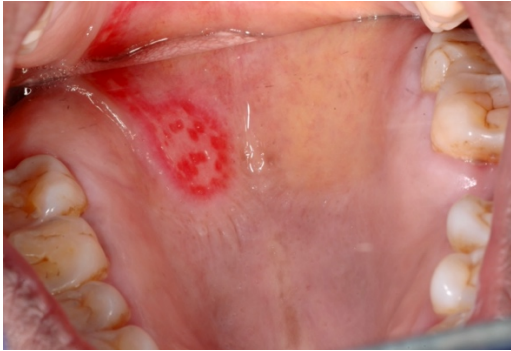


Figura 38 - úlceras herpéticas coalescentes no palato.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico.

É possível confirmar laboratorialmente a presença da infecção pelo HSV:

- Cultura do vírus através de esfregaço das lesões. Permite distinguir entre HSV1 e HSV2. Disponível em poucos locais.
- Ensaio de imunoperoxidase com IF directa de esfregaço de lesões. Rápida, mas com muitos falsos negativos.
- Teste PCR em que se pesquisa o DNA dos HSV através do esfregaço das vesículas, tecido ou por amostra sanguínea. É o mais utilizado e mais sensível, mas dispendioso. Permite distinguir entre HS1 e HSV2
- Detecção de anticorpos por amostra sanguínea. Permite distinguir entre HSV1 e HSV2. Pode ser negativo até 3 meses após a infecção inicial. Nas infecções recorrentes não há habitualmente um aumento significativo dos títulos e como a maioria dos doentes já é seropositivo, tem pouco valor clínico.
- Citologia com Teste de Tzanck. Com o teste de Tzanck, a base e os lados de uma vesícula são raspados com um bisturi e o material passa por coloração de Wright ou Giemsa. As células gigantes multinucleadas são um sinal de infecção por herpes simples ou herpes-zóster, mas sensibilidade inferior a 60%.

As reactivações do HSV também podem apresentar manifestações cutâneas, genitais, oculares. Podem ser responsáveis por casos de eritema multiforme recorrente e e pela paralisia de Bell.

2. Vírus da varicela-zóster (HZV ou HHV-3)

A infecção primária ocorre na forma de varicela.

A recorrência na forma de herpes zóster.

Após a apresentação inicial, o vírus permanece latente nos gânglios da raiz dorsal ou dos nervos cranianos, podendo reativar-se sob certas circunstâncias.

Ocorre na pele ou nas mucosas.

4 casos por 1.000 habitantes por ano, nos EUA. (1 milhão de casos anualmente nos EUA). Na Europa estimam-se 2 a 4,6 casos por 1000 habitantes e que 10 a 30% da população portuguesa sofra em algum momento de uma reactivação do Herpes Zóster.

Os nervos mais comumente afetados com HZ são C-3, T-5, L-1 e L-2. Quando o HZ envolve o gânglio trigeminal ou de Gasser, a primeira divisão (oftálmica ou V1) é mais comumente atingida, e o envolvimento torna-se uma complicação potencialmente grave.

Os sintomas iniciais do HZ são dor, sensibilidade e parestesia ao longo do curso do nervo afetado. Vesículas unilaterais aparecem 3 a 5 dias depois numa base eritematosa ao longo do nervo envolvido. Quando o gânglio do nervo facial está afectado, os sinais

característicos incluem vesículas unilaterais no pavilhão auricular e na mucosa oral, bem como lesões faciais unilaterais e paralisia facial, um grupo de sinais referidos como síndrome de Ramsay-Hunt.

Um período prodrômico de dor ou desconforto precede em alguns dias as vesículas. Primeiro surgem maculas eritematosas, posteriormente as vesículas e finalmente uma crosta com resolução em 10 dias. São unilaterais (muito raramente ultrapassam a linha média) e ocorrem nas mucosas queratinizadas e não queratinizadas. Aproximadamente 15% a 20% dos casos de HZ do nervo trigêmeo afetam a divisão maxilar (V2) ou a divisão mandibular (V3), levando a dor, lesões faciais unilaterais e lesões intraorais ao longo do nervo afetado. O diagnóstico de HZ é geralmente baseado nas características clínicas. As lesões intraorais causadas por HZ geralmente demonstram uma distribuição concentrada e unilateral associada a dor intensa, ajudando a diferenciá-lo de uma recorrência do HSV. O diagnóstico clínico é normalmente fácil e não exige testes laboratoriais. Nas apresentações atípicas pode ser necessário fazer testes de laboratório para confirmação de VZV. A reação da polimerase em cadeia (PCR) pode detectar o DNA do VZV com rapidez e sensibilidade. A PCR é o teste laboratorial mais útil para confirmar casos de herpes zóster. As amostras podem ser por esfregaço da base da lesão ou de tecido por biópsia. Outros testes:

- O anticorpo fluorescente direto (FDA) e o esfregaço de Tzanck têm tempos de resposta rápidos, mas não são recomendados devido à sua sensibilidade limitada. DFA é substancialmente menos sensível que PCR, e o Tzanck não é específico para VZV.

- Os métodos sorológicos têm uso limitado para confirmação laboratorial de herpes zóster e devem ser usados apenas quando as amostras adequadas para teste de PCR não estiverem disponíveis. Os doentes com herpes zoster podem desenvolver uma resposta IgM transitória e espera-se que desenvolvam uma resposta IgG de memória. A IgM sobe pelo 8º-10º dia e com pico pelo 18º-19º dia. No entanto, um resultado positivo de IgM ELISA pode indicar infecção primária por VZV, reinfecção ou reativação. A infecção primária pode ser distinguida da reativação ou reinfecção com teste de avididade de IgG VZV:

- IgG de alta avididade no contexto de VZV IgM é indicativo de uma infecção antiga.

- IgG de baixa avididade indica uma infecção primária.

As reativações surgem em indivíduos com idades > 50, em situações de stress, cansaço físico, doenças neoplásicas como linfomas e leucemias, HIV, transplantados e com outras causas de imunossupressão.

As complicações major do HZV, que afetam cerca de 10 a 20% dos doentes, são a nevralgia pós-herpética e o *herpes zoster ophthalmicus*.

A Nevralgia é definida como dor, debilitante e difícil de controlar, que persiste mais de três meses após o desaparecimento das lesões cutâneas (mais raro com as lesões mucosas) e cuja incidência aumenta exponencialmente com o avançar da idade. Até à data não existe nenhuma intervenção que alivie eficazmente a dor da Nevralgia pós-herpética. O herpes oftálmico ocorre quando o HZV se apresenta na divisão oftálmica do quinto par craniano.

Há vacina disponível (Shingrix) para impedir as reativações e pode ser aconselhada para pessoas imunocompetentes com mais de 60 anos.

3. HIV

38 milhões de pessoas vivem hoje com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estima-se que 70 a 90% delas apresentem, durante a sua vida, lesões orais. As ulcerações orais nos doentes infectados pelo HIV apresenta desafios de diagnóstico importantes.

A causa mais comum das ulcerações orais nestes doentes é a sobreinfecção pelo HSV.

Ulcerações aftosas idiopáticas são comuns e geralmente inferiores a 5mm de diâmetro, embora possam surgir ulcerações maiores e mais debilitantes.

Outras doenças ulcerativas que podem ocorrer nestes doentes, incluem as ulcerações pela infecção pelo CMV, ou mais raramente por infecção bacterianas, fúngicas e neoplásicas.

Embora a medicação retroviral tenha diminuído drasticamente a prevalência das lesões orais no HIV, mesmo assim cerca de 10% dos doentes apresentam ulcerações pelo HSV e 9% ulcerações aftosas idiopáticas.

Para ajuda diagnóstica convém pesquisar outras manifestações orais do HIV. Classicamente foram classificadas em [92] [93]:

- **Lesões fortemente associadas à infecção pelo HIV**
 - Infecções fúngicas
 - Candidíase eritematosa, pseudomembranosa e queilite angular
 - Leucoplasia pilosa
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma não Hodgkin
 - Doença periodontal
 - Eritema gengival linear
 - Gengivite ulcerativa necrosante
- **Lesões frequentemente associadas ao HIV**
 - Infecções bacterianas
 - Tuberculose
 - Infecções virais
 - HSV
 - Condiloma acuminado
 - Hiperplasia epitelial focal ou Doença de Heck
 - Verruga vulgar
 - VZV
 - Hiperpigmentação melanótica
 - Ulcerações orais
 - Doenças das glândulas salivares
 - Xerostomia
 - Aumento de volume das glândulas
- **Lesões vistas em doente com HIV**
 - Infecções virais
 - CMV
 - Infecções fúngicas
 - Histoplasmose
 - Aspergilose, Criptococose
 - Infecções bacterianas
 - Sífilis
 - Actinomyces, E. Coli, Klebsiella, Bartonella

- Reações medicamentosas



Figura 39 - úlcera Major num doente HIV+. Retirado de S. R. Porter; J. C. Leao (2005). Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. , 21(4), 295–306. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02333.x

Em 2009, a Oral HIV/AIDS Research Alliance (OHARA) reorganizou-as segundo a sua etiologia.

1. Infecções fúngicas: Candidíase pseudomembranosa, Candidíase eritematosa, queilite angular
2. Infecções virais: Leucoplasia pilosa, Verrugas, Herpes labial, recorrências do HSV
3. Idiopáticas: Estomatite aftosa recorrente, Ulcerações major
4. Infecções bacterianas: Gingivite Ulcerativa Necrosante
5. Neoplásicas: Sarcoma de Kaposi, Linfoma não Hodgkin, carcinoma pavimento celular.

As ulcerações aftosas recorrentes surgem nas mucosas não queratinizadas, com história de recorrência, o episódio dura cerca de 7 a 10 dias embora possa persistir por semanas, e os sintomas são moderados a severos [94]

As ulcerações pelo HSV surgem na mucosa queratinizada, gengiva e palato, são vesiculares, múltiplas, mas concentradas, com sintomas leves a moderados e perduram 7 a 10 dias.

As ulcerações major são habitualmente solitárias, necróticas, podem surgir em qualquer local, com sintomas severos e persistentes por longos períodos.

B. 4. Ulcerações recorrentes por Neutropenia cíclica e outras imunodeficiências primárias

As imunodeficiências primárias constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias causadas por mutações genéticas que afectam a função ou o desenvolvimento do sistema imunitário. Até ao momento já foram descritas 406 doenças distintas com alguma desregulação do sistema imunitário inato que levam a um aumento da susceptibilidade a infecções severas, atípicas, persistentes e recorrentes.

Na região orofacial, os doentes estão predispostos a:

- Infecções (Candidíase, gengivoestomatite herpética, infecções dentárias atípicas)
- Ulcerações aftosas recorrentes
- Doença periodontal (agressiva, em crianças e na adolescência)
- Anormalidades do desenvolvimento orofacial.
- Risco de doença maligna

Muitas vezes, são as manifestações inaugurais e precedem os outros sinais clínicos sistêmicos.

O grupo de doenças (Classificação de 2019) [95] onde as manifestações orais são mais prevalentes, são o grupo dos defeitos congénitos do número ou função dos fagócitos:

1. Neutropénias congénitas

Neutropénias severas

Prevalência entre 3-8,5 casos por milhão de habitantes

Neutropénia constante (< 500 células)

As principais manifestações orais são as úlceras orais e a doença periodontal. Esta é uma periodontite particularmente agressiva que pode afectar ambas as dentações, com inflamação marcada (mas sem exsudado purulento) e perda óssea severa, com perda prematura dos dentes.

O nível sérico do peptídeo antimicrobiano LL-37 é um bom marcador da doença.

Estes doentes são particularmente sensíveis ao desenvolvimento de tumores hematológicos, particularmente a leucemia mieloide aguda.

Neutropénia cíclica

A neutropenia cíclica é uma forma rara de neutropenia caracterizada por períodos cíclicos de neutropenia que surge nas crianças e que tendencialmente fica assintomática após a juventude. É congénita e hereditária, geralmente autossómica dominante, mais frequentemente associada ao gene da elastase do neutrófilo (ELA2). Incidência de 1 para 1 milhão de habitantes [96].

Apresentação clínica:

Pode começar pelo um ano de idade com febre, ulcerações aftosas orais, gengivite, faringite e adenopatias cervicais com uma periodicidade variável de 15 a 35 dias (90% dos casos ocorrem a cada 21 dias). As ulcerações aftosas podem ocorrer nas mucosas queratinizadas e não queratinizadas, são dolorosas, habitualmente múltiplas, persistem por 6 a 10 dias, não deixam cicatriz e a pseudomembrana é habitualmente densa e amarelada, ao contrário das ulcerações aftosas recorrentes em que a pseudomembrana é geralmente fina e acinzentada [97].

Existe uma maior susceptibilidade às infecções bacterianas (mais frequentes na cavidade oral, ouvido e perianais). Risco elevado quando os neutrófilos caem abaixo dos 200/ μ l. Apesar de tudo não é comum a sepsis.

Também característica é a inflamação das gengivas e uma periodontite agressiva. Há uma destruição do periodonto e osso alveolar com esfoliação precoce de dentes decíduos. Está presente em quase todos os casos.

Entre as crises os doentes são habitualmente saudáveis, sem alterações do desenvolvimento e não parece haver risco acrescido de transformação leucémica.

O diagnóstico faz-se pela história de infecções recorrentes, oscilação na contagem dos neutrófilos (exige exames laboratoriais frequentes durante 6 semanas) pela periodicidade das crises aftosas e pela periodontite.

2. Defeitos da mobilidade dos leucócitos

Deficiência na adesão leucocitária

Deficiência na adesão leucocitária e na migração para os tecidos.

As manifestações orais são igualmente as úlceras orais dolorosas e a periodontite agressiva de início muito precoce na 1ª dentação, com perda dos dentes antes da idade adulta.

Síndrome de Papillon-Lefèvre

Defeitos funcionais que afectam os neutrófilos maduros nos tecidos.

Caracteriza-se por uma periodontite agressiva de início precoce e de uma hiperqueratose palmoplantar.

A erupção dos dentes decíduos ocorre no período temporal espectável, mas pouco depois surge uma inflamação gengival com eritema, edema e dor, com uma rápida destruição periodontal, com bolsas profundas, exsudado purulento e perda do osso alveolar com mobilidade dentária e consequente perda do dente. Após a extração ou a esfoliação, o processo inflamatório resolve rapidamente, mas com a erupção de novo dente repete-se o quadro. Pode ocorrer halitose e adenopatias cervicais.

3. Doença granulomatosa crónica (defeito na explosão oxidativa)

As infecções bacterianas e fúngicas severas e recorrentes, são características. Ocorrem nos pulmões (pneumonia), na pele (abscessos e granulomas) no fígado (abscessos) e nos gânglios (Linfadenites). Além das infecções, estes doentes apresentam uma inflamação desregulada em todo o trato GI, que pode originar sintomas simultâneos de DC e de CU com má nutrição. Os doentes apresentam úlceras orais aftosas, que podem ser as primeiras manifestações da doença, diarreia e fistulas anais. Lesões granulomatosas do Crohn também podem estar presentes, como áreas nodulares em “pedra de calçada” na mucosa oral.

4. Outros defeitos não linfóides

Há relatos de infecções pelo HPV (verrugas e condilomas) mas também pelo HSV. Também foram relatados casos com úlceras orais recorrentes, vesículas, hiperplasia gengival e glossite.

Há um risco acrescido de carcinomas pavimento-celulares, o que requer uma vigilância apertada.

Resumindo, as manifestações orais das imunodeficiências primárias são de primeira importância pois podem revelar uma deficiência imunitária subjacente. Os sinais de alarme são:

- Gengivite severa em crianças que não responde aos tratamentos locais habituais
- Periodontite de início precoce com perda prematura de dentes da 1ª dentição nas crianças e de dentes permanentes na adolescência.
- Periodontite agressiva que não responde aos tratamentos convencionais
- úlceras orais recorrentes ou persistentes
- Formas de gengivostomatite herpética ou de Candidíase recorrentes ou severas e que não respondem aos tratamentos
- Infecções dentárias atípicas em crianças ou adolescentes.

B. 5. Ulcerações recorrentes pelo Eritema multiforme recorrente

Ver Capítulo dedicado ao EM agudo

O EM recorrente tem ligeira predominância feminina, com idade de início média aos 35 anos. O envolvimento oral ocorre em aproximadamente 70% dos doentes com EM recorrente [98].

Pode ter um efeito debilitante, tornando os doentes incapazes de comer ou beber, interferir com sono, e levar à perda de peso e depressão.

Outras mucosas, além da oral podem ser envolvidas.

O HSV está implicado em 61 a 100% dos casos de EM recorrente. Outras causas são infecções por M pneumoniae, hepatite C e candidíase, menstruação e aftose complexa, sensibilidade ao ácido benzoico (conservante alimentar) [99]

O sucesso do tratamento das recorrências do EM depende da capacidade diagnóstica da sua etiologia. Pode haver necessidade de:

- biopsia com pesquisa de HSV-DNA por PCR,
- pesquisa de Ac IgM para o *Mycoplasma pneumoniae*,
- pesquisa de anti-HCV e HCV-RNA.
- teste cutâneo ao ácido benzoico
- exame ginecológico para pesquisa de Candidíase, com possível citologia e cultura.

B. Ulcerações crónicas

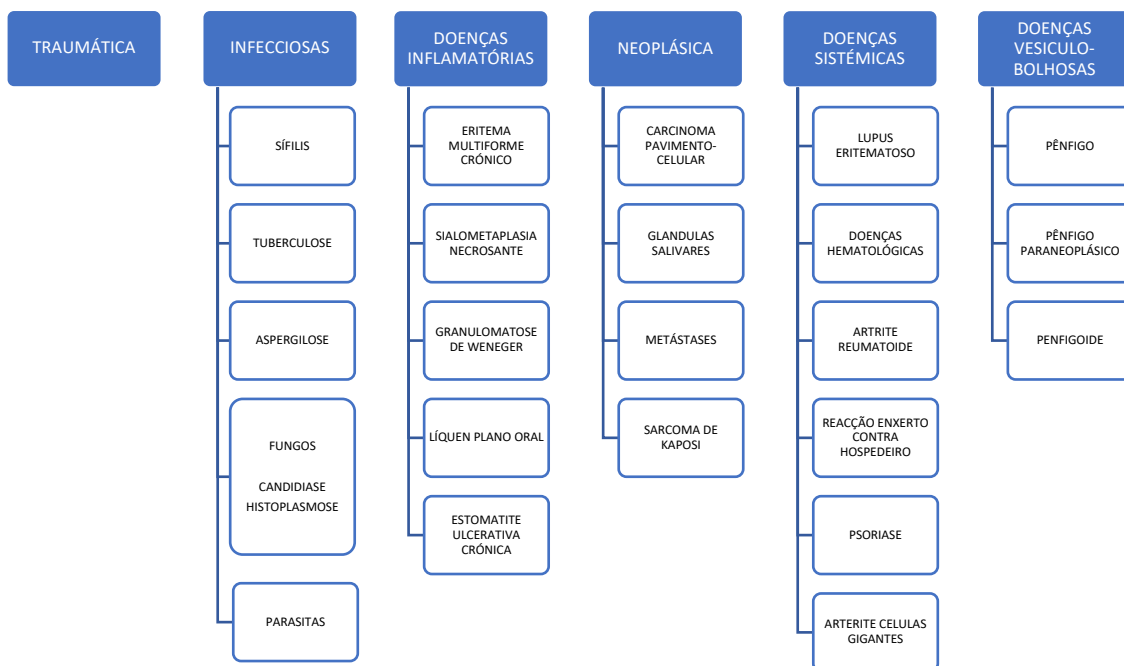


Figura 40 - Classificação das úlceras orais crónicas e persistentes

C 1. Ulcerações crónicas traumáticas

A ulceração normalmente adopta o relevo do agente causal e apresenta um bordo opalino, testemunha da queratose friccional repetida e persistente. (Figura 41). Podendo ter uma duração superior a 6 semanas, são mais frequentemente agudas e discutidas nesse capítulo.



Figura 41 - úlcera traumática

Úlcera eosinofílica/ úlcera traumática granulomatosa com estroma eosinofílico (TUGSE)

A úlcera eosinofílica é uma lesão rara, benigna, autolimitada, crónica, de etiologia desconhecida, mas onde o trauma parece ser um factor decisivo [100].

É mais frequente em crianças, na face ventral da língua em relação com a erupção dos incisivos decíduos – doença de Riga-Fede (Figura 42) e na 5^a-7^a década, e semelhante nos 2 sexos.



Figura 42 – Doença de Riga-Fede. Úlcera habitualmente indolor que ocorre nas crianças jovens, frequentemente infiltrada e extensa da face ventral da língua, relacionada com a fricção e repetido contacto com os incisivos decíduos inferiores em erupção.

Retirado de doi:10.1186/1752-1947-8-283 Senanayake and Karunaratne: Persistent lingual ulceration (Riga-Fede disease) in an infant with Down syndrome and natal teeth: a case report. Journal of Medical Case Reports 2014 8:283.

Mais de metade das lesões ocorrem na língua [101], mas podem surgir noutras localizações como nos lábios, mucosa jugal, gengiva, palato e pavimento da boca. A úlcera é geralmente arredondada com bordos elevados e endurecidos, mas não aderente aos planos profundos e sem adenopatias. Pode chegar aos 4-5 cm de maior eixo. A dor ou o desconforto estão presentes em 30% dos casos. Pode assim assemelhar-se a patologia maligna, Sífilis primária e Tuberculose (Figura 43)



Figura 43 – TUGSE numa doente saudável com 60 anos

Proteína C-reactiva habitualmente elevada.

O diagnóstico definitivo é de exclusão, combinando o follow up e a histopatologia.

Esta apresenta um abundante tecido de granulação na base da úlcera com infiltrado inflamatório, principalmente de eosinófilos na mucosa superficial e que se estende até à camada muscular profunda subjacente. São acompanhados por células grandes mononucleares que podem corresponder a histiócitos, miofibroblastos ou células linfoides activadas. Mastócitos e Linfócitos T também presentes, especialmente os apresentadores de antígenos. Não há atipias. Por vezes há positividade para o antígeno CD30 e daí a necessidade da imunohistoquímica para diagnóstico diferencial com o linfoma. Faz diagnóstico diferencial com Linfoma cutâneo CD30+, Linfoma Hodgkin e outras doenças linfoproliferativas

Curam espontaneamente, mas podem persistir de 1 semana até 1 ano. Curiosamente diversos autores descrevem uma aceleração da cicatrização após o estímulo cirúrgico da biopsia. Se persistir, apresentar um crescimento rápido e for particularmente dolorosa pode ser excisada.

O doente deve ser seguido mesmo depois da resolução da úlcera pois os linfomas podem ter uma apresentação clínica semelhante, embora estas lesões não progridam para doenças linfoproliferativas.

C. 2. Ulcerações crónicas infecciosas

Ulcerações crónicas por infecções bacterianas

Sífilis

É causada por uma bactéria anaeróbia, uma espiroqueta chamada *Treponema Pallidum*, que curiosamente se mantém sensível ao antibiótico classicamente usado no tratamento. A infecção, que se transmite por via sexual, só ocorre em humanos e progride em 4 fases que se sobrepõem: primária, secundária, latente e terciária. Também pode ser congénita com transmissão da grávida para o filho, mas é muito rara. A reinfeção é possível uma vez que a infecção primária não confere imunidade. Calcula-se que 15 a 20% dos casos serão reinfeções. Depois de um período no final do século passado em que os casos diminuíram bastante, actualmente temos assistido a um novo aumento dos casos, especialmente entre homens homossexuais.

As manifestações orais ocorrem nas fases primária, secundária e terciária e podem ser os primeiros sinais de infecção

A infecção primária origina o “cancro”, ulceração inespecífica, firme, muito contagiosa, profunda e solitária, geralmente indolor, mas que pode ser dolorosa em alguns casos. Manifesta-se 3 a 90 dias (tipicamente 2 a 3 semanas) após a exposição a uma lesão de outra pessoa. A maior parte dos “cancros” extra genitais ocorrem na cavidade oral. Aproximadamente 4 -12% das lesões primárias são orais. As localizações mais frequentes são os lábios e a língua. O palato e a orofaringe são localizações menos frequentes (Figura 44). Os doentes apresentam frequentemente linfadenopatia cervical.

Mesmo sem tratamento, a lesão regride e cura em 3 a 8 semanas, mas a infecção progride e a infecção secundária surge na maioria dos doentes. Apenas 30-40% dos doentes são diagnosticados nesta fase.



Figura 44 –Úlcera Sifilítica

A infecção secundária é uma infecção sistémica que pode envolver vários órgãos. Na cavidade oral e orofaringe manifesta-se habitualmente com ulcerações, lesões pseudomembranosas, placas e queratoses (Figura 45). Ao contrário da fase primária, as lesões são habitualmente múltiplas [102]. Ocorre 2 a 12 semanas após a fase primária. É conhecida nesta fase como “a grande imitadora” pois pode simular outras patologias e tornar o diagnóstico diferencial difícil.

As regiões plantares e palmares apresentam as características erupções maculo-papulares. Podem ocorrer noutras áreas, e são habitualmente não pruriginosas. Os condilomas planos ou Condilomas nata são pápulas hipertróficas, planas, levemente róseas, semelhantes a verrugas, extremamente infecciosas que ocorrem na pele (especialmente em áreas húmidas) e mucosas. As lesões da boca e lábios, são circulares, elevadas e muitas vezes cinzas a brancas com bordos vermelhos. Nódulos cutâneos podem ocorrer na face, ombros, extremidades e costas (Figura 46) [103]. Podem apresentar febre, astenia, mialgia e perda de peso. Manifestações sistémicas da infecção como hepatite transitória, glomerulonefrite, esplenomegália, uveítes ou sintoma neurológicos podem estar presentes. A pesquisa de HIV nestes doentes é obrigatória, uma vez que a associação das infeções pode levar a complicações mais graves, como as oculares e neurológicas

Na sífilis terciária é comum o aparecimento de distúrbios cardiovasculares ou neurológicos destrutivos (neurosífilis) , bem como lesões cutâneas graves. Geralmente, os sintomas da sífilis terciária surgem de 1 a 20 anos após a infecção inicial e ocorre em cerca de 30% dos doentes. O período assintomático é designado por **sífilis latente**. A lesão clássica que define esta fase é uma lesão nodular e ulcerativa conhecida como goma, que pode envolver a pele, membranas mucosas, SNC, fígado, baço, ossos e outros órgãos. Na boca é mais frequente na língua e palato. Ocasionalmente podem produzir uma atrofia difusa da língua, denominada glossite luética ou um padrão lobular e irregular, denominada glossite intersticial.



Figura 45 – Alguns exemplos de lesões orais na Sífilis secundária

A sífilis faz diagnóstico diferencial com doenças que se manifestem por ulcerações de bordos endurecidos, ulcerações multifocais com pseudomembrana e placas brancas como carcinomas, granulomas traumáticos, ulcerações aftosas, língua geográfica, tuberculose, infeções fúngicas, doença de Crohn, pioestamatite vegetante, doenças vesiculo-bolhosas, líquen plano e leucoplasias.

Diagnóstico

O diagnóstico faz-se pela história sexual, exame clínico, testes serológicos e exame anatomopatológico.

A biópsia incisional pode ser útil para eliminar outras entidades do diagnóstico diferencial e pode permitir detectar o *T. pallidum* por imunohistoquímica. O exame demonstra uma infiltração densa linfocítica/plasmocitária na lamina própria superficial, quer na fase primária quer na fase secundária. O infiltrado envolve caracteristicamente os vasos e os nervos. Pode haver uma hiperplasia epitelial com endarterite obliterativa. As ulcerações podem apresentar um exsudado fibrino purulento com áreas extensas de exocitose de neutrófilos e abscessos. Com a coloração de Wharthin-Starry podem ser visíveis os *T. pallidum*, mas a imunohistoquímica é mais sensível. Mesmo assim algumas reacções cruzadas com outras espiroquetas e com a *Borrelia* podem ocorrer.

O diagnóstico serológico da Sífilis é realizado por rotina através de testes (Tabela 31):

Não treponémicos - VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) é o exame de screening mais usado no diagnóstico. O resultado é semi-quantitativo e é dado em formas de diluição. Quanto maior for a diluição em que ainda se deteta o anticorpo, mais positivo é o resultado. O VDRL pode apresentar falsos positivos na presença de outras doenças como Lúpus, Artrite Reumatoide e doenças hepáticas. O VDRL apresenta habitualmente um resultado positivo entre 4 a 6 semanas após a Infecção pela bactéria *Treponema pallidum*. Assim, se o teste for realizado um ou dois dias após o aparecimento da lesão da Sífilis, o VDRL pode ser falso negativo.



Figura 46 - erupções maculopapulares e nódulos cervicais na Sífilis secundária.

Testes treponémicos - São considerados testes treponémicos o teste de hemaglutinação de *T. pallidum* (TPHA), o teste de aglutinação de partículas de *T. pallidum* (TPPA), teste de imunofluorescência indireta (FTA-ABS), e os ensaios imunológicos de quimioluminescência e enzimáticos como o ELISA – Enzyme linked immunosorbent assay. São testes confirmatórios mais específicos e sensíveis que o VDRL. A sua janela imunológica é mais curta, podendo apresentar um resultado positivo poucos dias após o aparecimento da doença e apresentam menores taxas de falsos positivos que o exame VDRL. Nestes testes, um resultado normal aponta para uma leitura negativa no que respeita à presença de anticorpos, significando que não há infecção e não existiu contacto anterior com a doença. Um resultado positivo significa que o indivíduo contraiu a infecção. Este resultado mantém-se sempre positivo mesmo que exista diagnóstico anterior de Sífilis e que a doença tenha sido tratada com sucesso. Por esta razão não podem ser utilizados para monitorar a eficácia dos tratamentos da doença, ao contrário do VDRL.

Todos os testes treponémicos são quase 100% sensíveis na sífilis secundária.

Três algoritmos [104] (Figuras 47, 48 e 49) são os mais comuns para o diagnóstico sorológico da sífilis: Em primeiro, o recomendado pelo Centro de Controle e Prevenção

de Doenças (CDC) dos Estados Unidos é o algoritmo tradicional, que inicia a pesquisa sorológica com um teste não treponémico seguido por um teste treponémico. O segundo é o algoritmo reverso que se inicia com um teste treponémico seguido de teste não treponémico, caso reativo. Na interpretação de resultados destes dois algoritmos podemos considerar (Tabela 32):

Não Treponémicos Medem a resposta dos Anticorpos à Cardiolipina libertada pelas células danificadas pelo Treponema	VDRL	Mede Anticorpos IgM e IgG Se positivo, é necessário um teste treponémico para confirmar diagnóstico Falsos negativos na Prozona* Pode ser negativo na Sífilis tardia
	RPR	Mede Anticorpos IgM e IgG Útil a monitorizar o tratamento Falsos negativos na Prozona*
Treponémicos Detectam anticorpos IgM e IgG Usa componentes do treponema como Antígeno	EIA, TPHA TPPA FTA-ABS	Utilizados como de rastreio ou confirmatórios. Um resultado positivo representa uma infecção prévia, tratada ou não. Um teste positivo deve ser confirmado com outro teste.

* O fenómeno prozona consiste na obtenção de um resultado falso negativo num teste de diagnóstico imunológico devido a elevada concentração do título de anticorpos produzidos pelo doente. Esta concentração excessiva pode levar à não formação de complexos antígeno-anticorpo e pode ocorrer em doenças como a sífilis ou a brucelose Tabela 31. Testes diagnósticos para a Sífilis

Teste Treponémico	Teste não treponémico	Interpretações
Não reagente	Não reagente	Ausência de sífilis Sífilis muito precoce antes da seroconversão
Reagente (Repetir se teste não treponémico for negativo)	Não reagente	Sífilis tratada anteriormente Sífilis não tratada Teste Treponémico falso positivo
Reagente	Reagente	Sífilis activa Sífilis recentemente tratada em que os Títulos não treponémicos ainda não negativaram Sífilis tratada com títulos persistentes*
Não reagente	Reagente	Teste não treponémico falso positivo

*O tratamento é considerado bem-sucedido quando há um declínio de 4 vezes nos títulos (ex: 1:32 para 1:8)

Tabela 32. Interpretação de resultados dos testes para a Sífilis.

O terceiro algoritmo do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) é um reverso modificado, iniciando-se por teste treponémico e, caso positivo, é realizado um segundo teste treponémico confirmatório diferente, não utilizando testes não treponémicos em nenhuma fase (Tabela 23).

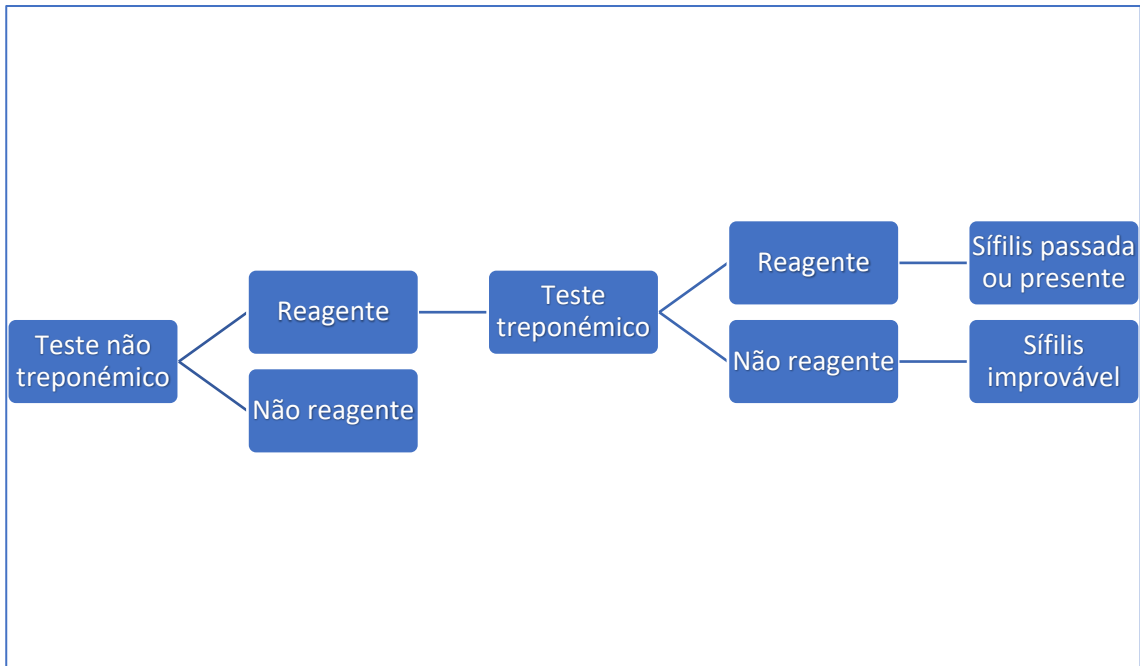


Figura 47 - Algoritmo tradicional

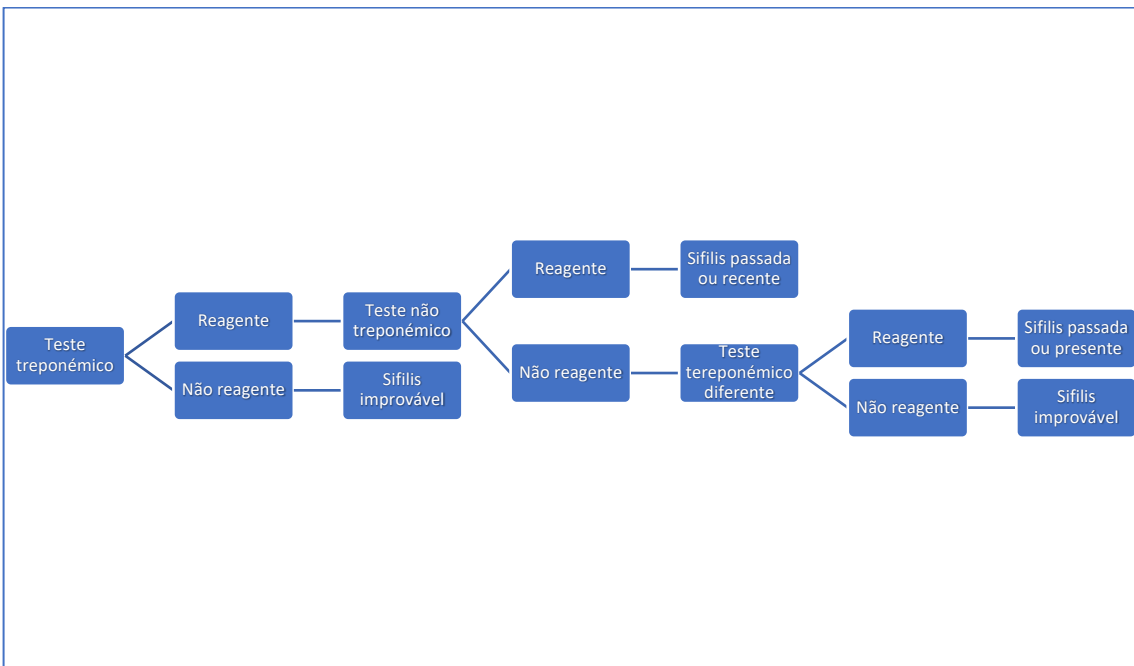


Figura 48- Algoritmo reverso

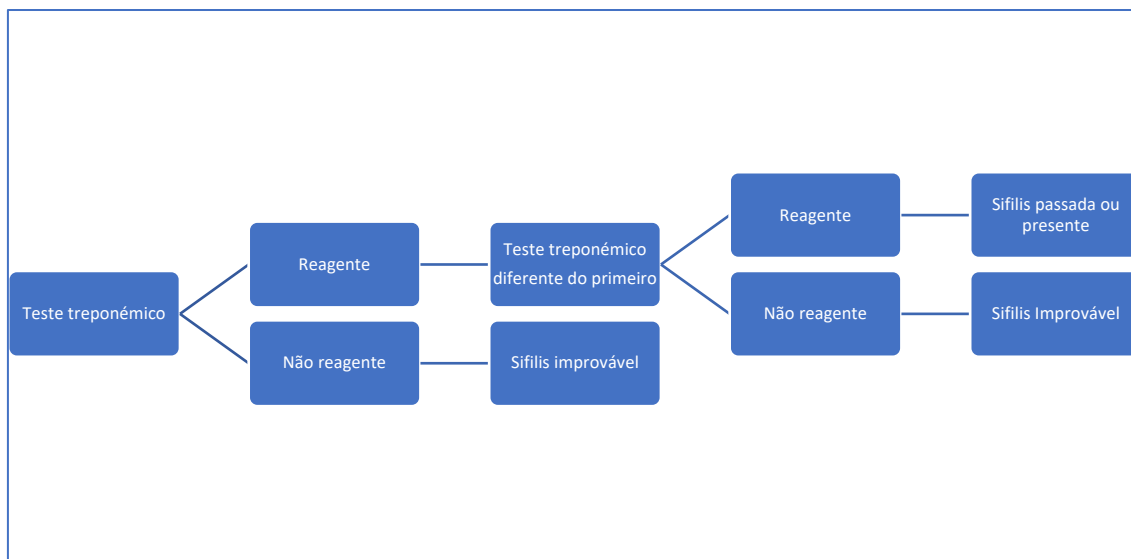


Figura 49 - Algoritmo ECDC

Quando não há acesso a um laboratório, pode realizar-se um teste treponémico rápido, com resultado em 15/30 minutos. Nestes casos deve utilizar-se o algoritmo reverso ou o ECDC para confirmação, e considerar o teste rápido como o teste treponémico inicial. Independente do algoritmo diagnóstico utilizado, pode haver incertezas no diagnóstico da sífilis.

A sífilis não confere imunidade, pelo que o doente pode voltar a infectar-se sempre que for exposto ao treponema.

Tuberculose

Segundo a OMS há cerca de 10 milhões de novos casos anualmente com 1,7 milhões de mortes. A infecção primária pelo *Mycobacterium Tuberculosis* é habitualmente assintomática e apenas uma pequena percentagem desenvolve infecção activa. A Tuberculose ocorre habitualmente na sua forma secundária após reactivação da infecção latente.

A Tuberculose pulmonar (TB) é a mais comum, mas pode atingir qualquer órgão do organismo, incluindo a cavidade oral [105]. A TB extrapulmonar ocorre mais frequentemente em doentes imunocomprometidos, como infectados pelo HIV, após transplantes, após longos períodos de tratamentos com corticoides e outros imunossuppressores, doenças malignas, diabetes e em crianças e em idosos e representa apenas 10-15% dos casos.

As manifestações orais são raras (0,05-5% dos doentes) [106] e inespecíficas mas podem ser as manifestações iniciais da doença.

A infecção da cavidade oral pode ocorrer por auto-inoculação (da expectoração) ou por disseminação hematogénea.

As úlceras são a manifestação mais comum e, por ordem de frequência, na língua, mucosa labial, palato duro, gengiva e mucosa jugal [107].

Na TB primária, são mais comuns na gengiva e mucosa jugal, são habitualmente indolores, mas acompanhadas de linfadenopatias cervicais e ocorrem mais nas crianças [108].

NA TB secundária, ocorrem mais nos adultos de meia-idade e idosos, são particularmente dolorosas, dificultando a fala e a alimentação e podem provocar hipersalivação. As

adenopatias são habitualmente não palpáveis, e quando são, apresentam uma consistência mole.

As úlceras são geralmente únicas, embora também possam ser múltiplas. Podem ser alongadas ou ovais, superficiais ou profundas, com uma parte central deprimida necrótica. As margens são elevadas, irregulares e endurecidas, fazendo diagnóstico diferencial com o CPC. A mucosa adjacente está habitualmente inflamada.

São crônicas, de longa duração sem tendência para cicatrizar e vão aumentando lentamente de dimensões. Resumo na tabela 33.

	TB primária	TB secundária
Ocorrência	Muito rara Crianças	Mais comum que a primária Meia idade e idosos
Manifestações	úlceras superficial e coberta por tecido granular, ou maior e profunda	úlceras necróticas de bordos irregulares, elevadas e coberta com grânulos de Trelat
Dor	Não	Sim
Gânglios	Aumentados e dolorosos	Podem estar aumentados ou não. Geralmente indolores

Tabela 33 – Diagnóstico diferencial da TB primária e secundária

Além das úlceras, outras formas de apresentação da TB oral estão descritas: Tuberculomas (Grânulos rosados ou amarelados que se podem agregar em aglomerados de até 2 cm, que posteriormente colapsam e ulceram), fissuras tuberculoides, papilomas tuberculoides (Aumento e crescimento das margens das fissuras), abscessos frios e nódulos. Também pode ocorrer envolvimento da maxila ou da mandíbula.

Sintomas gerais associados à TB também podem estar presentes e auxiliar no diagnóstico diferencial (Tabela 34): Tosse persistente, febre, calafrios, suores nocturnos, perda de peso, fadiga e hemoptises.

Doença	Nº úlceras	Dor	Curso	Clínica
TB	Única	TB Secundária - sim	Crónica Sintomas gerais da TB	Margens irregulares, endurecidas. Grânulos de Trelat. Aparência em pedra de calçada
Sífilis	Única	Não	Dura 2-6 semanas Cura espontaneamente	Margens endurecidas, mais suaves
Histoplasmose	Única/ Múltiplas	Sim	Dura > 3 semanas Sintomas gerais da doença	Irregular. Margens endurecidas
CPC	Única	De início não	Crónica. Aumenta lentamente	Margens irregulares base endurecida e infiltrada
RAS	Única/ múltiplas	Sim	Recorrentes Curam em 7-30 dias	Pouco profunda Halo eritematoso
Traumática	Única	Sim	Cura espontaneamente após eliminação do factor causal	Base inflamada. Margens ligeiramente elevadas
LPO	Múltiplas	Sim	Recorrentes	úlceras rasas Estrias de Wickam
Penfigoide	Múltiplas	Sim	Recorrentes. Precedidas por bolhas	úlceras moderadamente rasas, margens não endurecidas. Vesículas

Tabela 34 – Diagnóstico diferencial da TB

Histopatologia

Infiltração inflamatória granulomatosa com células gigantes de Langerhans e linfócitos. Focos de necrose caseosa. A coloração de Ziehl-Nielsen pode demonstrar a presença de estruturas bacilares. A mesma coloração da expectoração também pode evidenciar os bacilos, tal como a cultura das secreções brônquicas.

Diagnóstico

Em caso de suspeita de TB deve ser pedido radiografia simples do torax em 2 planos.

Pode ser visível um infiltrado disseminado, nódulos, cicatrizes fibróticas, cavidades pulmonares, linfadenopatia hilar ou mediastínica e derrame pleural.

O teste tuberculínico de Mantoux pode ser útil, mas o facto de ser positivo não confirma infecção activa. Pode representar uma infecção antiga ou vacinação BCG.

Actualmente utiliza-se o IGRA (Interferon-gamma release assay) devido à maior sensibilidade e especificidade. Não é afectado pela vacinação BCG.

Actinomicose

È uma doença granulomatosa crónica causada pela bactéria Gram+ do género Actinomyces, e geralmente a Actinomyces Israelii. São pouco patogénicas pelo que necessitam de uma solução de continuidade local prévia (como o LPO erosivo) ou doença sistémica debilitante (como Diabetes, doença maligna, HIV).

Apresenta-se como uma infiltração endurecida progressiva com formação de múltiplos abscessos envoltos em tecido de granulação que fistuliza e ulcera (Figura 50). Pode por vezes identificar-se uma secreção purulenta contendo grânulos de “enxofre” (arredondados ou esféricos, normalmente amarelados e com ≤ 1 mm de diâmetro).

Grânulos de enxofre, que não contêm enxofre, são assim denominados por causa da sua aparência amarela. Para o diagnóstico é importante a biopsia que revela agregados de bactérias filamentosas com inflamação e fibrose, mas é a cultura anaeróbia que detecta os grânulos de enxofre característicos formados pela agregação de finos bacilos filamentosos pelas colorações de Gram ou Gomori.



Figura 50 - úlcera por infecção por Actinomyces com grânulos de enxofre. Retirado de Actas Dermo-Sifilográficas. Doi:10.1016/j.ad.2012.04.013

Ulcerações crónicas por infecções fúngicas

Ocorrem quase exclusivamente em indivíduos imunocomprometidos.

Na Aspergilose são lesões necróticas amarelas ou negras, principalmente na língua ou palato.

Na Blastomicose, as ulcerações simulam o carcinoma pavimento celular (eritematosas, endurecidas, irregulares com bordos elevados e em qualquer área da cavidade oral).

Na forma mucocutânea da Paracoccidioidomicose, as úlceras começam como pequenas vesículas que ulceram e progridem com bordos elevados e dor. Biópsia é diagnóstica.

Candidíase oral

A *Candida Albicans* é a espécie fúngica endógena comensal mais frequente na cavidade oral (presente em 30-60% dos adultos saudáveis) e a responsável por mais de 90% das infecções oportunistas nesta localização.

A colonização patológica pelas espécies de *Candida* está relacionada, mas não exclusivamente, com um conjunto de factores como as idades extremas, malnutrição, doenças metabólicas, infecções concorrentes, terapia antibiótica, condições que afectem a imunidade, radioterapia, transplantes, imunossuppressores, hipofunção das glândulas salivares e terapia prolongada com corticoides, por ex.

Clínica

As apresentações clínicas mais comuns são [109]:

- Pseudomembranosa aguda (Figura 51)
Mais comum nos recém-nascidos e nos imunocomprometidos, na xerostomia e terapêutica com corticoides tópicos.
- Eritematosa
- Hiperplásica (Figura 52)
Mais frequente nos fumadores. Tem sido considerada uma lesão potencialmente maligna, mas na última actualização da OMS foi removida desta lista de lesões potencialmente malignas por falta de evidência.
- Atrófica aguda
Mais comum após terapêutica antibiótica e outros agentes iatrogénicos. É a forma mais dolorosa com ardor a estímulos alimentares. Pode apresentar áreas dispersas de erosão da mucosa.
- Atrófica crónica
A forma mais comum nos doentes com próteses removíveis. Normalmente assintomática e limitada à área da prótese.



Figura 51– Candidíase pseudomembranosa aguda à esquerda. Candidíase resistente ao Fluconazol em doente imunocomprometido, à direita.



Figura 52– Candidíase hiperplásica

São também manifestações clínicas da infecção:

- a queilite angular, (Ver capítulo dedicado)
- dermatite perioral e a
- glossite romboide mediana (Figura 53)



Figura 53 - Glossite romboide mediana

O diagnóstico é, normalmente, clínico.

Quando subsiste dúvida clínica, estão indicadas a citologia esfoliativa com exame extemporâneo e cultura em meio adequado (Figura 54), ou biópsia incisional ou excisional.

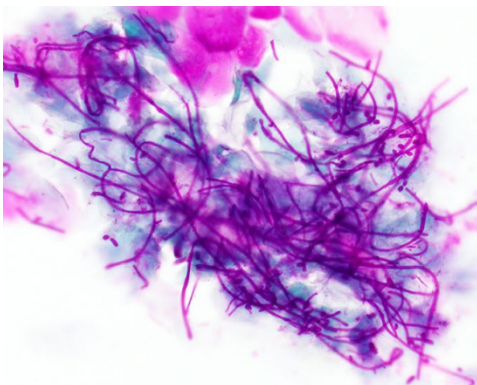


Figura 54– Citologia. Hifas de *Candida* com coloração PAS.

Retirado de - Head and Neck Pathology <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01004-6>

Na candidíase hiperplásica resistente ao tratamento a biópsia é obrigatória pelo risco discutível de evolução para a malignidade destas lesões.

Histoplasmose

É uma doença causada pelo fungo *Histoplasma Capsulatum*. Nos EUA é a infecção fúngica sistémica mais frequente. Na Europa é rara. É transmitida pela inalação por via aérea de esporos presentes no solo.

Ocorre em 3 formas [110]:

- Aguda – Infecção pulmonar autolimitada nos imunocompetentes, semelhante à Influenza.
- Crónica. Maioritariamente em imunocomprometidos, é clinicamente semelhante à TB afectando primeiro os pulmões.
- Disseminada – Geralmente em imunocomprometidos e pode afectar qualquer órgão, baço, fígado, gânglios linfáticos trato gastrointestinal incluindo a mucosa oral, rim e sistema nervoso central.

As úlceras orais sugerem malignidade, irregulares, coalescentes com bordos elevados, dolorosas e persistindo por várias semanas, obrigando a biopsia imediata. Podem ocorrer em qualquer local, mas são mais frequentes na língua, palato, mucosa jugal e no fundo dos vestíbulos. Adenopatias cervicais podem estar presentes.

A Histopatologia mostra um infiltrado típico linfocitário com fungos no citoplasma dos histiócitos. As colorações PAS e GMS salientam a parede dos fungos. Granulomas são raros.

Ulcerações crónicas por infecção por parasitas

Toxoplasmose

A Toxoplasmose é o resultado de uma infecção por um parasita chamado *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). É provavelmente a doença infecciosa parasitária humana mais comum [111]. É geralmente assintomática nos indivíduos imunocompetentes, mas pode causar infecções oportunistas em pessoas infectadas pelo HIV. Clinicamente apresenta febre e adenopatias cervicais e qualquer órgão pode ser afectado. O envolvimento do cérebro e do globo ocular pode resultar em sequelas graves.

As manifestações orais são extremamente raras. Podem ocorrer úlceras únicas, isoladas, elevadas e geralmente sem pseudomembrana. A toxoplasmose congénita é a forma mais grave da infecção com alterações genéticas e morte do feto.

C. 3. Ulcerações crónicas associadas a doenças Inflamatórias

1. Eritema multiforme crónico

Discutido nos capítulos anteriores das ulcerações agudas e recorrentes

Um tipo mais raro de EM é conhecido como EM persistente ou crónico, que é definido pelo aparecimento contínuo de lesões de EM com marcada resistência à terapia. As lesões são tipicamente disseminadas e, por definição, ininterruptas. Casos de EM persistente têm sido associados a malignidades subjacentes, doença inflamatória

intestinal, bem como infecções por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite C e influenza (Figura 55)

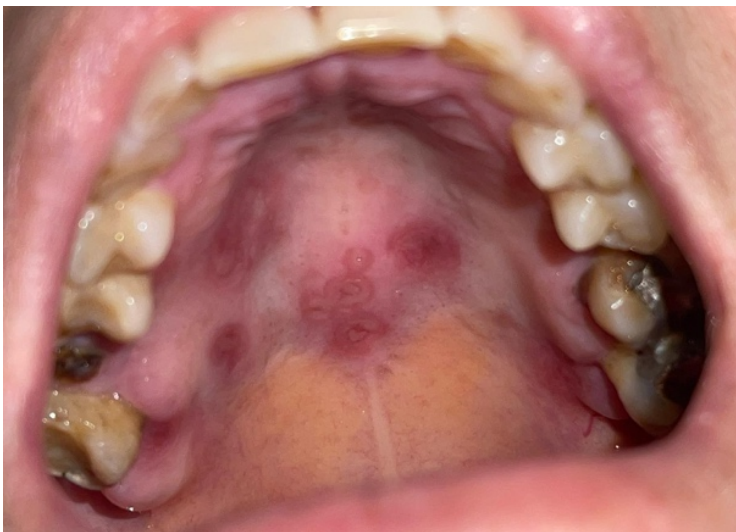


Figura 55 - Eritema multiforme persistente por infecção por *Candida* e *Actinomyces* numa doente com ELA

2. Sialometaplasia necrosante

É uma condição inflamatória rara, benigna, autolimitada que envolve predominantemente as glândulas salivares menor. Pode ser confundida clinicamente e microscopicamente com o carcinoma pavimento celular e com o carcinoma muco epidermoide.

O palato, na transição entre o palato duro e o palato mole, é a localização mais comum, mas não exclusiva (Figura 56), podendo ocorrer no lábio inferior, região retromolar, língua [112] e mucosa jugal [113].



Figura 56 - Sialometaplasia necrosante

Ocorre geralmente acima dos 40 anos e há uma predileção pelos homens (65%). Clinicamente apresenta-se como uma úlcera única, bem delimitada, irregular, com bordos elevados e base necrótica com pseudomembrana. A lesão tem frequentemente 1 a 3 cm de maior eixo e são geralmente unilaterais. Na maior parte dos casos são dolorosas causando disfagia, podem sangrar e podem ser acompanhadas de febre, mal-estar e hipersalivação, mas raramente anestesia ou parestesia. Resolve espontaneamente em 4 a 12 semanas.

Desconhece-se o mecanismo fisiopatológico subjacente, mas acredita-se que ocorre isquemia e necrose de lóbulos das glândulas salivares. As causas mais frequentemente apontadas são:

- Trauma
- Uso de álcool
- Uso de Cocaína
- RT
- Administração de anestésicos com vasoconstritores
- Cirurgias
- Uso de tabaco
- Bulimia

O diagnóstico diferencial faz-se com:

- Carcinoma pavimento celular
- Neoplasias das glândulas salivares
- Linfomas não-Hogkin
- Ulceração Major recorrente
- Infecções como Tuberculose e Sífilis
- Úlcera eosinofila
- Sarcoidose

Histologia

A biópsia é fundamenta para o diagnóstico [114].

- Necrose de glóbulos das glândulas salivares
- Hiperplasia pseudoepiteliomatosa da mucosa de cobertura
- Metaplasia evidente no epitélio dos ductos salivares

Estas características podem ser confundidas com carcinoma mucoepidermóide e até com CPC. Por isso a imunohistoquímica tem por vezes um papel fundamental para o diagnóstico. As células na sialometaplasia são geralmente positivas para a citoqueratina 7, enquanto a maioria dos CPC's são negativos. Também a actina alfa do musculo liso é detectada na sialometaplasia (demonstrando a persistência de uma camada residual de células musculares lisas) enquanto no Carcinoma mucoepidermóide e no CPC, são negativos.

3. Granulomatose de Wegener

Doença inflamatória caracterizada pela tríade: Gromerulonefrite, vasculite sistémica de pequenos vasos e lesões granulomatosas necrosantes do trato respiratório. Apesar de tipicamente afectar o trato respiratório e os rins, pode atingir qualquer órgão, particularmente a cavidade oral, nariz, ouvido, olhos, orofaringe e pulmões.

Afecta 100.000 americanos por ano e a idade média de diagnóstico é de 41 anos, sendo 85% >19 anos.

A etiologia não está esclarecida, mas é sugerido que “triggers” ambientais como antigénios bacterianos, particularmente do *Stafilococos aureus*, ou compostos contendo sílica, podem desregular o sistema imunitário, originando e perpetuando uma inflamação dos pequenos vasos.

Diagnóstico

Em 1990 o American College of Rheumatology estabeleceu critérios para o diagnóstico, onde 2 deles devem estar presentes:

- Úlceras orais ou nasais
- Nódulos, infiltrados ou cavidades no Rx de torax
- Sedimento urinário anormal (fragmentos de eritrócitos, ou mais de 5 eritrócitos por campo)
- Inflamação granulomatosa nas biopsias

Clínica

A apresentação clínica consiste em rinite, sinusite, otite média, tosse com hemoptises, deformações da parte central da face, colapso dos ossos do nariz (Nariz em sela), perda da audição, proptose ocular, manifestações cutâneas e ulcerações orais.

Ao envolvimento respiratório segue-se a falência renal com uremia terminal. É fatal no primeiro ano após o diagnóstico se não tratada.

As manifestações orais estão presentes em 10-62% dos casos e podem ser a manifestação inicial [115] São:

- A mais característica, quase patognomónica, é uma hiperplasia gengival de cor vermelho-púrpura com as papilas interdentárias cobertas de petéquias. Tem um aspecto granular e é chamada de “Strawberry gingivitis”. Pode ser a manifestação inicial.
- Ulcerações orais
- Mobilidade dentária
- Dificuldade de cicatrização alveolar após exodontias
- Paralisia dos pares cranianos
- Aumento de volume das parótidas

Depois da suspeita clínica, devem ser pedidos exames complementares e realizado uma biopsia.

- **Exames Laboratoriais:**

Hemograma completo

Proteína C reactiva e VS

Ureia e Creatinina

Urina tipo II

Ac ANCA e Ac para a Proteinase 3 (O Ac c-ANCA ou Proteinase 3-ANCA é altamente específico para a GW).

- **Exames de imagem**

Rx torax

TC dos seios perinasais

- **As características Histopatológicas são:**

Vasculite,

Inflamação granulomatosa com necrose,

Células gigantes multinucleadas

Diagnóstico diferencial

Outras vasculites ANCA+, Granulomatose orofacial, Sarcoidose, Doença de Crohn, Tuberculose.

Gengivite induzida por medicamentos, Leucemias, Linfomas. Poliangite microscópica.

Penfigoide membranoso.

Gestão da doença

O controlo da doença é multidisciplinar. O doente deve ser referenciado à ORL, Pneumologia e Nefrologia.

O tratamento baseia-se na associação de imunossuppressores e corticoides, pelo que a manutenção de uma cavidade oral sem focos sépticos e saudável é fundamental.

Antes de procedimentos cirúrgicos avaliar a necessidade de “Stress dose” de corticoides para evitar a insuficiência suprarrenal aguda.

Outra preocupação importante é evitar ou usar com cuidado, antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos com eliminação renal.

Nos livros de texto dos anos 90 ainda persiste uma entidade chamada Granuloma idiopático da linha média ou granuloma letal da linha média. Sabemos hoje pela imunohistoquímica e por análises genéticas, que os doentes com este diagnóstico tinham na realidade linfomas ou GW [116]. A terminologia foi abandonada.

4. Líquen Plano

É uma condição mediada pelas células T que pode afectar a pele, mucosa oral, vaginal e ocular, cabelo e unhas.

O líquen plano pode ser incluído no grupo das doenças autoimunes que afectam a cavidade oral.

Este grupo de doenças autoimunes é caracterizado por autoanticorpos contra estruturas de adesão epiteliais e/ou linfócitos trópicos teciduais que provocam processos inflamatórios que resultam em patologia específica nas superfícies mucosas e na pele. O local mais frequente de envolvimento das mucosas em doenças autoimunes é a cavidade oral.

As doenças autoimunes estão associadas a auto-anticorpos contra as estruturas que servem de adesão célula-célula (Pênfigo) ou contra as estruturas da junção epitélio-tecido conjuntivo na zona da membrana basal (Penfigoide). Outras doenças como o LP, EM, LES ou EUC afectam também primária ou extensivamente o epitélio oral. (Figura 57)

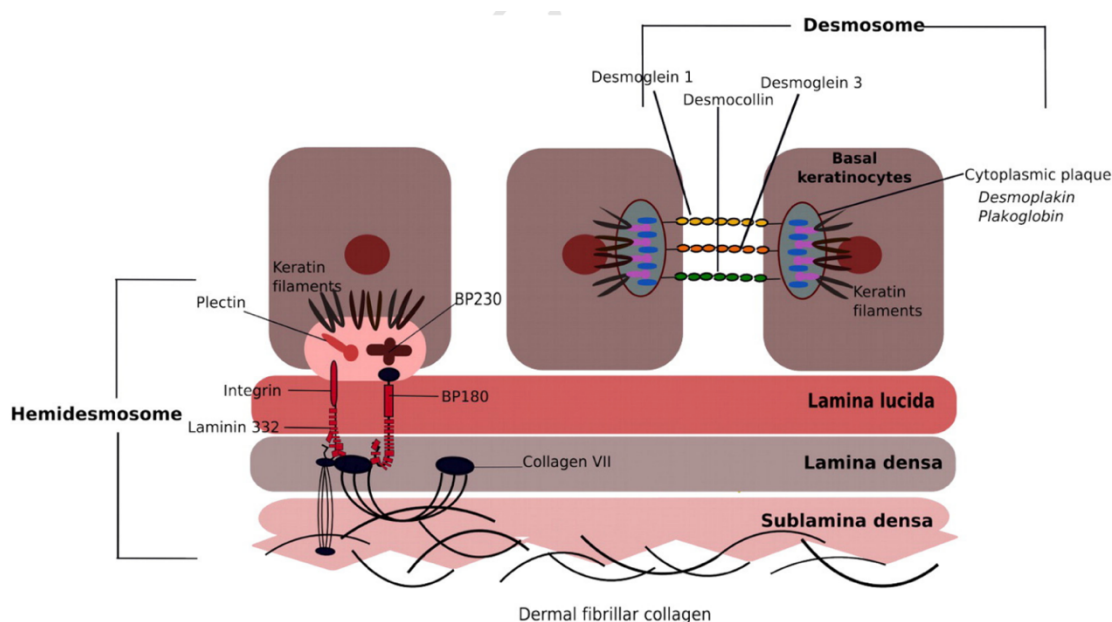


Figura 57 - Representação dos principais antígenios encontrados na mucosa oral. Retirado de Mustafa MB, et al, Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases, Autoimmun Rev (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.005>

O LP é a doença mediada imunologicamente mais prevalente na cavidade oral, seguido pelo Pênfigo e Penfigoide. Na Europa ocidental e América do Norte, o Penfigoide membranoso é mais comum (incidência de 0,6-4,3 casos por 100.000 habitantes), enquanto na Europa oriental, Ásia e África, o Pênfigo é mais frequente com uma incidência de 4 por 100.000.

As doenças autoimunes manifestam-se na mucosa oral com eritema, vesículas, erosões e úlceras. Habitualmente dolorosas, as ulcerações e erosões são, em algumas delas, precedidas por vesículas que rompem rapidamente. São geralmente irregulares e o seu início pode ser súbito ou insidioso. Outras lesões que podem ser identificadas são as placas e estrias reticulares brancas. O exame extraoral também é importante ao identificar lesões na pele e noutras mucosas como a genital, ocular e nasal. Podem ser síncronas ou desenvolverem-se em diferentes períodos temporais.

Algumas destas doenças partilham uma apresentação clínica chamada de gengivite descamativa (Ver capítulo dedicado) em que ocorre um eritema e uma descamação localizada ou generalizada da parte vestibular da gengiva aderida. A gengiva marginal também pode ser envolvida em alguns casos. O seu início é geralmente lento e insidioso. Pode ocorrer com o LP, EUC, Penfigoide, Pênfigo, EM, DECH e na gengivite plasmocítica. A gengivite descamativa está associada a doenças mediadas imunologicamente em 88-98% dos casos. O líquen plano é a causa mais comum seguido pelo Penfigoide membranoso.

Uma vez que existe um significativo “overlap” de características clínicas entre estas doenças, o diagnóstico correcto baseado apenas nas características clínicas é extremamente difícil e exige, portanto, um conjunto de exames auxiliares como a biópsia e exame histopatológico da pele e mucosas, e as IF directa e indirectas.

Outros testes para detecção de auto-anticorpos são o ELISA e o imunoblot (Tabela 35).

Doença	Autoanticorpos
Pênfigo vulgar	Desmogleína 3 e 1
Pênfigo paraneoplásico	Desmogleína 3 e 1, Desmoplaquina, Periplaquina, Envoplaquina, Plectina, Desmocollinas 1-3, BP230 Alfa-2-macroglobulina-like-1
Penfigoide membranoso	Colagénio 7, BP180, BP230, Laminina 332, a6b4 integrina
Doença linear A	LAD-1 (120kDa), LABD97 (97kDa), 285 kDa, 180 kDa
EUC	deltaNp63alfa
LPO	Desconhecido
EM	Desconhecido
LES	Antígenos nucleares

Tabela 35– Principais autoanticorpos das doenças mediadas imunologicamente da cavidade oral.

O LP é uma doença inflamatória crónica progressiva que afecta 1 a 2,2 % da população, principalmente mulheres de meia idade (4ª à 6ª década) com períodos de exacerbação clínica e remissões e que requer vigilância para toda a vida. Raramente ocorre uma remissão espontânea.

Cerca de 60 a 70% dos doentes que desenvolvem LP cutâneo vão apresentar lesões orais. Pelo contrário, apenas 15% dos doentes com ulcerações orais desenvolvem lesões cutâneas. Uma percentagem maior (20%) tem simultaneamente lesões genitais.

No LP cutâneo podem ocorrer alopecia e alterações nas unhas, além das lesões típicas - pápulas aplanadas com bordos angulados irregulares, brilhantes, inicialmente eritematosas, tornando-se depois violáceas. O diâmetro das pápulas vai de 2 a 10mm e na superfície podem observar-se linhas esbranquiçadas. Geralmente são simétricas nas

superfícies flexoras dos punhos, nos tornozelos e nas regiões lombares, mas outras regiões do corpo podem ser afetadas como as axilas e as nádegas. (Figura 58)



Figura 58 - Lesões cutâneas do LP

Raramente ocorre em crianças.

A etiologia permanece desconhecida e a patologia não é inteiramente clara, mas parece envolver linfócitos CD4+ e CD8+ que produzem citocinas, interleuquina-2 e factor de necrose tumoral no epitélio, induzindo uma resposta inflamatória crónica e apoptose dos queratinócitos.

O desenvolvimento do LPO e especialmente a exacerbação da doença, está ligada ao stress, depressão e ansiedade, com diminuição da qualidade de vida.

Clínica

O LPO apresenta lesão multifocais, simétricas e nas zonas mais sujeitas a trauma como a mucosa jugal e bordos da língua. Apresenta grande variabilidade clínica, desde estrias reticulares assintomáticas (Figura 59), pápulas, em placas (semelhantes a leucoplasias) e até lesões erosivas, atróficas e ulcerativas dolorosas, bem como gengivite descamativa.

Várias doenças sistémicas podem mimetizar o LPO, como o DECH, Lupus discoide eritematoso, Lupus sistémico eritematoso e a Estomatite ulcerativa crónica [117]. Em idades pediátricas, a Disqueratose congénita (Averiguar distrofias das unhas, pigmentação reticular cutânea e alterações hematológicas) também pode apresentar lesões liquenoides.



Figura 59 - LPO reticular. Estrias de Wickham

Classicamente existem 6 tipos de apresentação clínica do LPO [118]:

1. Reticular. Apresenta as características estrias de Wickham, principalmente nas mucosas jugais, bordos laterais e dorso da língua, gengiva e vermelho do lábio (Figura 59)
2. Papular. Pápulas nas mucosas jugais.
3. Em placas. Mais frequente no dorso da língua e por vezes difícil de distinguir da leucoplasia. Surge mais frequentemente em fumadores, mas persiste após suspensão do hábito (Figura 60)
4. Atrófico/erosivo. Lesões eritematosas, finas e atróficas (Figura 61)
5. Ulcerativo. Quando ocorrem úlceras no terreno atrófico e eritematoso.
6. Bolhoso. Quando ocorrem bolhas ou separações de grandes áreas do epitélio do tecido conjuntivo subjacente



Figura 60 - Apresentação em Placas do LPO.

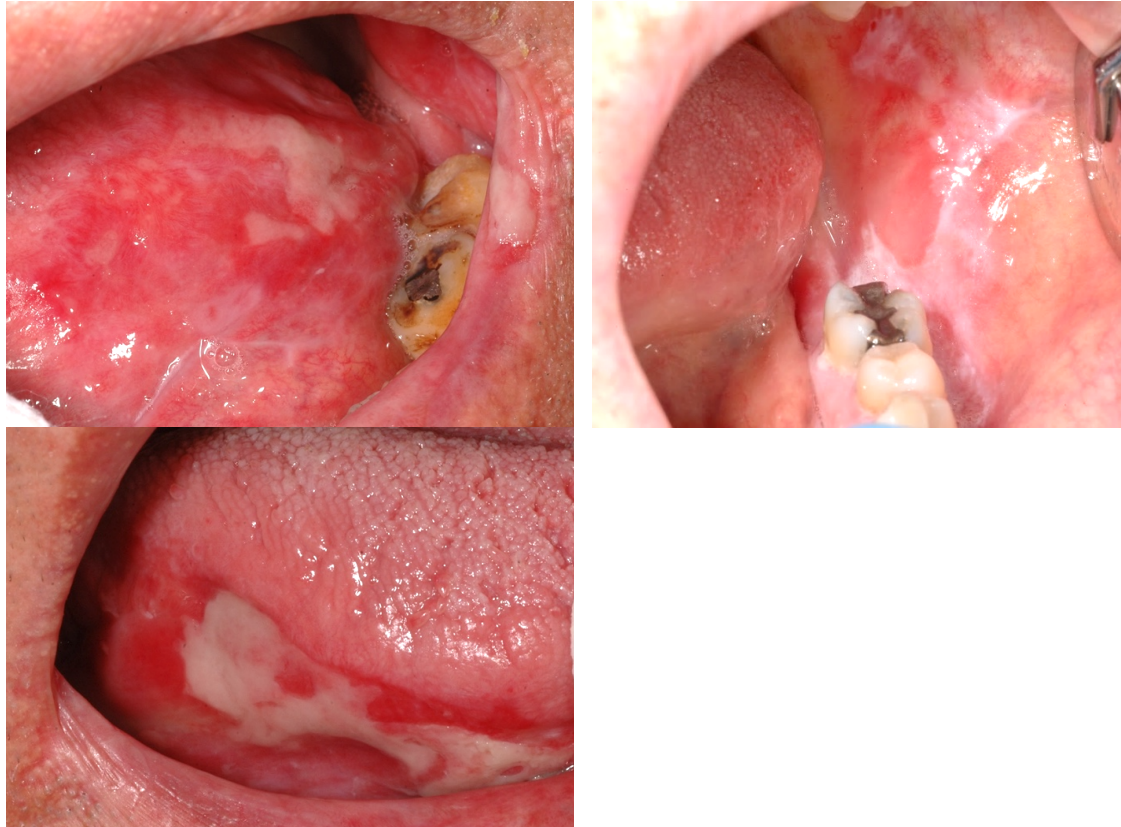


Figura 61 - Líquen Plano Erosivo

Simplificando, as 3 primeiras apresentações são consideradas não erosivas e assintomáticas ou com sintomatologia menor, como desconforto, sensação de aspereza da mucosa e redução da elasticidade da mucosa. As 3 últimas são consideradas erosivas e sintomáticas com ardor e dor que pode ser intensa nas formas ulcerativas.

Quando uma forma erosiva envolve a gengiva, designa-se por gengivite descamativa e tem diagnóstico diferencial com o Pênfigo e o Penfigoide.

Dois ou mais tipos podem ocorrer simultaneamente no mesmo doente. Qualquer dos tipos pode apresentar-se simultaneamente e caracteristicamente com áreas reticuladas bilaterais e multifocais.

Lesões pré-malignas como displasia epitelial e leucoplasia verrucosa proliferativa devem ser cuidadosamente diferenciadas do LPO apesar de também poderem apresentar características liquenoides.

A associação já documentada com o HPV pode estar ligada à transformação maligna de alguns casos, mas não de todos. O risco de transformação maligna do LPO é de 1 a 1,5% e segundo uma recente revisão sistemática pode chegar aos 3,5% (Figura 62).



Figura 62 - Apresentação mista reticular e vesicular com evolução suspeita em 6 meses.

Histologia

A biópsia é necessária para o diagnóstico diferencial com o penfigoide membranoso, e pênfigo nas gengivites descamativas e quando as ulcerações forem extensas, e na suspeita de displasia/transformação maligna. Os achados histopatológicos incluem:

- hiperqueratose (ortoqueratose ou paraqueratose)
- liquefação da membrana basal,
- atrofia ou acantose das células epiteliais,
- coloides ou corpos de Civatte (queratinócitos em degeneração),
- infiltrado linfocítico em banda na lamina própria
- depósito eosinófilo homogéneo na junção epitélio/tecido conjuntivo,
- O padrão característico em dentes de serra das cristas epiteliais é mais comum na pele.
- Ausência de displasia (a presença de displasia leva ao diagnóstico de Displasia epitelial oral)

Este conjunto de achados pode ser descrita com “Mucosite de interface”.

A Imunofluorescência directa pode ser útil em alguns casos de difícil diagnóstico diferencial com as doenças vesiculobulhosas, pela negativa. Pode mostrar uma deposição linear ou em padrão irregular ou granular de fibrinogénio na junção dermo-epitelial, mas há ausência de imunoglobulinas ou complemento. Pode apresentar IgM nos corpos coloides. Sensibilidade superior a 67%.

A imunofluorescência indirecta é negativa no LPO.

Patogénese

Doença autoimune, inflamatória crónica, localizada, mediada por linfócitos T. Hipersensibilidade de tipo 1.

Sugerem-se 2 mecanismos:

- Mecanismo por antígeno específico – Queratinócitos e células de Langerhans apresentam antígenos aos linfócitos CD4+ helper e CD8+ killer e activam estas células. As Células T helper secretam interleucinas e interferão que activam as células T killer e promovem a sua proliferação. Finalmente as Células T activadas promovem a apoptose dos queratinócitos da membrana basal resultando na liquefacção e degeneração da mesma.
- Mecanismos não específicos – Desgranulação dos mastócitos e libertação de factor de necrose tumoral alfa e quimase. O factor de necrose tumoral alfa ajuda as células T a migrar para fora dos capilares e a quimase activa a matriz metaloproteinase que subsequentemente destrói a membrana basal e leva à migração dos CD8+ killer para epitélio. A presença destes linfócitos no interior do epitélio resulta em mais apoptose das células basais e parabasais. As células que infiltram o epitélio são predominantemente CD8+, enquanto as CD4+ infiltram mais a base da lamina própria.

Gestão clínica e médica do LPO

- Assim como o LP cutâneo, o LPO demonstra o fenómeno de Koebner. É assim necessário avaliar algum componente traumático presente como próteses dentárias mal ajustadas ou cúspides de dentes afiados. O fenómeno de Koebner caracteriza-se pelo aparecimento de lesões características de uma doença em áreas traumatizadas por qualquer tipo de agente. O fenómeno reverso de Koebner também pode ocorrer em algumas patologias, ou seja, o não aparecimento ou desaparecimento das lesões da doença em locais com trauma.

- Um doente que cumpra os critérios clínicos e histopatológicos do LPO e que responda aos tratamentos tópicos convencionais pode parecer confirmado como portador da doença. Porém a falha em manter um controle adequado subsequente da doença pode exigir novos exames diagnósticos como IF directa e indirecta e exames serológicos. Achados positivos nesta pesquisa pode identificar doenças que mimetizam o LPO como A Estomatite ulcerativa crónica, o Penfigoide membranoso, o Líquen Plano Penfigoide, o Lupus eritematoso, o Pênfigo paraneoplásico, as Lesões liquenoides de hipersensibilidade por contacto, etc, que vamos ver a seguir.
 - Outras investigações que podem ser necessárias são [119]:
 - Pesquisar os títulos séricos de autoanticorpos para as células parietais gástricas (GPGC), tiroglobulina (TGA) e microssomas tiroideus, ou anti-tiroperoxidase (TMA ou TPO). Presentes em muitos doentes com LPO e responsáveis por má-absorção de Vitamina B12 e Ferro (anemia perniciosa e ferropénica), gastrite (carcinoma gástrico) e hipo/hipertiroidismo.
 - Investigar níveis séricos de B12 e ferro e homocisteína. Esta está aumentada (risco de patologia cardíaca) nos casos de deficiência de Vitamina B12 e é um bom indicador para a deficiência desta. Suplementos de Acido fólico e de Vitamina B12 baixam os níveis de homocisteína
 - Pesquisar infecção pelo HCV. O doente com LPO tem 5 vezes mais probabilidades de ser HVC+. Não é a infecção pelo HCV que é responsável directamente pelo LPO mas sim uma resposta imunológica desadequada do hospedeiro [120].
- Nos casos de LPO erosivo que não respondem à terapêutica, devemos pensar na associação com doenças linfoproliferativas [121] e o com o Timoma [122]. O Timoma é uma neoplasia das células epiteliais do Timo, que está geralmente associado a doenças autoimunes como Miastenia Gravis, e LES. Surgem na idade média da vida, são de crescimento indolente e podem ser assintomáticos até uma fase avançada da doença. Os doentes podem apresentar febre, perda de peso e mal-estar, tosse, dispneia, edema da face e membros superiores, fraqueza muscular e claudicação da mandíbula durante a mastigação. Normalmente há anemia e o RX do torax detecta uma massa mediastínica.
- O processo de avaliação do doente, início do tratamento, avaliação da resposta, selecção de alternativas diagnósticas e terapêuticas pode requerer meses ou anos. O doente deve ser preparado para tal.
 - Vigilância. 3 a 6 meses. Quer o LPO quer algumas lesões liquenoides são potencialmente malignas. O período médio entre o diagnóstico de LPO ou de lesões liquenoides e a transformação maligna é de 51,4 meses.

1. Lesões liquenoides reactivas (LLO)

O LPO deve ser distinguido das outras lesões liquenoides que podem ocorrer na cavidade oral, como [123] [124]

- **Reacções liquenoides a medicamentos.** (Ver Capítulo A3) Pode ser reticular ou erosivo. O tempo entre o início da administração e o início das lesões orais pode demorar meses ou anos.
Lesão única ou unilaterais ao contrário das lesões bilaterais e simétricas do LPO. Pode regredir apenas vários meses após a suspensão da droga responsável.
A histopatologia é semelhante ao LPO embora a infiltração linfocítica seja mais difusa podendo estender-se para o tecido conjuntivo mais profundo ou com uma

aparência perivascular e contem também eosinófilos e plasmócitos, além dos linfócitos. A IF directa é semelhante, mas a IF indirecta mostra a deposição de anticorpos nas células epiteliais basais com um padrão fluorescente anelar, semelhante a um colar de pérolas

- **Reacção liquenoides de hipersensibilidade por contacto.**

Vários produtos dentários como amalgama [125], resinas compostas, eugenol e ionomeros de vidro, aromatizantes como canela, mentol e hortelã-pimenta têm sido implicados.

Mais frequentes na mucosa jugal e bordos da língua. São unilaterais e estão na proximidade dos materiais dentários, habitualmente na parte posterior da mucosa jugal e bordos da língua e regridem após substituição do material dentário ou descontinuação do uso. As morfologias mais frequentes são. Lesões em placas ou atróficas, sendo o aspecto reticular menos comum.

A histologia e IF directa são semelhantes ao LPO. Trata-se de uma reacção de hipersensibilidade tardia tipo IV.

A IF indirecta é negativa ao contrário das reacções liquenoides a medicamentos.

- **Lesões liquenoides do DECH.** As manifestações orais podem ocorrer em até 80% dos doentes que desenvolvem DECH. Estas incluem: Lesões liquenoides reticulares, atróficas ou ulcerativas, hipossalivação e xerostomia persistente, e fibrose orofacial com limitação da abertura da boca.

O diagnostico faz-se pela história clínica. A presença de lesões liquenoides e o antecedente de TMO é geralmente suficiente.

A histologia e a IF directa são semelhantes ao LPO e a IF indirecta é negativa.

O desenvolvimento de displasia e malignidade pode ocorrer e exige vigilância. (ver capítulo dedicado)

- **Líquen Plano penfigoide.** Rara nos adultos e ainda mais nas crianças. Partilha clínica e histologia de ambas as doenças. Desenvolve-se no contexto de autoanticorpos para o tipo XVII de colagénio. Mais precisamente, identificaram-se autoanticorpos que reagem com epítomos do BP180 diferentes dos do Penfigoide membranoso. Trata-se uma patologia própria e não da presença simultânea do Lupus e do Penfigoide. Etiologia desconhecida, mas tem sido associada a diversas drogas, neoplasias, fototerapia e infecções [126].

Clinicamente apresenta-se com um eritema interdentário, gengivite descamativa, erosões dolorosas com pseudomembrana no palato e nos bordos da língua e áreas com estrias de Wickham.

Histologicamente apresenta uma infiltração liquenoide de neutrófilos e eosinófilos na parte superficial da lamina própria com corpos citoides na junção epitelial.

IF directa pode mostrar deposição de IgG e C3 na membrana basal, mas também pode ser semelhante à IF directa do LPO ou a uma sobreposição das duas.

IF indirecta mostra depósitos de IgG e C3 na membrana basal mas pode ser negativa em cerca de 40 a 50% dos casos.

ELISA é habitualmente positiva para o anti-BP180 e negativa para os restantes.

- **Estomatite ulcerativa crónica.** (ver capítulo dedicado)

- **Lesões liquenoides do LE discoide.** São semelhantes ao LPO e de difícil distinção. A IF pode ajudar nalguns casos. Pode ser limitada à pele, habitualmente em áreas expostas, mas pode haver envolvimento oral em 15-20%. O vermelho do lábio, gengiva e palato são as áreas mais afectadas. As lesões típicas são áreas atróficas centrais ou erosões ligeiras com estrias reticulares irradiando dos bordos. São habitualmente unilaterais e os limites das lesões são mais mal definidos do

que no LPO. Não há alterações serológicas comuns, excepto por vezes um nível baixo de Ac anti-Ro (60 kDa) A histologia pode ajudar, mas muitas vezes é equívoca e inespecífica. IF directa pode mostrar uma deposição granular de Imunoglobulinas e/ou complemento na junção dermo epidérmica que é característica, mas não patognomónica do LE discoide. Têm sido descritos casos de malignização do LE discoide.



Figura 63 - Lesões liquenoides em doente com LES

- **Lesões liquenoides do LES.** O LES é uma doença autoimune sistémica que afecta múltiplos órgãos e sistemas. As manifestações cutâneas estão presentes em 85% dos doentes e a mais típica é o eritema malar e da base do nariz, criando o característico rash em borboleta. As lesões orais surgem em 40% dos casos e são semelhantes às anteriormente descritas no LE discoide (Figura 63). A IF directa é semelhante à do LE discoide referido acima.

O diagnóstico de LES requer a presença de 4 entre 11 critérios e confirmação laboratorial da presença de autoanticorpos e em particular os anti-nucleares (Ver capítulo dedicado).

- **Líquen plano-like variante do Pênfigo paraneoplásico ou Síndrome paraneoplásico autoimune multiorgãos.** O Pênfigo paraneoplásico é uma síndrome autoimune caracterizado por lesões mucocutâneas vesiculobolhosas em indivíduos com doença maligna. Mais recentemente, com a evidencia do envolvimento de órgãos internos como manifestação da doença, introduziu-se o termo: “Síndrome paraneoplásico autoimune multiorgãos”.

Têm sido classificadas 5 variantes:

- Penfigo-like
- Penfigoide like
- Eritema multiforme-like
- GVHD-like
- **Líquen plano-like**

A presença de lesões liquenoides num doente com doença maligna deve obrigar a pensar nesta variante.

Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos contra uma serie de plaquinas que fazem parte dos desmossomas ou dos hemidesmossomas. Incluem 210 kDa envoplaquina, 190 kDa periplaquina, 230 kDa Antigénio BP230 do Penfigo bolhoso, 250 e 210 kDadesmoplaquinas, 500 kDa Plectina, desmogleinas 1 e 3, placofilina 3, desmocolinas e 170 kDa

Clinicamente apresentam lesões mucocutâneas severas, de variada morfologia com uma sobreposição confusa de lesões e refractárias ao tratamento.

A histopatologia não ajuda muito e a IF directa pode ser negativa ou controversa com sobreposição de características de mais de uma doença. A IF indirecta mostra

a deposição de anticorpos na superfície dos queratinócitos e na membrana basal e tem uma sensibilidade de 75-86% e especificidade de 83-98%. ELISA pode detectar no soro os anticorpos contra a 210 kDa envoplaquina e o imunoblot detecta, além do anterior, os 190 kDa periplaquina e desmoplaquinas. Porém o “gold standard” é a imunoprecipitação de extrato de queratinócitos.

Esta variante é frequentemente associada com a doença de Castleman, uma rara neoplasia monoclonal de origem linfática que se desenvolve nas áreas linfáticas retroperitoneais ou do torax.

Algumas vezes o diagnóstico de LLO pode ser feito pela simples observação da lesão, mas muitas vezes é desafiante pela sobreposição de características clínicas e histopatológicas. A biopsia, embora por vezes inespecífica, é recomendada na prática clínica. Outros exames como a IF directa e indirecta e testes ELISA podem ser necessários. A PET-scan pode ser necessária quando existe suspeita de Síndrome paraneoplásico multiorgãos. Para sumarizar as características mais importantes e diferenciadoras apresentamos as Tabelas 36-44.

Líquen plano oral	
Clínica	Bilateral, Estrias reticulares brancas simétricas ou não. Erosões e áreas atróficas presentes em alguns casos
Histologia	Hiperqueratose. Degeneração vacuolar dos queratinócitos basais. Corpos de Civatte. Infiltração em banda de linfócitos na membrana basal. Ausência de displasia
IF directa	Geralmente negativa Deposição de fibrinogénio granular na membrana basal
IF indirecta	Negativa
Imunoblot	Ocasionalmente uma banda fraca de 180 kDa
ELISA	-
Outros	Associação com o HCV Doença potencialmente maligna Por vezes, lesões extra-orais

Tabela 36. Resumo das características do LP

Lesões liquenoides de hipersensibilidade por contacto	
Clínica	Unilateral. Relação topográfica com materiais dentários Geralmente na Gengiva
Histologia	Semelhante ao LPO. Infiltrado inflamatório com plasmócitos e neutrófilos além dos linfócitos
IF directa	Igual ao LPO
IF indirecta	Negativa
Imunoblot	-
ELISA	-
Outros	Testes cutâneos de sensibilidade. Sem lesões extra-orais Potencial maligno por esclarecer

Tabela 37. Resumo das características do Lesões liquenoides por contacto

Lesões liquenoides relacionadas com medicamentos	
Clínica	Semelhante ao LPO. Geralmente unilateral Relação temporal com administração do medicamento
Histologia	Semelhante ao LPO. Infiltrado com neutrófilos e plasmócitos que se estende mais profundamente no estroma ou perivascular
IF directa	Igual ao LPO
IF indirecta	Por vezes deposição anelar em “colar de perolas”
Imunoblot	-
ELISA	-
Outros	Por vezes lesões extra-orais. Potencial maligno por esclarecer

Tabela 38. Resumo das características das lesões liquenoides por medicamentos

DECH	
Clínica	Semelhante ao LPO, por vezes sugerindo leucoplasia. Lesões cicatriciais são comuns. Antecedente de TMO
Histologia	Semelhante ao LPO. Por vezes infiltrado mais esperso
IF directa	Semelhante ao LPO
IF indirecta	-
Imunoblot	-
ELISA	-
Outros	Xerostomia, Limitação da abertura da boca. Envolvimento multissistémico. Potencial maligno

Tabela 39. Resumo das características do DECH

Lupus Discoide	
Clínica	Áreas atróficas centrais ou erosões ligeiras com estrias reticulares irradiando dos bordos e telangiectasias. Assimétricas. Limites menos bem definidos do que no LPO
Histologia	Semelhante ao LPO. Estreitamento da membrana basal com infiltrado profundo e perivascular. Paredes vasculares proeminentes. Edema e depósitos de mucina.
IF directa	Deposição granular de Imunoglobulinas e complemento na membrana basal. "Lupus band"
IF indirecta	Negativa
Imunoblot	-
ELISA	-
Outros	Lesões cutâneas típicas na pele exposta. Potencialmente maligna

Tabela 40. Resumo das características do Lupus discoide

LES	
Clínica	úlceras orais semelhantes ao LE discoide e LPO Rash de borboleta na face
Histologia	Semelhante ao LE discoide. Sem estreitamento da membrana basal. Hiperqueratose ligeira, degeneração focal da camada basal. Infiltrado linfocítico
IF directa	Semelhante ao LE discoide
IF indirecta	ANA+, anti-DNA, anti-Sm, anti-RNP, Ro/SSA, La/SSB, anti-fosfolípido, anti-cardiolipina +
Imunoblot	-
ELISA	-
Outros	Envolvimento sistémico multiorgãos

Tabela 41. Resumo das características do LES

Líquen plano penfigoide	
Clínica	Vesículas e características orais e cutâneas sugestivas de LPO
Histologia	Semelhante ao LPO e fendas subepiteliais
IF directa	IgG e C3 na membrana basal
IF indirecta	Imunoglobulinas, geralmente IgG na membrana basal
Imunoblot	Banda + 180 kDa e raramente de 230kDa
ELISA	BP180 +
Outros	Potencial de malignidade não convincente

Tabela 42. Resumo das características do LP penfigoide

Estomatite Ulcerativa Crónica	
Clínica	Semelhante ao LPO
Histologia	Semelhante ao LPO
IF directa	SES-ANA + na camada basal e terço inferior do epitélio
IF indirecta	Banda 70kDa +
Imunoblot	Δ Np63 α +
ELISA	-
Outros	-

Tabela 43. Resumo das características da EUC

Pênfigo paraneoplásico/PAMS	
Clínica	Extensas lesões orais. Atingimento frequente dos lábios. Lesões liquenoides orais e cutâneas pleomórficas
Histologia	Semelhante ao LPO
IF directa	Confusa. Positividade linear na camada basal e intercelular no epitélio
IF indirecta	Deposição intercelular. Especificidade elevada no substrato do intestino de rato
Imunoblot	Banda + para 190, 210, 230, 250 e 500 kDa
ELISA	BP180, Bp230, Dsg 1 e Dsg 3 +
Outros	Quase sempre associada a doença maligna hematológica Doença de Castleman associada a lesões liquenoides

Tabela 44. Resumo das características do PAMS

Um dos algoritmos simplificados propostos para o diagnóstico diferencial das LLO é mostrado nas figuras seguintes (Figura 64 e 65). Primeiro as lesões liquenoides com distribuição unilateral ou localizada e depois as lesões liquenoides bilaterais, simétricas ou não.

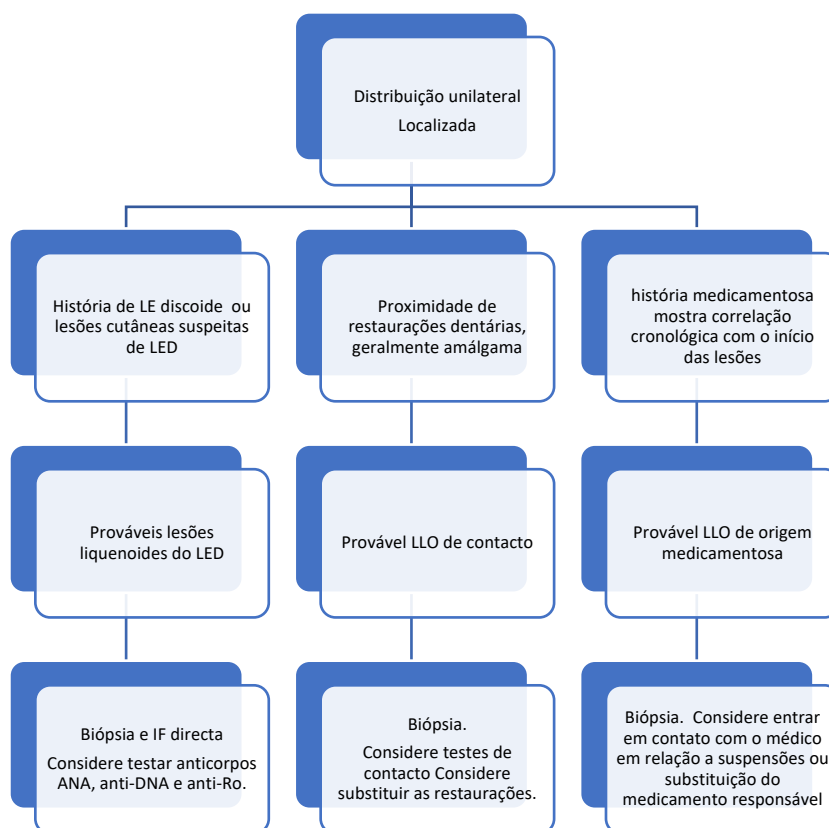


Figura 64 - Diagnóstico diferencial das reações liquenoides unilaterais ou localizadas.

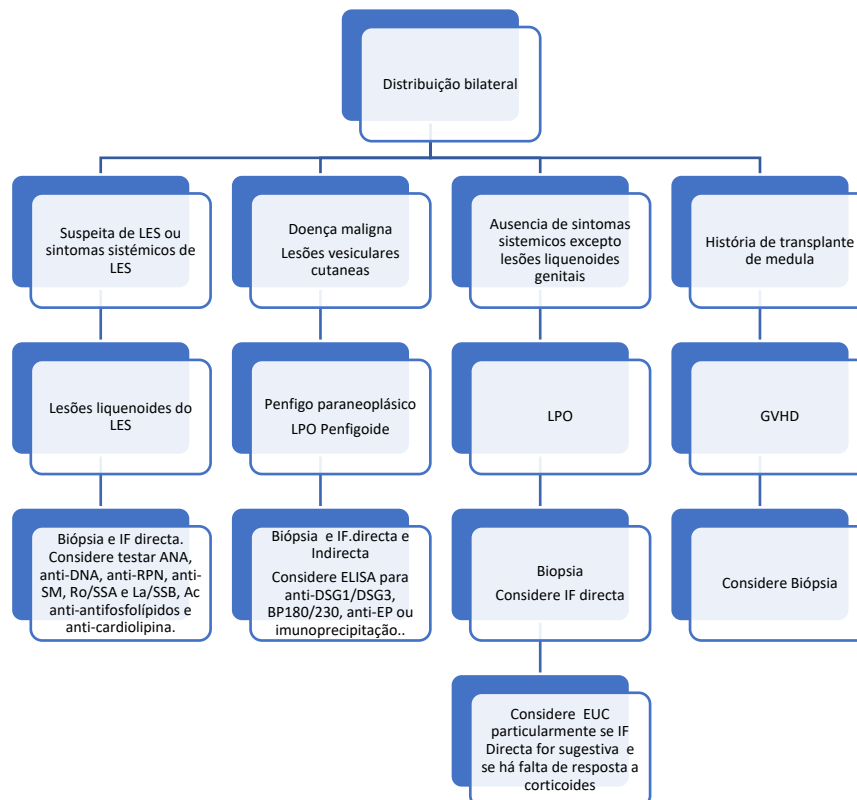


Figura 65 - Diagnóstico diferencial das reações liquenoides bilaterais ou simétricas.

Critérios diagnósticos do LPO da Academia de Medicina Oral Americana

A correlação clínica e patológica é fundamental para o diagnóstico de LPO. A biópsia é assim obrigatória para o diagnóstico e podem ser necessárias várias ao longo da evolução da doença [127]

Clínicos

- Distribuição simétrica multifocal
- Lesões brancas ou vermelhas exibindo uma das seguintes formas:
 - Reticular/Papular
 - Atrófica/Eritematosa
 - Erosiva/Ulcerativa
 - Placa
 - Bulhosa
- Lesões não localizadas exclusivamente em locais adjacentes ou em contacto com materiais dentários ou nos locais onde se coloca o tabaco não fumado.
- Lesões cujo início não se correlaciona com a introdução de medicamentos ou com uso de produtos à base de canela

Histopatológicos

- Infiltrado predominante linfocítico, em banda na lamina própria, confinado à interface do epitélio com a lamina própria
- Degeneração liquefeita, hidrópica, das células basais
- Exocitose linfocítica
- Ausência de displasia
- Ausência de alterações arquitetónicas epiteliais verrucosas

Checklist pertinente para o diagnóstico das lesões liquenoides orais:

História

- História de TMO?
- História de Lupus?
- História de HCV ou outras doenças hepáticas?
- O doente usou produtos contendo canela que correlacione com o início das lesões? (Alimentos, pastilhas elásticas, mints ou pastas dentífricas)
- História de hábitos tabágicos
- O início das lesões está relacionado com a introdução de algum medicamento?

Observação clínica

- As lesões são múltiplas? (localizações)
- A lesão é única? (localização)
- Se a localização é limitada a uma área, tem contacto com materiais dentários?
- A mucosa descola com a tracção? (sinal de Nikolsky)
- Qual a aparência das lesões?
 - Estrias brancas ou pápulas
 - Eritema difuso
 - Ulceração rodeada de placas ou estrias
 - Placas brancas com eritema
 - Placas brancas sem eritema

Displasia epitelial oral/Displasia liquenoide

O termo Displasia epitelial refere-se a alterações histopatológicas que indicam um risco de transformação maligna (Tabela 45) e não tem equivalente morfológico clínico. Pelo contrário, as doenças potencialmente malignas, das quais o LPO faz parte, são reconhecidas e definidas clinicamente e a displasia pode estar ou não presente. Quando apresenta simultaneamente no exame histológico características típicas do LPO, tem sido designada como “Displasia Liquenoide”, o que não é consensual e pode gerar confusão. A recomendação actual é que qualquer exemplar tecidual com as características displásicas referidas na Tabela, deve ser considerado como Displasia epitelial oral, mesmo se apresentar simultaneamente características sugestivas da LPO ou outras, e tratado como tal [128].

A IF directa não distingue a Displasia epitelial oral do LPO.

Características arquitectónicas	Características citológicas
Estratificação epitelial irregular	Variação anormal do tamanho dos núcleos
Perda de polaridade das células basais	Variação anormal da forma dos núcleos
Cristas epiteliais em forma de gota	Variação anormal das dimensões celulares
Aumento do nº de figuras mitóticas	Variação anormal da forma das células
Mitoses anormais	Aumento da relação Núcleo/citoplasma
Prematura queratinização em células isoladas (disqueratose)	Figuras mitóticas atípicas
Perlas de queratina nas cristas epiteliais	Aumento no nº e tamanho dos nucléolos
Perda de coesão das células epiteliais	Hipercromasia

Tabela 45 – Características citológicas e arquitectónicas da Displasia epitelial oral. Estas características individualmente são inespecíficas e presentes em muitas doenças. Porém, a combinação de várias destas alterações indica Displasia epitelial oral.

Algumas recomendações importantes relacionadas com a Displasia:

- Uma biópsia negativa para displasia não exclui doença potencialmente maligna (DPM) a não ser que outro diagnóstico alternativo tenha sido feito. Doentes sem displasia, mas com características clínicas de DPM devem entrar num protocolo de follow up.
- Uma biópsia inexplicavelmente sem displasia numa lesão suspeita deve alertar o clínico para continuar com a investigação diagnóstica.
- A presença de displasia é mais importante do que o grau de displasia na decisão clínica. A definição do grau é subjetiva, varia consoante o profissional e depende de consensos.
- Num doente com múltiplas biópsias e com vários graus de displasia, o clínico deve considerar apenas o grau mais elevado para a sua decisão.
- Os Médicos devem interpretar o significado de displasia consoante estudos de transformação maligna com menos de 6 meses, uma vez que é este o cenário em que a biópsia ocorreu. Mudanças de critérios podem ocorrer.
- Displasia num local da cavidade oral significa risco aumentado de transformação maligna em qualquer local da cavidade oral e nos fumadores também na faringe e trato respiratório e digestivo superior.
- A infecção por cândida pode confundir o diagnóstico de displasia e deve ser tratada e eliminada antes do estudo.
- Displasia em jovens é rara e deve fazer pensar na disqueratose congénita e anemia de Fanconi.

6. Estomatite ulcerativa crónica

Doença rara que afecta principalmente mulheres caucasianas (90%), entre os 35-80 anos, especialmente na 5ª e 6ª década de vida. A idade média é de 59 anos. É uma condição debilitante.

As lesões ulceradas e erosivas podem estar envolvidas em discretas estrias reticulares, podendo ser confundida com o LPO mas as Imunofluorescência directa e indirecta tem características distintivas [129].

A patologia sugerida da EUC baseia-se na presença de anticorpos antinucleares específicos para o epitélio estratificado (SES-ANA) que vão interferir na função normal de uma proteína dos queratinócitos ($\Delta Np63\alpha$) na membrana basal. Uma vez que esta é uma proteína anti-apoptótica, a inibição da sua acção pelo anticorpo, leva a uma lesão do epitélio com descolamento dos queratinócitos da membrana basal e entre si.

Clínica

Manifesta-se por lesão erosivas ou ulceradas pouco profundas, normalmente simétricas, que não curam, com subtis estrias reticulares adjacentes em 60% dos casos. Mais comuns na língua, mucosa jugal e gengiva. Por vezes podem surgir vesículas e sinal de Nikolsky positivo. Periódicas exacerbações dolorosas e remissões. Além da dor os doentes referem desconforto, ardor e sensação de “picadas”. Sintomas gerais como fadiga, depressão, ansiedade, apatia, alterações do sono, dificuldades alimentares, especialmente com os doces e salgados e perda de peso. Quando curam, as lesões ulceradas não deixam cicatriz ou aderências.

Na gengiva apresenta-se sob a forma de gengivite descamativa.

Faz diagnóstico diferencial com o LPO, Penfigoide membranoso e Pênfigo. Raramente o palato duro, as mucosas labiais e lábio são atingidos.

Histologia

A apresentação histológica é frequentemente inespecífica, podendo ser confundida com o LPO.

A única característica sempre presente é a degeneração hidrópica da camada basal. Observa-se uma separação do epitélio do tecido conjuntivo subjacente, atrofia do epitélio e infiltrado inflamatório de linfócitos T e plasmócitos, ao contrário do LPO onde apenas se observam linfócitos T. No LPO a infiltração em banda dos linfócitos limita-se à parte superficial da lamina própria, enquanto na EUC pode abranger zonas mais profundas.

A Imunofluorescência directa é o golden standard para o diagnóstico da EUC. Apresenta a deposição de SES-ANA (stratified epithelial-specific antinuclear antibody) nos núcleos dos queratinócitos da camada basal do epitélio e das últimas 3 camadas de células com um padrão “salpicado”, finamente granular. Metade dos casos apresentam ainda uma deposição de fibrinogénio na membrana basal.

A imunofluorescência indirecta também confirma e ainda com mais sensibilidade a deposição “salpicada” da IgG SES-ANA.

O protocolo diagnóstico da EUC pode incluir o teste ELISA que detecta a presença de anticorpos IgG séricos anti- Δ Np63 α .

Sugere-se que para o diagnóstico de EUC, dois critérios major sejam suficientes. Em caso de a IF Directa não estar disponível, 4 critérios minor terão de estar presentes (1 clínico, 2 laboratoriais ou histopatológicos e 1 terapêutico) além das ulcerações orais. Ver Tabela 46.

Critérios Major	Critérios Minor
Clínica Ulcerações/erosões orais crónicas e dolorosas	Clínica - Mulher de meia idade ou mais velha - Crónica com exacerbações - Mucosa jugal, face ventral e bordos da língua, Gengivite descamativa - Áreas liquenoides com estrias que irradiam das lesões - Distribuição simétrica - Lesões cutâneas associadas
IF directa Deposição de IgG SES-ANA no núcleo dos queratinócitos no terço inferior do epitélio com um padrão salpicado, finamente granular	IF indirecta - Deposição de IgG SES-ANA com padrão salpicado na camada basal do epitélio do substrato de esófago.
	Histologia - Epitélio atrófico paraqueratinizado - Estomatite liquenoide. Infiltrado em banda, na interface, misto de linfócitos e plasmócitos
	Laboratório - 70dKa + - Teste ELISA + para Δ Np63 α
	Terapêutica - Resistente ou resposta parcial aos corticoides - Resposta a 200mg de Hidroxicloroquina/dia, isolada ou associada aos corticoides

Tabela 46. Critérios diagnósticos da Estomatite ulcerativa crónica

O diagnóstico diferencial mais difícil é com LPO erosivo. Na Tabela 47 são apresentadas as diferenças mais importantes.

	EUC	LP erosivo
Clínica	Semelhantes. Lesões não curam	Semelhantes Podem estar presentes simultaneamente outras apresentações de LPO
Histopatologia	Separação subepitelial do tecido conjuntivo subjacente Epitélio atrófico e infiltrado misto linfocítico e plasmocítico	Degeneração da camada basal com corpos apoptóticos. CD4+T e CD8+T
IF directa	Deposição de SES-ANA Padrão salpicado nas 3 últimas camadas das células epiteliais	Deposição de fibrina na zona da membrana basal com padrão fibrilar.
Tratamento	Hidroxicloroquina isolada ou associação com corticoides	Corticoides locais e sistémicos Inibidores da Calcineurina

Tabela 47. Diagnóstico diferencial EUC/LP erosivo

Quando confrontados com casos que sejam clínica e histologicamente compatíveis com LPO e resistentes ao tratamento instituído com corticoides, a EUC deve ser considerada e uma IF directa pode ser necessária para um diagnóstico correcto.

C 4. Ulcerações crónicas das doenças vesículo-bulhosas

São um grupo de doenças inflamatórias crónicas causadas por autoanticorpos que tem como alvo as estruturas proteicas dos desmossomas e hemi-desmossomas da pele e mucosas, originando vesículas e bolhas Intra epiteliais e subepiteliais [130] [131].

As apresentações clínicas destas doenças, como o Pênfigo, Pênfigo paraneoplásico e Penfigoide membranoso são semelhantes, frequentemente se sobrepõem e o diagnóstico só é possível com exames imunológicos como a IF directa e indirecta e testes imunoserológicos.

Podem ser subdivididas em 2 grandes grupos baseadas na localização das vesículas e bolhas:

- Pênfigo – Bolhas intraepiteliais
 - Pênfigo vulgar
 - Pênfigo foliáceo (apenas pele)
 - Pênfigo vegetante (o mais raro)
 - Pênfigo eritematoso (apenas pele)
 - Fogo Selvagem (endémico e apenas na pele)
 - Pênfigo paraneoplásico
- Penfigoide – Bolhas subepiteliais.
 - Penfigoide membranoso clássico (anti-BP180)
 - Penfigoide membranoso anti-laminina-322
 - Penfigoide Bolhoso (quase exclusivo da pele)
 - Epidermólise bolhosa adquirida
 - Doença linear IgA
 - Penfigoide anti-p-200 (rara)

A prevalência de lesões orais nestas doenças é bastante elevada; 80-90% no Pênfigo e 85% no Penfigoide [1].

1. Pênfigo vulgar

Prevalência estimada de 95 casos por milhão de habitantes na Alemanha. Nos países do sul da Europa pode ter uma incidência anual de até 8 casos por milhão de habitantes.

Surge na 5ª década de vida e ligeiramente mais nas mulheres.

Apresenta uma taxa de mortalidade 2,3 a 3,3 superior à população em geral. As infecções como pneumonia e sepsis são as principais causas de morte [132].

A patogénese do Pênfigo são os anticorpos IgG contra as desmoglobinas DSG1 e DSG3 dos desmossomas. A adesão dos autoanticorpos aos componentes dos desmossomas resulta numa quebra da ligação entre as células (acantólise) e formação de bolhas intraepiteliais. A maioria dos doentes com apenas autoanticorpos DSG3 desenvolvem uma doença predominantemente mucosa, enquanto os doentes com ambos os anticorpos (DSG1 e DSG3) apresentam lesões mucocutâneas. Isto explica-se pela expressão e localização das desmoglobinas 1 e 3 na pele e nas mucosas. No entanto pode haver durante a evolução da doença uma seroconversão da reactividade para o DSG1 e vice-versa.

Clínica

A mucosa é o primeiro local a ser envolvido em 50 a 80% dos casos.

O PV mucocutâneo é mais comum que a variante mucosa.

A mucosa oral apresenta erosões mais frequentemente que vesículas ou bolhas intactas (Figuras 66). A mucosa jugal, labial, palato e língua são os locais mais afectados. A gengivite descamativa ocorre apenas em 25% dos doentes com PV enquanto é a manifestação comum e por vezes única no Pênfigoide membranoso.

As lesões saram sem cicatriz.



Figura 66 - Pênfigo

As lesões cutâneas são bolhas que rompem facilmente deixando erosões e crostas na face, couro cabeludo e parte superior do tronco.

Outras mucosas podem ser envolvidas como a nasal, faríngea ocular e esofágica.

A variante Pênfigo vegetante representa apenas 1-2% dos casos. Atinge sobretudo as axilas e virilhas com lesões queratóticas e vegetantes. Metade dos doentes tem

atingimento oral com úlceras irregulares com aparência vegetante e ocasionais pústulas. A língua pode ter um aspecto cerebriforme com numerosos sulcos e fendas.

Diagnóstico

Tabela 48

Critério diagnóstico Pênfigo		Achados
Clínica	Lesões orais	Primeira manifestação na maioria dos doentes Múltiplas erosões/ulcerações que resultam de vesículas prévias Gengivite descamativa
	Lesões cutâneas	Vesículas e erosões
Investigação laboratorial	Histologia	Fendas Intra epiteliais suprabasais com acantólise
	IF directa	Deposição Intra epitelial de IgG/C3 com padrão intercelular
	IF indirecta	Autoanticorpos IgG ligados a células epiteliais com padrão intercelular
	ELISA/ Imunoblot	Autoanticorpos IgG para a Desmogleínas 1 e 3

Tabela 48 – Critérios diagnósticos do Pênfigo

2. Pênfigo paraneoplásico

Variante rara do Pênfigo associada a doenças malignas e que pode ser mortal.

Doença auto-imune com resposta imunológica simultânea humoral e celular contra antígenos da pele e mucosas.

Está mais associada a doenças linfoproliferativas de células B, tal como Linfomas não Hodgkins, leucemia linfática crónica, doença de Castleman e timoma. Raramente associada a tumores sólidos, no entanto, 10% não têm patologia maligna na altura do diagnóstico.

O diagnóstico baseia-se em 3 critérios [133]:

- Envolvimento mucoso inicial, com estomatite dolorosa e progressiva.
- Detecção de anticorpos circulantes contra envoplaquina, periplaquina e/ou a2-macroglobulina-like 1
- Diagnóstico de doença maligna subjacente

Histologicamente podemos encontrar acantólise ou, infiltração liquenoide ou dermatite de interface.

Pode ocorrer em qualquer idade sem predominância de sexo, embora seja mais frequente na sexta década de vida. Pode ocorrer em crianças associada a doença de Castleman [134]. Taxa de mortalidade elevada de 75 a 90% é devida ao mau prognóstico da patologia subjacente.

A patogénese é complexa com envolvimento celular e humoral. Um conjunto diverso de autoanticorpos contra antígenos da pele e mucosas pode ser encontrado: envoplaquina, periplaquina, BP230, desmoplaquina, DSG1, DG3, desmocolina, etc, sendo a presença dos dois primeiros, fundamental para o diagnóstico.

Clínica

Envolvimento comum da cavidade oral com estomatite dolorosa, gengivite, queilite hemorrágica, eritema, vesículas e erosões (mais frequente na língua). A característica clínica mais significativa é sem dúvida, uma mucosite severa e intratável.

Pode envolver a parte superior do tubo digestivo e em cerca de 70% dos casos, a conjuntiva, com lesões oculares mais ou menos graves.

Na pele, surgem máculas, pápulas, placas, vesículas e erosões.

Pode afectar outros órgãos e tecidos como os pulmões, na forma de bronquiolite obliterativa, tiroide, rim e musculo liso. Fraqueza muscular e Miastenia gravis também podem ocorrer.

Mesmo após o tratamento da doença maligna com sucesso, as ulcerações orais podem persistir, havendo casos clínicos descritos com permanência de mais de 2 anos após cura da doença maligna.

3. Penfigoide membranoso

Caracteriza-se por bolhas subepiteliais que afectam predominantemente as mucosas:

- Oral (85% dos casos)
- Ocular (65%)
- Nasal (20-40%)
- Anogenital (20%)
- Faríngea (20%)
- Laríngea (5-10%)
- Esofágica (5-15%)

A pele pode estar envolvida em 25-30% dos casos, mas com menos gravidade do que nas mucosas.

A Severidade clínica da doença é altamente variável.

Ocorre predominantemente nos mais idosos (a idade média de diagnóstico anda pelos 60 anos), nas mulheres, e com uma incidência anual de 1,3 a 2 por milhão de habitantes.

Etiologia desconhecida, mas provável responsabilidade de linfócitos T reconhecedores de antigénios na membrana basal das mucosas.

As bolhas são causadas por autoanticorpos IgG e IgA contra vários componentes dos hemidesmossomas como o BP 180 (2/3 dos casos) e BP 230. Outros antigénios são a laminina 332, p200 e tipo VII de colagénio. A presença no soro simultânea da IgG e IgA está associada a uma necessidade de tratamento sistémico prolongado.

Clínica

As lesões orais são as manifestações iniciais da doença na maioria dos casos.

A gengiva é o local mais atingido. Ocorre descamação da gengiva que pode ser em zonas ou integrada num eritema generalizado. As vesículas ou bolhas podem ser serosas ou hemorrágicas que rompem facilmente deixando erosões irregulares ou úlceras com placas amareladas e um halo eritematoso. Os sintomas consistem em dor, disfagia, halitose, hemorragia gengival fácil e descamação. A gengivite crónica pode levar a doença periodontal e perda de peças dentárias. O palato também pode ser atingido e menos frequentemente a mucosa jugal e língua (Figura 67) As lesões cicatrizam sem deixar sequelas, ao contrário do subtipo anti-laminina que pode deixar cicatrizes e destruição tecidual, com possível envolvimento da faringe e laringe e obstrução da via aérea.

O Penfigoide bolhoso atinge predominantemente a pele e apenas raramente e moderadamente a mucosas oral [135]

Diagnóstico

Tabelas 49, 50 e 51



Figura 67 - Bolha do Penfigoide membranoso. Retirado de Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol* 2000. 2019;80:49–60. <https://doi.org/10.1111/prd.12262>

A epidermólise bulhosa adquirida e a Doença linear A têm predominância pelas mucosas, não apenas a oral. A Epidermólise com anticorpos para o tipo VII de colagénio, tem uma incidência de 0,25 a 0,5 casos anuais por milhão de habitantes e pode aparecer em qualquer idade. Apresenta as clássicas erosões, bolhas, gengivite, perda de dentes e limitação da abertura da boca. As lesões podem sarar com cicatrizes.

Na doença linear A há apenas deposição de IgA na membrana basal. Incidência de 0,23 a 0,57 por milhão por ano e atinge também qualquer idade, mesmo antes dos 5 anos. Os doentes apresentam urticária em placas e bolhas no tronco e extremidades em forma de anéis, chamada “coroa de jóias”. O envolvimento da cavidade oral ocorre em 80% dos casos, com erosões, ulcerações queilite erosiva e gengivite descamativa. Pode envolver outras mucosas.

Critério diagnóstico		Achados
Clínica	Lesões orais	Múltiplas erosões/ulcerações que resultam de vesículas prévias Gengivite descamativa
	Lesões cutâneas	Não são comuns. Vesículas. Possíveis cicatrizes
Investigação laboratorial	Histologia	Fendas subepiteliais. Infiltrado misto de leucócitos Fibrose moderada
	IF directa	Deposição linear de IgG e C3 na junção dermo-epidémica
	IF indirecta	Autoanticorpos IgG/IgA ligados ao lado epidérmico ou dérmico da clivagem na salt-split skin (SSS)
	ELISA/ Imunoblot	Autoanticorpos IgG/IgA para Colagénio XVII/BP180, Laminina 332, a6b4 integrina

Tabela 49 – Critérios diagnósticos do Penfigoide membranoso

Critério diagnóstico		Achados
Clínica	Lesões orais	Múltiplas erosões/ulcerações que resultam de vesículas prévias
	Lesões cutâneas	Eritema, vesículas, erosões e crostas
Investigação laboratorial	Histologia	Fendas subepiteliais. Infiltrado inflamatório dominado por neutrófilos
	IF directa	Deposição linear de IgA na junção dermo-epidémica
	IF indirecta	Autoanticorpos IgA ligados ao lado epidérmico da clivagem na salt-split skin (SSS)
	ELISA/ Imunoblot	Autoanticorpos IgA para BP180

Tabela 50 – Critérios diagnósticos para a doença linear A

Critério diagnóstico		Achados
Clínica	Lesões orais	Múltiplas erosões/ulcerações que resultam de vesículas prévias
	Lesões cutâneas	Forma Inflamatória – erupção generalizada com vesículas tensas Forma mecanobulhosa – Fragilidade da pele e mucosas com vesículas induzidas por trauma
Investigação laboratorial	Histologia	Fendas subepiteliais. Infiltrado inflamatório de neutrófilos
	IF directa	Deposição linear de IgG e C3 na junção dermo-epidémica
	IF indirecta	Autoanticorpos IgG/IgA ligados ao lado dérmico da clivagem na salt-split skin (SSS)
	ELISA/ Imunoblot	Autoanticorpos IgG/IgA para Colagénio VII

Tabela 51– critérios diagnósticos de Epidermólise Bulhosa adquirida

Diagnóstico das doenças vesiculobolhosas

Sinal de Nikolsky

Há duas variantes:

- Directo, fricção lateral sobre a pele ou mucosa aparentemente saudável. Positivo quando produz uma erosão na área friccionada.
- Indirecto, tracção de remanescente de uma vesícula. Positivo quando a vesícula se estende para além dos limites da erosão.

Na pele tem moderada sensibilidade, mas uma boa especificidade para o Pênfigo.

Pode ser testado na gengiva, mas é geralmente positivo no Pênfigo e no Penfigoide pelo que não tem valor para diferenciar as duas doenças. Além disso, na mucosa oral produz uma lesão desnecessária e dolorosa para o paciente.

O diagnóstico deve incluir a realização de duas biópsias, para histopatologia e IF directa, e testes imunoserológicos [136].

Histopatologia

Não é suficiente para o diagnóstico de doenças vesiculobolhosas, mas é útil para diferenciar de outras doenças com quem fazem diagnóstico diferencial. Tabela anterior. No Penfigoide membranoso temos uma bolha subepitelial com infiltrado de eosinófilos, linfócitos e neutrófilos.

No PV temos acantólise com fendas suprabasilares. Manutenção dos queratinócitos basais fixos à membrana basal. Pode haver infiltração de eosinófilos.

O Pênfigo paraneoplásico tem uma histopatologia muito variável, onde o mais comum é a necrose dos queratinócitos, mas raramente surge a acantólise intraepitelial.

Imunoserologia

IF directa

É fundamental para diferenciar as doenças vesículo bolhosas.

As biópsias cutâneas devem ter 4mm de diâmetro e perilesionais, preferencialmente a 1 a 2 cm de uma vesícula.

As biópsias na mucosa oral devem ter pelo menos 3mm de diâmetro. Devem ser feitas na mucosa jugal numa área sem lesões, mesmo nos doentes que apresentem apenas gengivite descamativa.

O tecido deve ser transportado no meio de Michel.

Se o doente apresenta lesões mucocutâneas, geralmente opta-se apenas pela biópsia cutânea. Nos doentes com lesões apenas na cavidade oral, faz-se a biópsia na mucosa oral.

No Penfigoide membranoso, a IF directa mostra uma deposição de IgG, por vezes IgA e complemento C3 ao longo da membrana basal. A sensibilidade da IF directa para o diagnóstico do Penfigoide é de 69 a 83% e aumenta com o nº de biópsias.

Na epidermólise bolhosa adquirida e na anti-p200 penfigoide a IF directa é semelhante, com deposição linear de IgG, e/ou IgA e C3 ao longo da membrana basal. Na doença linear A, a IF directa é muito característica com a deposição linear a ser exclusivamente de IgA

O penfigoide membranoso clássico, anti-p200 penfigoide, anti-lamina 332 penfigoide e Linear A mostram um padrão serrilhado em n, uma vez que a deposição dos anticorpos é acima da lamina densa. A Epidermólise bolhosa adquirida mostra um padrão em serrilhado em “u”, uma vez que os anticorpos aglutinam-se na sublamina densa.

A IF directa é a referência standard para o diagnóstico de Pênfigo e mostra a deposição dos anticorpos na superfície das células epiteliais num padrão liso ou granular. O complemento C3 pode também ser encontrado em 61% dos casos.

No Pênfigo paraneoplásico, a IF directa da pele ou da mucosa é habitualmente inespecífica. Pode mostrar deposição da IgG e C3 num padrão semelhante ao Pênfigo, na superfície das células epiteliais e simultaneamente uma deposição granular ou linear na membrana basal, especialmente de C3 e por vezes de IgG. Este padrão combinado é visto apenas em cerca de 30% dos casos, mas quando presente, tem uma alta especificidade de 97%. Muito raramente o único achado é a deposição linear ao longo da membrana basal.

IF indirecta

Na IF indirecta, o soro do doente é aplicado a um substrato, habitualmente esófago de macaco. Anticorpos fluorescentes visualizam os autoanticorpos depositados no substrato. A IF indirecta tem a máxima especificidade para o diagnóstico do Pênfigo. Uma deposição linear ao longo das superfícies das células epiteliais é identificada em 86 a 90% dos casos.

Outro substrato utilizado, o “salt-split skin”, pode diferenciar os subtipos penfigoide.

A IF indirecta com intestino do rato como substrato é um dos poucos testes serológicos que consegue diagnosticar o Pênfigo paraneoplásico, uma vez que o intestino do rato não tem desmogleínas, mas tem desmoplaquinas, epiplaquina e periplaquina. Quando positivo é muito específico para Pênfigo paraneoplásico

Outros testes imunoserológicos

“Enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) e o “Ensaio de Immunoblot” (Imunotransferência) são frequentemente utilizados para identificar específicos antígenos no soro dos doentes.

O método ELISA consegue medir os anticorpos contra as desmogleínas 1 e 3 em cerca de 90% dos casos de Pênfigo. Os níveis de DSG1 correlacionam-se bem com a severidade da doença, ao contrário dos níveis de DSG3 que podem persistir altos mesmo em fases de remissão da doença. O Immunoblot não é útil no Pênfigo.

O método ELISA também pode ser utilizado para diferenciar os vários subtipos de penfigoides, mas tem sido responsável por 11% de falsos positivos. Pode detectar BP180, BP230 e Tipo VII de colagénio. O Imunoblot pode detectar os IgA circulantes na Doença Linear A.

O ensaio de Imunoblot mostra reactividade contra a envoplaquina, periplaquina, BP180, BP230, desmoplaquina 1 e 2 e em combinação com a IF indirecta tem uma alta sensibilidade e especificidade para o Pênfigo Paraneoplásico.

Resumo na figura 68

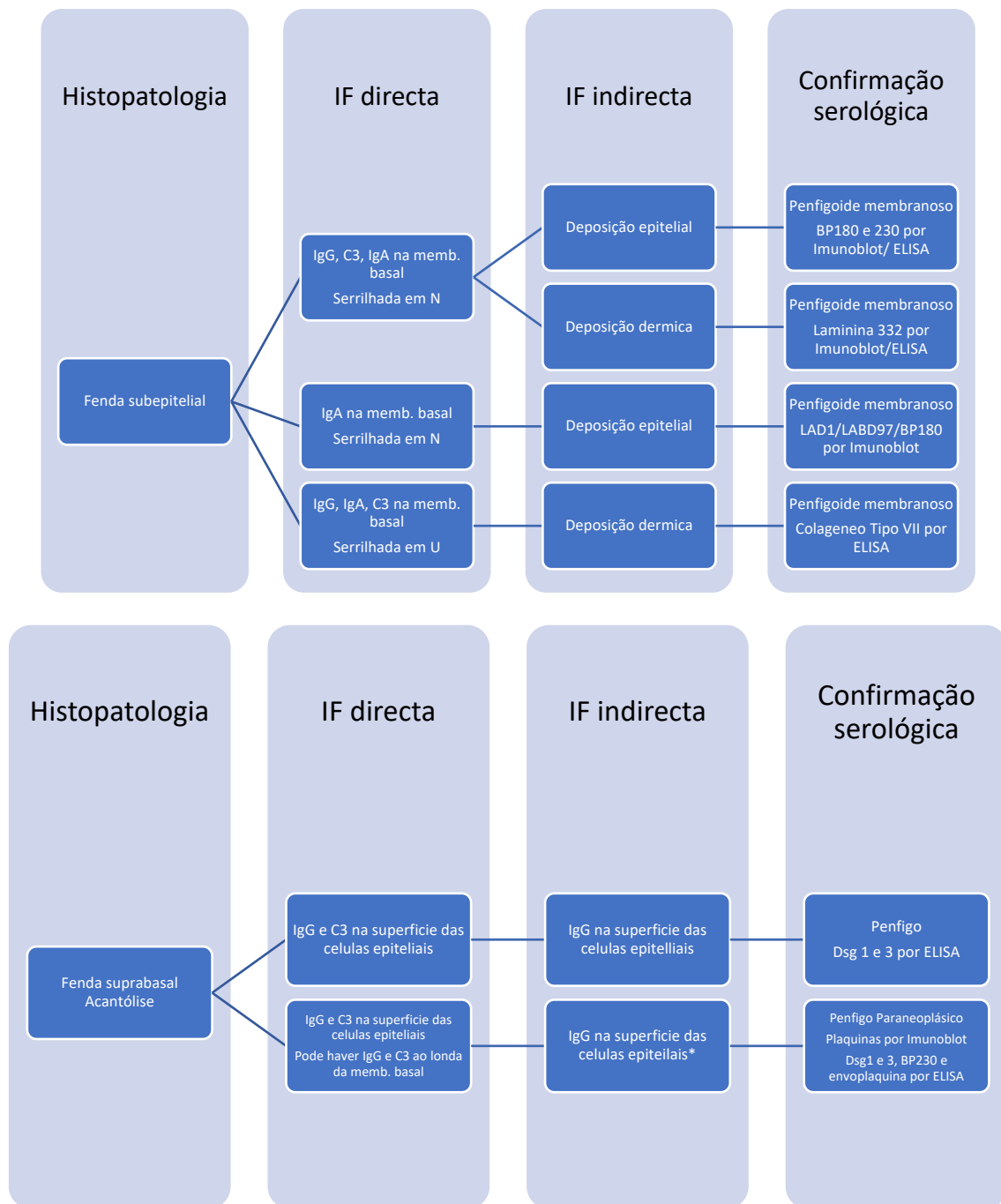


Figura 68 – Algoritmo diagnóstico das doenças vesiculo bolhosas

A histopatologia do Pênfigo paraneoplásico também pode mostrar dermatite de interface vacuolar e necrose de queratinócitos. * Especifica quando o substrato é o intestino de rato.

C. 5. Ulcerações crónicas associadas ao Lupus eritematoso

O Lupus eritematoso tem 2 formas distintas de apresentação:

1. O tipo discoide crónico em que as lesões permanecem limitadas à pele e mucosas.
2. O tipo sistémico que pode envolver quase todos os órgãos.

As lesões orais podem estar presentes em ambas as apresentações.

Lupus discoide eritematoso

Esta variante tem características histopatológicas mais específicas, mas pode ser confundido de início com LPO. O diagnóstico é baseado na combinação clínica e histopatológica.

As manifestações orais do LDE estão presentes em 20% dos doentes. Podem ocorrer sem lesões cutâneas associadas ou preceder estas. São mais comuns na mucosa do lábio, no vermelho do lábio, e na mucosa jugal (Figura 69).

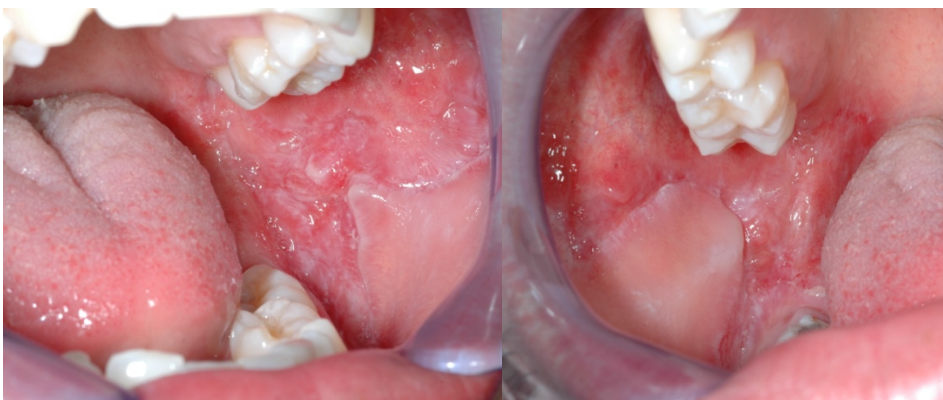


Figura 69 - Lesão jugal bilateral do LE discoide

Caracterizam-se clinicamente pela presença de pápulas brancas, eritema central, estrias brancas nos limites e telangiectasias periféricas. Podem ter de 0,5 a 2 cm com forma oval, circular ou irregular [137].

O exame histopatológico deve incluir o estudo com a Hematoxilina-eosina e a coloração com o Acido periódico de Schiff (PAS) para a demonstração de mucopolisacarídeos na membrana basal. Os achados mais frequentes são:

- Hiperqueratose, ortoqueratose ou ambas
- Degenaração/liquefacção da camada basal
- Infiltração por linfócitos perivascular ou focal
- Atrofia
- Acantose
- Queratose folicular (Pele)
- Degenaração do colagénio do tecido conjuntivo justa epitelial
- Diminuição da espessura da camada granular (Pele)
- Intensa reacção por baixo da membrana basal e perivascular (PAS)
- Depósitos PAS positivos justa epiteliais (PAS)
- Membrana basal fina e homogénea ou parcialmente destruída. (PAS)

Na IF directa encontra-se uma característica grosseira deposição granular em banda de IgG, IgM e IgA na junção epitélio/lamina própria. Quer o exame histopatológico quer a IF directa são semelhantes no LED e no LES.

As lesões ulceradas do LE discoide de duração prolongada e refractárias ao tratamento têm sido consideradas potencialmente malignas, pelo que a vigilância é fundamental.

Lupus Eritematoso Sistémico

O LES é uma doença autoimune crónica com envolvimento sistémico e apresentação clínica muito heterogénea com períodos de exacerbação e remissão dos sintomas. Antígenos nucleares e citoplasmáticos são atacados pelos autoanticorpos produzidos. Apesar de poder afectar qualquer órgão, os mais atingidos são:

- Articulações
- Pele
- Rim
- Pulmões
- Coração
- Sistema nervoso
- Vasos sanguíneos e
- Fígado

Os Negros e hispânicos são mais susceptíveis, assim como os familiares de doentes com LES.

Mais frequente nas mulheres, com uma prevalência de 12-50 por 100.000 habitantes. Cerca de 15 a 20% dos doentes desenvolvem a doença antes da idade adulta (LES juvenil, ver capítulo dedicado), 2 a 20% após os 50 anos e a maioria, no final da segunda década e no início da terceira década. A forma juvenil é a mais agressiva. A etiologia é desconhecida, mas factores genéticos, epigenéticos e ambientais podem ser factores desencadeantes.

A EULAR (European League Against Rheumatism) e a ACR (American College of Rheumatology) estabeleceram os critérios diagnósticos em 2019 (Arthritis Rheumatol. 2019 September ; 71(9): 1400–1412. doi:10.1002/art.40930).

Na pele as lesões mais comuns são eritemas circulares em zonas expostas ao sol, como o clássico eritema malar em borboleta.

As manifestações orais estão entre as primeiras manifestações da doença e podem levar a um diagnóstico mais precoce evitando complicações mais severas, um prognóstico mais favorável e a uma melhor qualidade de vida do doente.

Cerca de 2/3 dos doentes apresentam manifestações orais (Figura 70). A sua localização mais comum é no palato duro, seguido pelo palato mole e vermelho do lábio [138].

São elas:

- Ulcerações orais
- Hipo salivação
- Pigmentação oral – pelos Antimaláricos usados na terapêutica. Ocorre em cerca de 10% dos doentes e não é preditivo de toxicidade ocular da droga.
- Artrite – Dor mio fascial e limitação de abertura da boca. Cefaleias
- Glossodinia, língua fissurada e queilite
- Erosão da mucosa
- Hiperqueratose
- Petéquias
- Gengivite descamativa/hemorragia gengival

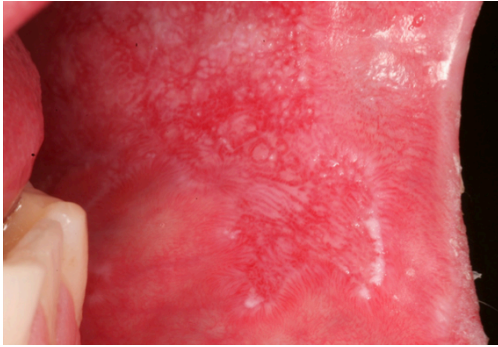


Figura 70 - Lesões do LES na mucosa jugal.

As ulcerações orais e o exantema malar são mais frequentes na apresentação juvenil (Ver capítulo dedicado) e a artrite da ATM e a hipossalivação são mais frequentes nos adultos. Também estão frequentemente presentes complicações secundárias como:

- Caries pela Hipo salivação
- Gengivite e Doença periodontal pela terapêutica imunossupressora
- Candidíase pela Hipo salivação e imunossupressão

Na presença de lesões orais suspeitas de LES, deve ser avaliada a presença de autoanticorpos.

- anticorpos antinucleares (ANA)
- anticorpos anti-dsDNA e anti-Sm
- anticorpos anti-SSA e anti-SSB
- anticorpos anti-RNP
- anticorpos antifosfolípidos (anti-cardiolipina, anti-Beta2 GPI)

Um baixo título de Ro/SSA sugere lúpus discoide, enquanto um alto título sugere LES.

O complemento C3 e C4 estão diminuídos.

É comum anemia, linfopenia, trombocitopenia, e VS aumentada.

Assim, os seguintes exames laboratoriais devem ser pedidos na suspeita de LES

1. Hemogramas
2. Velocidade de Sedimentação (VS)
3. Função Renal (nefrite lúpica em 30% dos doentes)
4. ANA
5. Anticorpos anti-dsDNA; anti-Sm; anti-RNP; anti-SSA; anti-SSB, antifosfolípidos
6. Factores do complemento C3 e C4
7. Outros anticorpos com interesse:
 - Anti-histona (lúpus induzido por fármacos)

LES juvenil

É uma das doenças autoimunes mais frequente em crianças com uma Idade média do diagnóstico de 11/12 anos [139].

As manifestações mucocutâneas são comuns na altura do diagnóstico e são encontradas em cerca de 70-75% dos doentes. As ulcerações orais são a segunda manifestação mucocutânea mais prevalente, e a primeira nas mucosas (37% a 45% dos doentes) O “Rash” em borboleta da face é a manifestação mucocutânea mais frequente.

As úlceras no LES juvenil devem ser divididas entre Específicas e Não específicas. (Tabela 43)

Específicas:

1. Úlceras eritematosas do palato. Descrita como não dolorosa, única ou múltiplas na mucosa queratinizada e normalmente no palato. É um sinal de doença activa e

muitas vezes o primeiro sinal da doença. As lesões podem ser hemorrágicas antes de ulcerarem. Se coalescerem numa úlcera eritematosa maior com extensão para o palato mole, a LES juvenil deve ser sempre considerada.

2. LE discoide. A lesão típica, na mucosa não queratinizada, é constituída por:
 - a. Placa/pápula branca
 - b. Eritema central
 - c. Limites com estrias brancas
 - d. Telangiectasias periféricas

Mais frequentes nas mucosas jugais e palato mole. Inicia-se com uma área de eritema com telangiectasias dolorosas, que se vai expandindo com estrias queratóticas brancas nos limites. Nalguns casos semelhantes às estrias de Wickham do LPO. Na última fase desenvolve-se a atrofia e as ulcerações centrais.

3. Placas em favo de mel. Raras. Placas bem circunscritas, crónicas, em rede, com eritema, simulando favos de mel. Pode ocorrer em ambas as mucosas.
4. LE verrucoso. Raro. Mais comum nos adultos do que na juvenil. Trata-se de uma placa elevada, intensamente queratótica encontrada mais frequentemente na mucosa jugal e lábios.

Não-Específicas:

1. Úlceras aftosas. Usualmente apresentam-se como múltiplas lesões (< 10) que envolvem a mucosa não queratinizada do palato mole, mucosa jugal e labial. São mais comuns na Juvenil do que nos adultos.
2. Queilite. A queilite do Lupus é uma inflamação do vermelho do lábio inferior que pode ser difusa ou focal, com edema, eritema e ulcerações dolorosas com crostas.
3. Outras. LE Bolhoso. Raro. Lesões bolhosas na cavidade oral, face, pescoço e tronco quando existem autoanticorpos contra o colagénio tipo VII.

Classificação	Tipo de lesões	Localização	Características
Específicas	Úlceras eritematosas do palato	Palato Mucosa queratinizada	Não dolorosas Únicas ou múltiplas
	LE discoide	Mucosa jugal e palato mole Mucosa não queratinizada	Placa atrófica com estrias brancas hiperqueratóticas na periferia. Telangiectasias. Dolorosas
	Placa em favo de mel	Ambas as mucosas	Placa crónica, eritematosa bem circunscrita com estrias brancas hiperqueratóticas em rede
	LE verrucoso	Mucosa não queratinizada	Placa elevada queratótica verrucosa
Não específicas	Ulcerações aftosas	Mucosa não queratinizada	Pequenas úlceras dolorosas branco-amareladas com halo eritematoso
	Queilite do Lúpus	+ lábio inferior Pode abranger a mucosa labial intraoral	Lábios edemaciados, eritematosos com crostas e úlceras dolorosas. Pode ser difuso ou localizado

Tabela 52 - Manifestações clínicas das úlceras no LES juvenil

Diagnóstico

Tabelas 52 e 53

Em caso de dúvida no diagnóstico, a biopsia com histologia e IF directa, podem ajudar. A histopatologia das úlceras específicas mostram:

- hiperqueratose

- Invaginações do epitélio atróficas com um profundo infiltrado inflamatório e edema na lamina própria.
- A coloração de ácido periódico-Schiff é positiva justa epitelial, num padrão fino contínuo ou num padrão irregular. Nas ulcerações não específicas, a histopatologia é variada e sem estes padrões.
- A IF directa das ulcerações específicas mostra uma deposição em banda de IgG, IgM e IgA na membrana basal, em contraste com a deposição linear do penfigoide.

No Diagnóstico diferencial temos de contar com:

- LPO (raramente atinge o palato),
- Reações liquenoides de contacto (relação de proximidade com o agente causal),
- Leucoplasia (Por vezes difícil quando as placas persistem por vários meses) e
- Estomatite herpética (sinais prodrómicos, história de infecção pelo HSV, curta duração e o esfregaço de Tzanck, ajudam a diferenciar).

Critério diagnóstico		Achados
Clínica	Lesões orais	Ulcerações orofaríngeas indolores com limites hiperqueratóticos Placas brancas em favo de mel no palato
	Lesões cutâneas	Rash malar em borboleta Lesões discoides. Fotosensibilidade
	Outros órgãos	Artrites, Serosites (Pleurite, Pericardite) Alterações neurológicas (Convulsões, psicose)
Investigação laboratorial	Análises	Proteinúria, anemia, leuco e trombocitopenia, factores do complemento baixos, teste Coombs +,
	Histologia	Mucosite de interface com infiltrado inflamatório linfocítico perivascular superficial e profundo
	IF directa	Deposição de Ig G, IgA, IgM e C3 na junção dermoepidérmica
	IF indirecta	Anticorpos antinucleares (ANA)
	ELISA/Imunoblot	Autoanticorpos IgG contra ds-DNA, Sm, cardiolipina, Beta-2-glicoproteína I, Ro-60, La/SS-B e outros.

Tabela 53– Resumo dos critérios diagnósticos do LES

C.6. Úlceras neoplásicas

Carcinoma pavimento celular. (CPC)

Representa mais de 90% dos tumores da cavidade oral e juntamente com os carcinomas da orofaringe são o sexto cancro mais frequente a nível mundial. Globalmente, estimam-se cerca de 400.000 novos casos por ano e cerca de 2/3 ocorrem na Ásia (Mais no Sri Lanka, Índia, Indonésia, Paquistão e Bangladesh).

O Cancro oral tem mau prognóstico, com uma taxa de sobrevivência média de cerca de 40% aos 5 anos, uma vez que mais de 50% são diagnosticados em estádios avançadas (Figura 71)

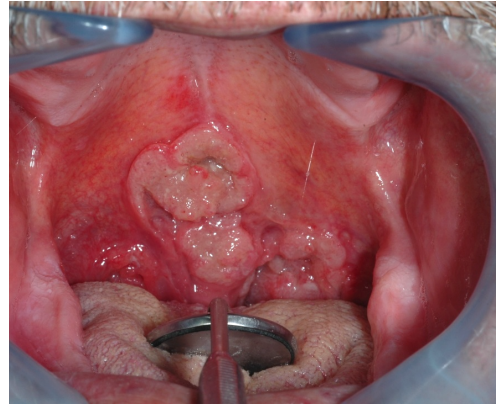
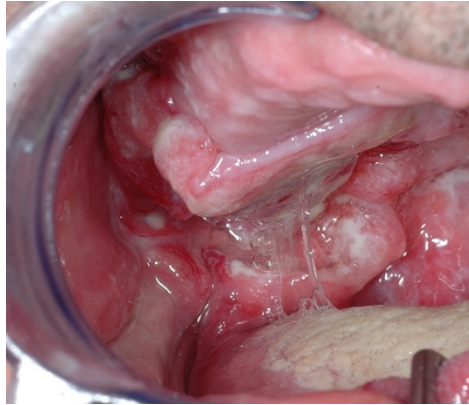


Figura 71 - Estádios avançados de Cancro oral

Se o diagnóstico for nos estádios I e II, a taxa de sobrevivência sobe para 80%, daí a importância do diagnóstico precoce dos primeiros sinais e sintomas do cancro oral. Calcula-se que quando o diagnóstico é atrasado 1 mês, o risco de diagnóstico em estádio avançado (III e IV) aumenta significativamente.

Factores de risco

O Tabaco é o principal factor de risco do cancro oral, seguindo-se o álcool, a inflamação crónica e o HPV, especialmente na orofaringe.

Doenças potencialmente malignas

Apesar de estarem de fora do âmbito deste texto, convém relembrar as lesões precursoras do cancro oral e que nos podem ajudar a evitar o seu desenvolvimento [140]. São definidas como qualquer anormalidade da mucosa oral que está associada a um risco estatístico aumentado de desenvolver cancro oral.

Um consenso de 2020 estabeleceu uma nova classificação destas lesões. Algumas que surgiam classicamente foram excluídas por falta de evidencia e outras foram adicionadas [141].

Doenças potencialmente malignas:

- Leucoplasia (Figura 72)
- Leucoplasia verrucosa proliferativa
- Eritroplasia (Figura 73)
- Líquen plano oral
- Fibrose submucosa
- Lesões palatinas nos “reverse smokers”
- Queilite actínica
- Lupus discoide
- Disqueratose congénita

Lesões adicionadas:

- Lesões liquenoides orais (LLO)
- DECH

Lesões com evidencia insuficiente

- Epidermólise bolhosa
- Candidiase crónica hiperplástica
- Hiperplasia verrucosa exofítica

Síndromes que podem potenciar o desenvolvimento de cancro oral

- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Plummer-Vinson

A mais comum, a leucoplasia, define-se como uma placa predominantemente branca com risco questionável, após terem sido excluídas outras doenças ou condições que não apresentam risco aumentado para o cancro oral.

É um diagnóstico de exclusão, depois de afastadas outras lesões, condições ou doenças clinicamente reconhecíveis. A biópsia obrigatória que se segue ao diagnóstico clínico pode confirmar ou modificar o diagnóstico (por ex. ao encontrar LPO ou candidíase hiperplásica). Portanto, além de diagnóstico de exclusão clínico também necessita de exclusão histopatológica [142].

Tem uma prevalência de 1-3% da população, com maior incidência nos homens entre a 5ª e a 7ª década.

A taxa de transformação maligna é próxima dos 2-3% ao ano. O cancro pode ocorrer na área da lesão, mas também em qualquer outra área da cavidade oral. Além de ser potencialmente maligna, a leucoplasia é também um marcador de risco elevado de cancro da mucosa oral. O risco é mais elevado nas não-homogêneas [143].

Os seguintes critérios devem ser seguidos quando se faz o diagnóstico de Leucoplasia:

- Uma mancha/placa predominantemente branca que não desaparece por raspagem.
- As leucoplasias homogêneas afectam uma área circunscrita com limites bem definidos.
- As leucoplasias não-homogêneas apresentam limites mais mal definidos e podem ter componentes nodulares ou vermelhas (Publicações recentes incluem as clássicas leucoeritropias nas leucoplasias não-homogêneas).
- Não haver evidencia de irritação traumática crónica
- Não foi resolvida pela eliminação de uma aparente causa traumática.
- Não desaparece com o estiramento ou tracção da mucosa.
- Excluídas todas as outras lesões brancas que entram no diagnóstico diferencial.

A leucoplasia verrucosa proliferativa apresenta um risco muito elevado de malignidade (60-100%) e afecta principalmente mulheres na 6ª década de vida sem história de consumo de álcool ou tabaco. É, pois, de extrema importância reconhecê-la. Os critérios diagnósticos são os seguintes:

- Lesões leucoplásicas presentes em mais do que 2 locais
- Presença de área verrucosa
- Lesões que tem aumentado de dimensões
- Recorrência em área já excisada
- Exclusão de CPC na biópsia

A eritropiasia é menos prevalente (0.02-0,2% da população), mas o risco de transformação maligna é superior, podendo chegar aos 85%. Apresenta-se como uma área vermelha geralmente bem delimitada, com aspecto de veludo, podendo incluir áreas brancas.

Cada vez se tem dado mais importância a situações de inflamação crónica como precursoras e também como factor de progressão do cancro oral.

O resumo dos sintomas, apresentação clínica e diagnósticos diferenciais das doenças potencialmente malignas mais comuns é apresentado na Tabela 54. Ver também capítulo da displasia epitelial oral.

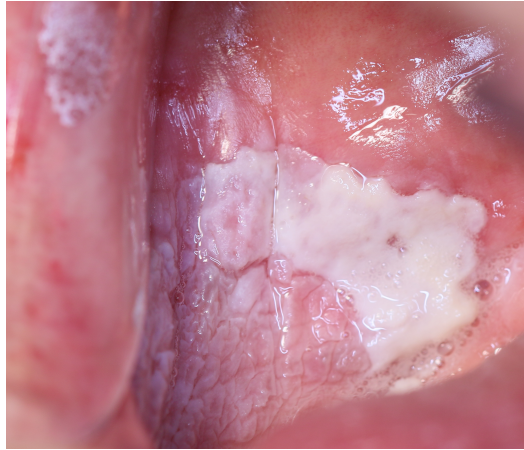


Figura 72 - Leucoplasia da mucosa oral



Figura 73 - Eritroplasia da mucosa palatina

DOENÇA	SINTOMAS	CLÍNICA	DIAG. DIFERENCIAL
Leucoplasia	Geralmente assintomática	Homogénea Branca uniforme, plana e fina, superfície lisa que pode exibir algumas fendas suaves. Não desaparece ao ser raspada	Nevus branco esponjoso, Queratose friccional, Queimadura química, Infecção crónica por candida, Leucoedema, Grânulos de Fordyce, Enxertos, Estomatite nicotínica e Leucoplasia pilosa.
		Não homogénea Nodular, polipoide, com protuberâncias arredondadas ou excrescências	
		Verrucosa A superfície é elevada, enrugada ou ondulada	Lesões pelo HPV como verrugas e condilomas
Leucoeritroplasia	Por vezes desconforto	Mista branca e vermelha, mas mantendo a predominância branca. Margens podem ser irregulares.	Lingua geográfica. LPO. Lesões liquenoides
Eritroplasia	Desconforto, sensibilidade ao toque e com alguns alimentos	Uma mancha vermelha localizada com margens bem definidas. Superfície com algum brilho	Candidíase eritematosa, Estomatite associada às próteses, Eritema migrans, doenças inflamatórias ou infecciosas erosivas, gengivite descamativa, LE discoide, LPO erosivo, Penfigoide, Pênfigo, neoplasias vasculares.
Leucoplasia multifocal proliferativa	Algum desconforto	Placas espessas brancas em mais do que dois locais. Frequente nas gengivas, processo alveolar e palato. Padrão verrucoso. Lesões progridem e coalescem. Recorrência em locais onde foi excisada.	LPO
LPO (Ver capítulo dedicado)	Sintomático nas formas erosivas e ulcerativas	Reticular, em placa, papular, atrófico, erosivo, ulcerativo, bolhoso	Lesões liquenoides, Penfigoide, EUC, DECH, LES, Leucoplasia proliferativa multifocal.

Fibrose oral submucosa	Sensação de ardor com alimentos picantes. Mais tarde, limitação da abertura da boca	Descoloração da mucosa, perda marcada das papilas linguais, mucosa com aspecto de couro, bandas fibrosas, limitação da mobilidade da língua	Esclerodermia
Lesões liquenoides (Ver capítulo dedicado)	Desconforto em áreas vermelhas ou atróficas	Reticular, papular, por vezes em placa, vermelho e erosivo. Assimétrico.	LPO
DECH (Ver capítulo dedicado)	Desconforto em áreas vermelhas ou atróficas	História de TMO	LPO Lesões liquenoides

Tabela 54 – Resumo das características de algumas das doenças potencialmente maligna.

Diagnóstico do cancro oral

Os sinais clínicos mais comuns em fases precoces, são:

- Úlcera persistente e dor (Figura 74)
- Modificações localizadas do aspecto da mucosa oral (Figura 75)
- Modificações localizadas da consistência da mucosa oral
- Lesões brancas ou vermelhas ou ambas na mucosa oral (Figura 76)
- Placa elevada na mucosa oral
- Nodulo persistente ou aumento de volume da mucosa oral (Figura 77)
- Sangramento localizado na mucosa oral



Figura 74 - úlcera persistente da língua. CPC



Figura 75 - Alteração do aspecto e arquitetura da mucosa lingual. CP



Figura 76 - Leucoeritroplasia da língua. CPC



Figura 77 - Nodulo da mucosa jugal. CPC

Resumindo, qualquer lesão que persista por mais de 2 semanas após remover o aparente factor causal, deve ser biopsada.

O exame anatomopatológico é o “gold standard” para o diagnóstico do cancro oral.

Neoplasias das Glândulas salivares Minor

Há cerca de 450 a 750 glândulas salivares minor distribuídas pela cavidade oral.

Cerca de metade dos tumores destas glândulas são malignos. Representam 2-4 % dos tumores malignos da cabeça e pescoço e 15% a 20% de todos os tumores das glândulas salivares [144].

Os sinais e sintomas dependem da localização do tumor. Geralmente causam uma tumefacção indolor, com a mucosa sobrejacente aderente e uma úlcera surge posteriormente. Com a doença avançada desenvolvem-se adenopatias cervicais.

O Palato é a localização mais frequente dos tumores benignos e malignos das glândulas salivares e metade deles são malignos. O Carcinoma Adenoide Quístico é o tumor mais frequente. O carcinoma mucoepidermóide é 2^a mais comum e o mais frequente nas crianças (Figura 78). O adenocarcinoma polimorfo ocorre principalmente na transição do palato duro para o mole.



Figura 78 - Carcinoma mucoepidermóide

A dor, quando surge, pode significar invasão perineural e é um sinal de malignidade até prova em contrário. A presença de ulceração e invasão óssea também são sinais de malignidade. Os tumores benignos como o Adenoma pleomórfico não invadem o osso.

Deve ser evitada a biopsia excisional mesmo em lesões pequenas e bem circunscritas, uma vez que 50% serão malignas e é fundamental programar correctamente a cirurgia curativa. O carcinoma adenoide quístico tem propensão para o neurotropismo e para o crescimento ao longo do periosteio. As margens terão de ser de 2 a 3 cm com recessão nervosa alargada. No palato, o grande palatino ou o nasopalatino devem ser excisados o mais proximalmente possível. Mesmo assim, cerca de 30% das excisões de carcinomas adenoide quísticos terão margens positivas. A sobrevivência média aos 5 anos, é de 80% para os tumores das glândulas salivares minor no palato.

Na mucosa jugal, o carcinoma mucoepidermóide é o mais frequente, seguido pelo Adenocarcinoma polimórfico. Apesar de em certos casos seleccionados com convicção diagnóstica não maligna, ser possível efectuar a biopsia excisional, também aqui é recomendada a biopsia incisional para diagnóstico definitivo. A excisão deve ir até à próxima barreira anatómica e margens de 1 cm.

São raros **no triângulo retromolar** sendo o carcinoma mucoepidermóide o mais comum nesta localização. Um mucocelo nesta localização deve ser considerado um carcinoma mucoepidermóide até prova em contrário. Pode haver necessidade de mandibulectomia marginal ou segmentar depois da avaliação da invasão óssea.

Nos lábios, os tumores benignos ocorrem principalmente no lábio superior (90%) e os malignos no inferior (93%). O Mucoepidermóide é o mais frequente no lábio inferior e o Adenocarcinoma polimórfico no superior. O crescimento rápido, a aderência aos tecidos subjacentes, a ulceração, a dor e as parestesias, apontam para doença maligna. Lesões no lábio superior sem estas características podem ser excisadas sem margens como primeira linha de tratamento. Já no lábio inferior pode ser mais sensato a biopsia incisional e avaliar a invasão possível do nervo mentoniano e da mandíbula.

Metástases na cavidade oral e maxilares

Cerca de 1% dos tumores na cavidade oral são metástases de neoplasias à distância [145].

Podem afectar os tecidos moles ou os maxilares, ocorrem mais entre a 5ª e 7ª década e preferencialmente nos homens. No homem, os tumores primários mais frequentes são: pulmão, rim, fígado e próstata, nas mulheres, a mama, órgãos genitais, rim e colorretal.

Tecidos moles

Nos tecidos moles os locais mais atingidos são a gengiva (57%), língua (27%), amígdala (8%), palato (4%), lábio (3%) e mucosa jugal (1%) e pavimento (<1%).

As características clínicas dependem da localização. A mais comum é o aumento de volume ou uma massa exofítica ulcerada (Figura 79)

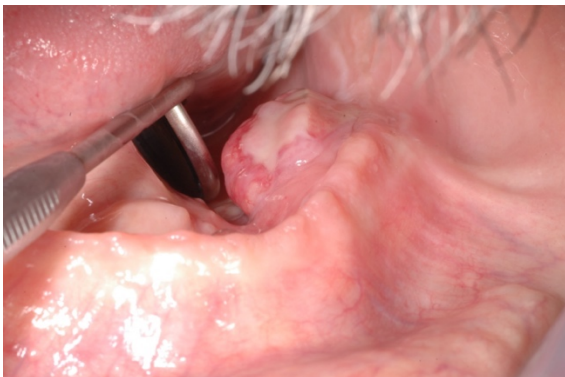


Figura 79 - Metástase de adenocarcinoma do pulmão.

Na gengiva, assemelha-se a uma hiperplasia ou uma lesão reactiva como granuloma piogénico, granuloma periférico de células gigantes e epúlide fibrosa, e é mais comum na maxila. A dor e as parestesias são também sintomas frequentes, assim como mobilidade dentária, a não cicatrização alveolar pós exodontia, extrusão de uma massa pelo alvéolo pós exodontia, e queixas na ATM. Com a evolução da doença podem surgir o trismus, sangramento, sobreinfecções, disfagia, dificuldades na mastigação e assimetrias faciais.

Ossos dos maxilares

No entanto, mais comuns que o envolvimento dos tecidos moles (25-35%), é o atingimento dos ossos dos maxilares (65-75%). Nestes, o envolvimento da mandíbula é mais comum (80%), especialmente na área dos molares e pré-molares e mais raramente no côndilo. Os primeiros sintomas são o aumento de volume, a dor e as parestesias. Cerca de 30% dos doentes referem as parestesias como primeiro sintoma, de modo que a parestesia do nervo mentoniano, “numb chin síndrome”, deve levantar a suspeição de malignidade.

O exame radiográfico levanta a suspeição de malignidade ao mostrar áreas radio transparentes mal definidas, por vezes simulando uma osteomielite ou até fracturas patológicas. Alterações escleróticas apenas em 10% dos casos, quase todos no cancro da próstata, mas também na mama e tireoide. Cerca de 50% das metástases do cancro da próstata mostram uma mistura de áreas radiopacas e radio transparentes [146].

Diagnóstico

A história de doença maligna prévia auxilia no diagnóstico, mas em 20-35% dos casos, a metástase na cavidade oral é o primeiro sinal de doença maligna oculta, relevando a importância de um diagnóstico precoce.

O tempo médio entre o diagnóstico do tumor primário e a metástase oral é de 40 meses, mas há casos com 10 anos de intervalo.

Nos casos de tumor oculto primário é necessário desenvolver uma série de investigações para conseguir fazer o diagnóstico:

1. Investigação geral

Extenso e completo exame físico

Análises hematológicas e bioquímicas básicas

TC do torax, abdómen e pélvis

Pesquisa de Alfa-feto-proteína e beta-HCG em ambos os sexos

Antigeno específico da próstata

Mamografia na mulher

2. Investigação orientada

Ressonância da mama nas mulheres

PET

Endoscopias orientadas por sintomas

3. Exame histopatológico e imunohistoquímico

O exame anátomo-patológico é essencial e muitas vezes apenas a imunohistoquímica dá a resposta (Figura 80)

Origin	CK7/CK20	Additional markers
Breast	7+/20-	ER/PR, GCDPF-15, Mammaglobin
FGO	7+/20-	PAX8, WT-1
Prostate	7-/20-	PSA, PSAP ^a , Prostein, PSMA, NKX3.1, AMACR, Cam 5.2+/CK903-
Lung	7+/20-	TTF-1 (adenocarcinoma), Naspin A, Surfactant
Thyroid (papillary and follicular)	7+/20-	TTF-1, Thyroglobulin, PAX8
Thyroid medullary	7+/20-	TTF-1, Calcitonin
Kidney	7-/20-	EMA, PAX2, PAX8, CAIX, RCC, CD10, Vimentin
Bladder	7+/20-	P63, Thrombomodulin (not specific), Uroplakin, GATA3
Colorectal	7-/20+	CEA, CDX2, Villin, SATB2 [93]
Liver	7-/20-	Hep-Par1, canalicular CD10, Bile duct specific CEA, α FP,
Adrenal	7-/20-	Inhibin, MelanA, negative AE1
Squamous cell carcinoma	7 ^b -/20-	P63, CK 5-6

Figura 80 - Marcadores imunohistoquímicos usados no diagnóstico da maioria das neoplasias que metastizam para a cavidade oral e maxilares.

O prognóstico é mau. A taxa de sobrevivência depois do diagnóstico da metástase é apenas de 7 meses.

Sarcoma de Kaposi

É uma lesão angioproliferativa multifocal, rara, formada por células endoteliais sanguíneas ou linfáticas. A etiologia está associada à infecção pelo Herpes vírus-8.

É classificado epidemiologicamente em 4 grupos:

- Tipo Clássico, que surge em indivíduos de meia idade ou mais velhos
- Tipo Endémico, em países subsaarianos
- Tipo Epidémico, quando associado ao HIV
- Tipo Iatrogénico, quando relacionado com a imunossupressão pós transplantes ou outras patologias.

O Sarcoma é considerado um cancro definidor de SIDA, tal como o linfoma não Hodgkin e carcinoma pavimento celular (colo do útero).

Pode surgir na pele, mucosa oral, tracto GI, gânglios linfáticos e pulmão [147].

Na cavidade oral pode apresentar uma grande variedade morfológica, desde simples pontos hemorrágicos, áreas vermelhas ou purpúreas, ulceração, placas, nódulos, aumentos de volume dolorosos, com ou sem necrose, ou a apresentação mais clássica com lesões elevadas de cor purpura ou castanha clara e de consistência mole (Figura 81). Após a introdução nos finais da década de 90 da medicação antirretroviral, a incidência do Sarcoma de Kaposi Epidémico caiu substancialmente. O seu desenvolvimento está muito associado à carga viral do HIV, nível de CD4⁺ e razão CD4⁺/CD8⁺ [148].



Figura 81 - Sarcoma de Kaposi

Histopatologia

Agrupamentos fasciculares de células fusiformes pleomórficas com extravasamento de eritrócitos.

Imunohistoquímica positiva para CD34, D2-40 e HHV-8 por hibridização in situ.

Diagnóstico

É raro como primeira manifestação de SIDA. Ocorre mais frequentemente depois de alguns anos da infecção por HIV.

Surge mais em homens jovens do que em indivíduos de idade avançada.

Podem coexistir outros sinais de imunodeficiência como Candidíase, reactivações pelo HSV, Pneumonias e Tuberculose.

C. 7. Úlceras associadas a doenças sistémicas

1. Doenças Hematológicas

Linfomas

Os linfomas são um grupo heterogéneo de neoplasias que se originam nos órgãos linfoides (medula óssea e timo) ou nos tecidos linfoides periféricos (gânglios linfáticos, baço). São classificados em Linfomas Hodgkin, que se apresentam como uma doença nodal, e linfomas não-Hodgkin que se apresentam como uma doença extra nodal em mais de 40% dos casos. Apesar da região da cabeça e pescoço ser a segunda mais afectada por doença extranodal não-Hodgkin, representam apenas 5% das doenças malignas que afectam a cavidade oral. A grande maioria dos LNH da cabeça e pescoço são derivados das células B e o linfoma difuso de grandes células B é o mais frequente (30-35% dos casos) e representa mais de 50% dos linfomas orais.

Os linfomas de Hodgkin afectam a cavidade oral muito raramente, pelo que iremos falar apenas sobre os Linfomas não-Hodgkin (LNH).

Afectam adultos, com 75% dos diagnósticos depois dos 55 anos.

Apresentação clínica

- Envolvimento nodal – consiste num aumento gradual e lento de um gânglio que gradualmente se torna numa massa aderente aos tecidos subjacentes.
- Envolvimento extranodal – Manifesta-se como um aumento de volume difuso submucoso, indolor, com ou sem ulceração na superfície. O Palato é a localização oral mais frequente. Centralmente podem revelar-se como uma área radio translúcida mal definida, podendo envolver o periodonto. Dor e parestesia podem acompanhar estas lesões com envolvimento ósseo.

A Histopatologia é variável com o subtipo, mas geralmente apresenta uma infiltração de células “linfocitos-like” em toalha, mostrando vários graus de diferenciação com padrões foliculares, nodulares ou difusos. Linfoma difuso de grandes Células B é o subtipo mais comum na cavidade oral.

A imunohistoquímica e a citogenética são necessárias para definir o subtipo do linfoma.

Granulomatose Linfomatóide

É uma neoplasia rara, agressiva, angiocêntrica e angiodestrutiva de células B, com um grande número de pequenas células T reactivas, que envolve localizações extranodais e principalmente os pulmões. O seu desenvolvimento está associado ao EBV.

O EBV está associado a doenças linfoproliferativas, Carcinoma nasofaríngeo, Linfomas Hodgkin, Linfoma nasal de células NK/T e carcinoma gástrico, bem como a ulcerações orais em imunocomprometidos (EBV-MCU – Ver capítulo dedicado)

A sua ocorrência na cavidade oral é muito rara e geralmente representa já uma disseminação da doença pulmonar, mas pode ocasionalmente levar ao diagnóstico inicial. O termo granulomatose refere-se à necrose central da agregação linfóide e não a uma inflamação granulomatosa.

Ocorre preferencialmente em homens (2:1) entre a 4ª e 6ª década. O Palato e a gengiva são as localizações mais frequentes e as ulcerações podem ser múltiplas.

Como o pulmão está quase sempre envolvido vamos ter sintomas como tosse, dispneia, dor torácica, febre, mal-estar, perda de peso e fadiga.

Os indivíduos com desregulação do sistema imunitário estão em maior risco (Doenças autoimunes, HIV).

Histopatologia

Infiltração angiocêntrica e angiodestrutiva, predominantemente de células T nas paredes vasculares e associada com necrose. Células B CD20+ são positivas para o EBV.

Diagnóstico

Nos casos de ulcerações refratárias aos tratamentos, em indivíduos imunocomprometidos, um Rx torax ou TC torácica pode auxiliar no diagnóstico.

Mieloma Múltiplo

Tem uma estimada incidência de 6,5 por 100.000 habitantes por ano. A maior parte dos diagnósticos são feitos depois dos 65 anos de idade. Predominância de homens.

O mieloma múltiplo é responsável por 1% de todas as mortes por cancro nos países ocidentais e é a segunda doença onco-hematológica depois dos linfomas.

É uma doença causada pela proliferação de um linfócito B clonal produtor de imunoglobulinas anómalas. Possui como característica o envolvimento do esqueleto em diversos lugares, podendo propagar-se também para os gânglios linfáticos e localizações extranodais, como a pele. A MIP1α e o ativador do receptor do ligante NF-κB (RANKL) são citocinas produzidas pelos plasmócitos neoplásicos, capazes de ativar os osteoclastos, induzindo então a destruição óssea.

Diagnóstico

As manifestações clínicas surgem em consequência da infiltração dos órgãos, principalmente os ossos, pelos plasmócitos neoplásicos, da produção de imunoglobulinas em excesso e da supressão da imunidade humoral normal. Como consequência, observa-se anemia grave, lesão óssea, insuficiência renal e infecção recorrente.

Dois dos três critérios a seguir devem estar presentes para fazer o diagnóstico de MM:

- lesões ósseas;
- presença sérica ou urinária de imunoglobulina monoclonal (proteína M);
- excesso de plasmócitos na medula (geralmente acima de 10%).

Os sintomas apresentados pelos pacientes incluem: dor óssea, fraturas ou infecções ósseas, hipercalcemia, insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, síndrome da hiperviscosidade sanguínea e anemia mieloftisica. Entretanto, alguns pacientes podem ser assintomáticos e a doença é descoberta por acaso, por exames laboratoriais e radiográficos de rotina. As manifestações orais estão descritas na Tabela 55.

O diagnóstico por imagem pode ser realizado por meio de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Geralmente, as radiografias são o exame de imagem inicial no estudo do MM, positivas em aproximadamente 75% dos pacientes. Histologicamente o MM mostra uma infiltração em toalha de plasmócitos com uma diferenciação muito variável. A Imunohistoquímica evidencia Plasmócitos CD138 e CD38 e cadeias leves monoclonais K e lambda. Depósitos de amiloide também podem estar presentes.

Clínica do MM	
Sinais e sintomas	Manifestações orais
Lesões líticas ósseas com dor. Anemia normocítica normocromica causando fadiga e palidez. Trombocitopenia. Infecção devido à leucopenia e hipoglobulinemia. Hipercalcemia. Doença renal. Neuropatia periférica Proteinúria de Bence-Jones. Proteína M no soro ou urina.	Áreas radiotransparentes na mandíbula múltiplas e bem definidas. Depósitos amiloides que se apresentam como massas com ou sem ulcerações (Figura 82) Hemorragia gengival e/ou petéquias por trombocitopenia. Sinais relacionados com anemia e leucopenia. Dor. Parestesias.

Tabela 55. Clínica do MM



Figura 82 - Depósitos amiloides na língua em doente com MM. A hipertrofia da língua aumenta a probabilidade de úlceras traumáticas.

Leucemias

São um grupo de doenças malignas hematológicas derivadas das células precursoras hematopoiéticas. Podem ser linfóides ou mielóides e agudas ou crônicas.

Incidência de 13,5 casos por 100.000 habitantes, com 437.033 novos casos mundialmente com 30.906 mortes em 2019.

As manifestações orais são 3 vezes mais frequentes na leucemia aguda do que na crônica e mais frequentes nas mielóides.

Apresentação clínica

Os sinais e sintomas são o resultado da infiltração maligna da medula que resulta em pancitopenia. Por vezes são assintomáticas e diagnosticadas em análises de rotina por anemia, trombocitopenia e leucocitose.

Manifestações gerais:

- Palidez, fraqueza, fadiga
- Febre e infecções
- Equimoses, epistaxis, hemorragia gengival espontânea, petéquias
- Organomegalias e linfadenopatias

Manifestações orais nos tecidos moles (são as mais frequentes):

- Aumento de volume das gengivas pela infiltração de células linfóides [149].
- Úlceras neutropénicas e erosões
- Hemorragia gengival, petéquias e equimoses
- Alteração da coloração da mucosa com palidez e/ou coloração azulada.
- Infecções oportunistas como candidíase.
- O Pênfigo paraneoplásico pode estar presente.

Manifestações orais nas estruturas ósseas (menos frequentes):

- Mobilidade dentária
- Radiograficamente, expansão da cortical, áreas osteolíticas e perda óssea vertical.

Diagnóstico

As lesões orais podem ser as primeiras manifestações da doença, particularmente na leucemia mieloide aguda. As localizações mais frequentes são a gengiva, mucosa alveolar e jugal e palato [150].

O hemograma e as características clínicas referidas permitem um diagnóstico de suspeição e o doente deve ser referenciado rapidamente ao Hematologista. O diagnóstico precoce aumenta a taxa de sobrevivência.

O diagnóstico definitivo exige testes complementares como citometria de fluxo, cariotipagem e biopsia da medula óssea. A biopsia oral não é habitualmente necessária para o diagnóstico.

A síndrome de diferenciação (SD) é uma complicação cardiorrespiratória grave, potencialmente fatal que ocorre em cerca de 20-25% dos doentes com Leucemia promielocítica aguda tratados com Acido trans-retinoico (ATRA) e Trióxido de Arsénico (ATO) [151]. Resulta de uma resposta inflamatória excessiva decorrente da produção de citocinas e expressão de moléculas de adesão pelas células leucémicas em processo de diferenciação, com conseqüente infiltração de órgãos e extravasamento capilar que atinge principalmente os pulmões. Manifesta-se habitualmente entre os dias 5 e 20 após o início do tratamento e caracteriza-se por febre inexplicável, aumento do peso, derrames pleurais ou pericárdicos, hipotensão e dificuldades respiratórias. Pode manifestar-se com ulcerações orais. Estas são habitualmente dolorosas, múltiplas, circulares ou ovais, com 3 a 4 mm de diâmetro, com base amarelo acinzentado e halo eritematoso, especialmente no palato duro. Podem coalescer e formar ulcerações irregulares.

Faz diagnóstico diferencial com reactivações de infecções virais (pode ser necessário o esfregaço de Tzanck e serologias virais para exclusão) mas a história clínica da doença e a relação temporal com a terapêutica permite o diagnóstico. O Rx de Torax mostra infiltração bilateral e derrame pleural.

Neutropenia

Considera-se neutropenia quando os neutrófilos circulantes caem abaixo dos 500/mm³. Pode ser causada por uma grande variedade de patologias que resultem em diminuição da produção, ou aumento da destruição. Tabela 56

Causas de Neutropenia	
Etiologia	Doença
Produção inadequada ou ineficaz	<ul style="list-style-type: none">- Anemia aplástica- Síndromes Mielodisplásicas e neoplasias hematológicas- Doenças ocupando espaço na medula como Osteopetrose- Deficiências nutricionais como Vitamina B12 e folatos- Doenças congénitas ou hereditárias, como a neutropenia cíclica e anemia de Fanconi- Toxicidade medicamentosa como na QT, certos AINE's, analgésicos e antibióticos, anticonvulsivantes e anti-psicóticos- Toxinas como benzeno e arsénico- RT
Destruição acelerada dos neutrófilos circulantes	<ul style="list-style-type: none">- Infecções como Hepatite A, Hepatite B, HIV, Tuberculose, Rubéola, Varicela- Granulomatose de Weneger- Doenças autoimunes como LES- Drogas como Antibióticos e Diuréticos- Hemodiálise- Sequestração esplénica- Idiopática

Tabela 56. Causas de Neutropenia

As úlceras não têm características específicas, mas tendencialmente são únicas, grandes, profundas e dolorosas.

O diagnóstico depende das análises serológicas que confirmam a neutropenia e a investigação clínica deve basear-se na procura de alguma das causas acima referidas [152].

A referenciação do doente à hematologia é recomendada.

Histiocitose de células de Langerhans

Doença rara caracterizada pela proliferação anormal de células mieloides imaturas, células de Langerhans, na pele, osso, gânglios linfáticos e outros órgãos. Ocorre nas crianças com uma incidência de 8,9 por milhão e nos adultos com uma incidência de 1-2 casos por milhão.

Clinicamente é muito variável, desde uma lesão óssea autolimitada, até uma forma disseminada agressiva fatal.

A HCL envolve a cabeça e pescoço com frequência, e em particular os ossos do crânio e os maxilares, onde pode ser a apresentação inicial. Gengiva e o Palato duro são as localizações orais mais comuns. As manifestações orais compreendem gengivorragias, ulcerações, mobilidade dentária e dor (o sintoma mais comum).

Hiperplasia gengival séssil, de consistência mole, avermelhada e com ulcerações cobertas com pseudomembrana, recessão gengival com bolsas periodontais, sangramento fácil e halitose são achados comuns.

Radiograficamente confirma-se a perda de osso alveolar, causando mobilidade e perda de dentes.

Histologicamente há uma infiltração por células de Langerhans, eosinófilos e linfócitos e células gigantes. A imunohistoquímica é muito característica com positividade para o CD1a e proteína S100 e CD207. Na microscopia eletrônica são observados grânulos citoplasmáticos de Birbeck.

Envolve frequentemente os ossos e a pele, seguido da medula, gânglios linfáticos, fígado, timo e hipófise. Clinicamente pode apresentar uma massa nos tecidos moles, dor óssea, rash cutâneo, febre e linfadenopatias.

Na cavidade oral faz diagnóstico diferencial com doença periodontal, doença malignas e granulomatoses. O diagnóstico precoce evita a progressão da doença e é fundamental para um melhor prognóstico.

Anemia ferropénica

É a anemia mais comum e mais frequente nas mulheres do que nos homens.

Os doentes apresentam característicos sintomas como fadiga, fraqueza, palidez, palpitações, cansaço e sensação de falta de ar. Os exames analíticos mostram alterações em certos parâmetros hematológicos. Tabela 57.

Valores hematológicos diminuídos	Valores hematológicos aumentados
Hemoglobina	RDW (amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos)
Contagem de eritrócitos	Capacidade transporte total ferro
VCM (volume corpuscular médio)	
HCM (hemoglobina corpuscular média)	
CHCM (concentração da hemoglobina corpuscular média)	
Ferro	
Vitamina B12	

Tabela 57 - Valores hematológicos nas anemias ferropénicas.

As manifestações orais mais comuns [153], por ordem decrescente de frequência, são:

- Sensação de ardor
- Varicosidades linguais
- Xerostomia
- Líquen plano oral
- Glossite atrófica
- Ulcerações aftosas recorrentes
- Dormência/Parestesias
- Disgueusia

2. Artrite Reumatoide

O Metotrexato é uma droga imunossupressora de 1ª linha no controlo da AR. Está associado a ulcerações orais que podem ser muito variáveis na apresentação. Mais de 36% dos doentes referem história de úlceras orais. Podem apresentar-se como úlceras profundas e irregulares, como ulcerações semelhantes a aftas, como uma mucosite difusa e como reação liquenoide, por ordem de frequência.

As formas localizadas são mais frequentes que as generalizadas.

Parece ser dose dependente, com mais histórias de úlceras nos doentes que fazem doses mais altas e com um período maior de administração da droga [154].

Apresentações dispersas e generalizadas na cavidade oral são mais frequentes com doses altas e maior duração do tratamento.

Além dos doentes com história de ulcerações, 16% dos doentes referem uma sensação de ardor na cavidade oral por atrofia da mucosa.

Os seus efeitos adversos estão geralmente ligados ao seu efeito antagonista sobre o metabolismo do ácido fólico, necessário em muitas funções vitais do organismo, como a divisão celular e crescimento. Os efeitos adversos são alterações gastrointestinais, pancitopenia e outras alterações hematológicas e toxicidade hepática.

O ácido fólico está recomendado em todos os pacientes a fazer metotrexato.

No entanto, a Artrite reumatoide pode, per si, provocar ulcerações orais. Especialmente em doentes com doença severa ou mal controlada em que os níveis séricos de amiloide A estão elevados.

A amiloidose AA ou secundária leva a depósitos localizados de Amiloide. Esta forma pode ocorrer em várias condições infecciosas, inflamatórias e doenças malignas e é causada pela agregação de isoformas do reagente de fase aguda amiloide sérico A. Na cavidade oral estão descritos casos no palato mole, trígono e língua, que podem complicar com ulceração (Figura 83).



Figura 83 - Amiloidose secundária na língua com ulcerações

A Histopatologia mostra a deposição de amiloide AA na base da úlcera.

3. Reacção de enxerto contra hospedeiro (DECH) ou (GVHD)

A DECH é uma complicação grave dos transplantes alogénicos de medula óssea. Trata-se de um fenómeno imunológico adverso onde os linfócitos do dador interagem com os antígenos do receptor, promovendo a inflamação. A incidência atinge os 35-50% dos doentes submetidos a transplante e com uma mortalidade de 15%.

Desde 2005 que os doentes são classificados com base nas características clínicas e não por critério temporal, em aguda e crónica.

DECH aguda

Os pacientes com DECH aguda são subclassificados com base no tempo de apresentação e nas características presentes:

- DECH aguda clássico – (aGVHD) Casos apresentados dentro de 100 dias após o transplante de células hematopoiéticas (TCH) e exibem características de GVHD agudo. As características diagnósticas e distintivas da GVHD crónica estão ausentes.
- DECH aguda persistente, recorrente ou “de novo” – Casos tardios apresentados mais de 100 dias após o TCH com características de DECH aguda. As características diagnósticas e distintivas da GVHD crónica estão ausentes [155].

DECH crónica – (cGVHD) Os casos podem apresentar-se a qualquer momento após o HCT. Características diagnósticas e distintivas da DECH crónica estão presentes. Não há características de GVHD agudo. Metade dos doentes com DECH aguda desenvolverão a forma crónica (cGVHD).

Síndrome de sobreposição (“Overlap Síndrome”) – Os casos podem apresentar-se a qualquer momento após o TCH e têm características simultâneas de DECH crónica e DECH aguda.

O envolvimento da cavidade oral no DECH aguda é muito menos frequente que a mucosite associada ao regime de condicionamento pré transplante e do que no DECH crónico. Num estudo retrospectivo de 2600 doentes, apenas 21 desenvolveram DECH aguda oral, e o tempo médio entre o transplante e o diagnóstico foi de 35 dias (entre 11-159 dias).

Apesar de rara, é clinicamente severa e deve ser distinguida de outras condições como a reactivação do HSV.

Os critérios diagnósticos do DECH aguda oral são [156]:

- Eritema, atrofia e ulcerações pseudomembranosas inespecíficas, muito dolorosas que afectam a mucosa queratinizada e não queratinizada, embora a mucosa não queratinizada seja a mais afectada como a língua e a mucosa labial, incluindo o vermelho do lábio. O Palato duro e o palato mole também podem ser atingidos, mas o envolvimento da gengiva é raro.
- Associação com as características clássicas sistémicas do DECH aguda no fígado, pele e trato gastrointestinal, como um rash maculopapular, prurido, dor abdominal e diarreia, e aumento dos níveis de bilirrubina.
- Resolução completa da mucosite relacionada com o condicionamento pré transplante antes do início das lesões do DECH aguda
- Culturas negativas para o HSV e profilaxia a decorrer com aciclovir
- Contexto de enxerto com dois dias consecutivos com contagem de neutrófilos > 500

A xerostomia pode ocorrer, mas é rara. As lesões liquenoides, que são características do DECH crónico, podem estar presentes nas variantes persistentes em que pode ocorrer um “overlap” entre as duas formas.

A doença de enxerto contra hospedeiro, na sua forma crónica, constitui uma complicação frequente após transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas, ocorrendo em 30 a 70% dos doentes. Trata-se de uma reacção do novo sistema imunitário aos antígenos do hospedeiro, devido a diferenças minor na histocompatibilidade dos antígenos entre o dador e o receptor, herdados independentemente dos genes HLA.

As manifestações clínicas ocorrem geralmente durante o primeiro ano pós transplante, podendo, no entanto, manifestar-se vários anos após este procedimento.

A cavidade oral é afectada em 45 a 83% dos casos da doença e geralmente a primeira área a ser envolvida pela doença.

Na última revisão de 2014 o grupo de trabalho para diagnóstico e estadiamento do National Institutes of Health (NIH), definiu um conjunto de sinais e sintomas presentes na DECH crónica, nomeadamente, diagnósticos, distintivos e comuns (Tabela 58).

As lesões tipo líquen plano são diagnósticas desta doença, enquanto a presença de xerostomia, mucocelos, atrofia da mucosa, úlceras e pseudomembranas são consideradas distintivas (Figura 65). Estas últimas são frequentes na DECH crónica, mas não fazem *per si* o diagnóstico [157].

Como sinais e sintomas comuns identificaram a gengivite, mucosite, eritema e dor.

Foi igualmente definido um índice de severidade global da doença baseado no somatório

de scores da avaliação individual de cada órgão, incluindo a cavidade oral:

- Sem sintomas
- Sintomas ligeiros – Sinais da doença, mas sem limitações alimentares
- Sintomas moderados – Sinais da doença com limitação parcial da via oral
- Sintomas severos - Sinais da doença com grandes limitações da alimentação

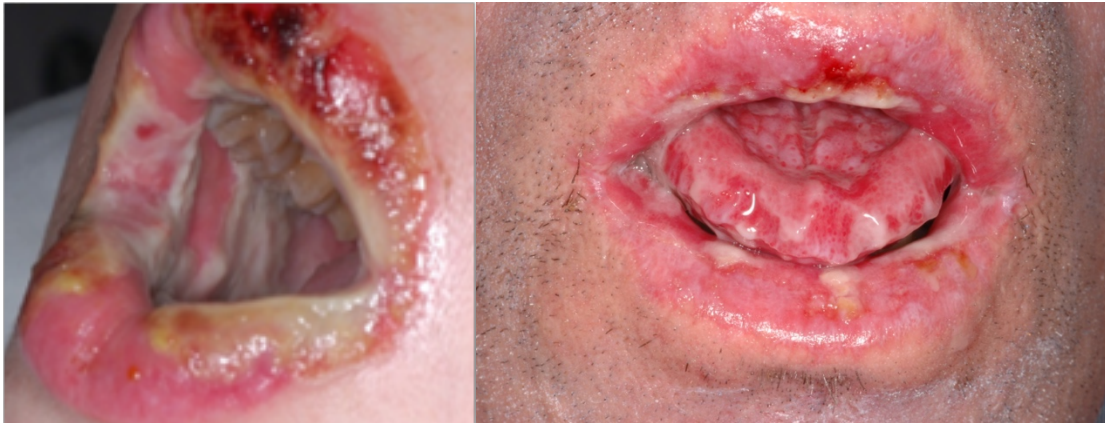


Figura 84 - Extensas ulcerações com pseudomembrana no DECH aguda

O criterioso exame da cavidade oral é essencial para o diagnóstico e gradação da severidade da doença (figura 66). O conhecimento da percentagem de área corporal de cada estrutura presente na cavidade oral é fundamental para a correta aplicação dos critérios de avaliação clínica propostos pelo NHI. No seu conjunto, os lábios, as mucosas labiais e mucosa jugais representam 40% da área da cavidade oral. A língua representa 40% e o conjunto de palato duro e mole representam 20%. Os critérios do NIH permitem uma avaliação padronizada da cavidade oral, permitindo seguir a evolução da doença e comparar dados confiáveis entre doentes, ensaios clínicos e instituições.

CHRONIC GVHD ACTIVITY ASSESSMENT- CLINICIAN												
Health Care Provider Global Ratings:	Where would you rate the severity of this patient's chronic GVHD symptoms on the following scale, where 0 is cGVHD symptoms that are not at all severe and 10 is the most severe cGVHD symptoms possible:								Over the <<time>> would you say that this patient's cGVHD is			
0=none 1=mild 2=moderate 3=severe	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	+3= Very much better +2= Moderately better +1= A little better 0= About the same -1= A little worse -2= Moderately worse -3= Very much worse
	cGVHD symptoms not at all severe				Most severe cGVHD symptoms possible							
Mouth	Erythema	None	0	Mild erythema or moderate erythema (<25%)	1	Moderate (≥25%) or Severe erythema (<25%)	2	Severe erythema (≥25%)	3			
	Lichenoid	None	0	Lichen-like changes (<25%)	1	Lichen-like changes (25-50%)	2	Lichen-like changes (>50%)	3			
	Ulcers	None	0			Ulcers involving (≤20%)	3	Severe ulcerations (>20%)	6			
Total score for all mucosal changes												

Figura 85 - Critérios de avaliação clínica das manifestações do DECH na cavidade oral segundo o consenso 2014

Identificam-se 3 principais padrões de apresentação clínica da doença que podem coexistir:

- Alterações da mucosa oral com o padrão liquenoide típico, (Figura 86)
- Disfunção das glândulas salivares por destruição dos ácinos e fibrose periductal levando a xerostomia (40-70% dos doentes)
- Fibrose esclerótica perioral tipo esclerodermia com trismus, alterações da mobilidade da língua, disfagia e defeitos periodontais.



Figura 86 - Lesões liquenoides do DECH (Esquerda) e áreas erosivas numa língua despapilada noutra doente com DECH (Direita)

Estas alterações conduzem a dificuldades alimentares com má nutrição e infecções orais, limitando a qualidade de vida do dente. A dor é um sintoma comum e de origem multifactorial.

Para além da confirmação da suspeição clínica, a biópsia da mucosa oral assume um papel primordial no diagnóstico diferencial com lesões potencialmente malignas e carcinomas. A biópsia labial contendo pelo menos 10 glândulas salivares menor, apresenta:

- Alterações da arquitectura com degeneração dos ácinos
- Fibrose aumentada
- Infiltração linfoplasmática das glândulas e ductos
- Ductos intralobulares dilatados com formas irregulares e apoptose das células ductais.

DECH aguda	DECH crónica	
Eritema	Diagnósticas	Lesões liquenoides
Atrofia	Distintivas	Xerostomia,
Úlceras		Atrofia da mucosa
Pseudomembrana		Mucocelos
Dor		Úlceras
		Pseudomembrana
		Trismus
	Comuns	Gengivite
		Eritema
		Mucosite
		Dor

Tabela 58 – Características clínicas da DECH

Psoríase

Apesar da psoríase ser uma doença comum, as manifestações orais são raras. A justificação pode ser que uma glicoproteína de superfície, a corneodesmosina, que se pensa ter um papel na patologia da doença, está presente na pele, mas não na mucosa oral. As manifestações orais, quando presentes, são síncronas e têm um curso clínico paralelo com a doença cutânea e têm características histológicas semelhantes.

Manifestações orais e periorais

A queilite psoriática pode preceder a doença cutânea, mas geralmente é síncrona [158]. Apresenta-se como um eritema, fissuras, descamação que se inicia nas comissuras e progride medialmente em ambos os lábios. Ocasionalmente exsudação e sangramento com desconforto e prurido. Pode surgir em locais de trauma, o que dificulta o diagnóstico. Na cavidade oral encontramos um eritema intenso e difuso com lesões anelares circinadas brancas ou acinzentadas bem marcadas, (“erythema circinata migrans”) bem como lesões

ulcerativas, vesiculares, pustulares e em placas endurecidas. A mucosa jugal é frequentemente atingida, seguido do palato e gengiva.

São transitórias, migratórias, variáveis durante o dia, e acompanham os períodos de agravamento e de remissão da doença cutânea.

Há uma maior prevalência de Glossite migratória benigna do que na população em geral, tal como a língua fissurada (ou língua escrotal), de modo que alguns autores consideram estas manifestações como sinais de Psoríase oral. Mas enquanto a histologia e até a imunohistoquímica (predominância de CD4+ no infiltrado inflamatório de macrófagos e Linfocitos T) da GMB e do eritema circinado são semelhantes às pústulas psoriáticas cutâneas, tal não acontece com a língua fissurada, pelo que esta associação não é consensual.

Diagnóstico

O diagnóstico é clínico, tendo em consideração a história e as lesões cutâneas síncronas. O diagnóstico diferencial com candidíase pode ser difícil uma vez que as áreas eritematosas assemelham-se à candidíase atrófica ou com a candidíase protética. Também na histologia, as cristas epiteliais hiperplásicas e a infiltração intraepitelial de neutrófilos são comuns. Assim, uma coloração PAS negativa de esfregaço ou da biopsia e a ausência de resposta à terapêutica antifúngica, devem alertar o clínico.

A biopsia está indicada para exclusão de outras patologias, especialmente as vesiculobulhosas. Os achados histopatológicos não são característicos e são menos floridos que na pele.

Insuficiência Renal crónica

A estomatite urémica aparece em doentes com insuficiência renal grave (creatinina >4mg/dl) como múltiplas ulcerações superficiais ou placas esbranquiçadas fixas que lembram leucoplasias e estão associadas a sensação de ardor, hálito urémico e prurido.

A estomatite urémica é uma complicação rara da uremia de longa duração. Pode ser considerada como uma queimadura química pelo amoníaco que é libertado pela ação de ureases bacterianas da ureia salivar. Existem quatro tipos de estomatite: (i) ulcerativa; (ii) hemorrágico; (iii) pseudomembranosa não ulcerativa; e (iv) a forma hiperqueratótica.

Arterite de células gigantes/Doença de Horton

É uma vasculite granulomatosa dos médios e grandes vasos e a vasculite sistémica mais comum, com 15-25 casos por 100.000 habitantes com mais de 50 anos.

Quase exclusiva para idades >50 e com maior predilecção pelas mulheres (65-75%) e pelos caucasianos.

É uma emergência médica pelo risco de cegueira e de acidente vascular cerebral [159].

As artérias mais comumente afectadas são a Temporal, oftálmica, ciliar posterior e as vertebrais.

Clínica

- Cefaleia de início recente
- Couro cabeludo macio, mole à palpação
- Claudicação da mandíbula. Presente em 50% dos casos, é definida por dor ou fadiga dos masséteres na protrusão e na mastigação, que melhora com o descanso.

Não deve ser confundida com disfunção da ATM. A claudicação da língua é menos frequente.

- Polimialgia
- Fadiga, febre, mal-estar
- Artrite e edema das extremidades
- A região temporal pode ser sensível à palpação. E a artéria pode ser proeminente, sem pulso e macia à palpação
- Úlcera necrótica da língua (Figura 68)
- Alterações visuais em 20% dos doentes com potencial cegueira

Laboratório

- VS elevada e proteína C-reativa francamente elevadas
- Trombocitose e anemia
- Transaminases elevadas

Imagem

- Ecografia vascular
- RMN

Histologia

- A biopsia da artéria temporal é um processo simples e sem grandes riscos que confirma o diagnóstico. Mostra uma inflamação granulomatosa central com células gigantes polinucleadas [160].



Figura 87 – Úlcera necrótica na doença de Horton. Retirado de *N Engl J Med* 2018; 378:2517

Metodologia diagnóstica para casos complexos

Na prática clínica é comum encontrarmos certos tipos de úlceras orais sem características clínicas típicas que exigem um “road map” adequado e esforço adicional para o diagnóstico diferencial.

Como princípio base, toda a úlcera sem diagnóstico definitivo em 15 dias, ou com diagnóstico que não respondeu ao tratamento em 2 semanas, deve obrigar a exame histopatológico e a exames analíticos.

Os exames laboratoriais indicados nesta fase são:

- Hemograma completo (anemia, leucemia, etc)
- Serologia para HIV, Sífilis
- Ferro, Folatos e Vitamina B12 (deficiências nutricionais, anemia)
- Glicémia e Hemoglobina glicosada (diabetes, infecções fúngicas)

- Dsg 1 e Dsg 3, BP180 e BP230 (podem ser uteis na suspeita de doenças vesiculobulhosas)
- Coagulação (exclusão de contraindicação para biópsia)

A biópsia deve:

Ser feita em múltiplas localizações se as úlceras tiverem diferentes características morfológicas e/ou localizações diferentes.

Incluir a IF directa sempre que haja suspeita de doenças vesiculobulhosas.

Se houver contraindicação para biópsia ou, o que é mais frequente, os achados histopatológicos forem inespecíficos, a investigação deve ser a seguinte:

1. Voltar um pouco atrás e detalhar a história clínica
2. Utilizar outros meios auxiliares de diagnóstico, tais como:
 - TC maxilofacial se a úlcera fica adjacente a estruturas ósseas
 - Rx torax para afastar TB, Infecções fúngicas ou pênfigo paraneoplásico
 - Consulta de ORL e nasofaringoscopia, na suspeita de granulomatoses orofaciais,
 - IGRAs para excluir tuberculose
 - Hemoglobina glicosada e/ou teste de tolerância à glucose para diagnóstico precoce de diabetes
 - Anticorpos específicos para doenças autoimunes, vesiculobulhosas e do tecido conjuntivo.
 - Colonoscopia se se suspeita de DII
 - Imunohistoquímica no caso das metástases orais ou doenças linfoproliferativas,
 - Biópsia da medula óssea nas leucemias
 - TC torax e seios perinasais, urina II e ANCA's na suspeita de GW,

GENGIVITE DESCAMATIVA (GD)

Gengivite descamativa (DG) é um termo clínico usado para descrever a presença de eritema, erosão, formação de vesículas ou bolhas, ulceração ou descamação da gengiva inserida e marginal.

Apresenta-se tipicamente como uma extensa descamação e erosão na gengiva vestibular dos dentes anteriores. Pode estender-se a outras áreas da mucosa oral e ser localizada ou mais difusa e o sangramento é comum. É mais comum nas mulheres na 4ª ou 5ª décadas de vida, mas também pode ocorrer na puberdade e nas 7ª ou 8ª décadas.

GD não é uma categoria diagnóstica, mas sim uma descrição clínica da uma reação inespecífica da gengiva a várias condições mucocutâneas.

Um amplo espectro de doenças pode estar associado à DG (Tabela 1), mas, o líquen plano, o penfigoide membranoso e o pênfigo vulgar (PV) são os mais comuns. Estima-se que LPO é responsável por 24% a 80%, o Penfigoide, por 14% a 48% e o PV por 3% a 15% dos casos de DG. No geral, LPO, PM e PV representam mais de 80% dos casos. É importante ressaltar que a GD pode ser a única ou a primeira manifestação clínica de doenças associadas em 7% a 22% de casos.

Causa desconforto, dor, halitose, tem impacto estético e diminui a qualidade de vida. A presença de gengivite descamativa muitas vezes resulta em má higiene oral, que pode ter consequências como periodontite e perda de dentes.

Para o diagnóstico causal, auxilia dividi-las em recorrentes e persistentes

1. Recorrentes

1.1 Eritema Multiforme (EM). É uma reação de hipersensibilidade mucocutânea que apresenta lesões cutâneas ou mucosas. EM é dividido em EM menor e maior, dependendo da ausência ou presença de envolvimento das mucosas, e o envolvimento da mucosa pode ocorrer isoladamente.

Os episódios podem ser autolimitados, geralmente com 2 a 6 semanas de duração, ou recorrente, classificado como EM recorrente. Os pacientes com EM recorrente geralmente têm uma média de 6 episódios por ano, com duração média da doença de 6 a 10 anos. A incidência de EM é menor de 1%, e ocorre mais comumente em adultos jovens. As lesões começam como áreas de eritema com edema que podem evoluir para placas eritematosas, bolhas e lesões erosivas com formação de pseudomembrana. A mucosa labial, mucosa jugal, gengiva não aderida e vermelho do lábio são mais comumente afetados. A apresentação como lesão exclusivamente gengival é muito incomum. Outras mucosas podem ser envolvidas, incluindo a ocular, a nasal, a faríngea, a laríngea e a anogenital. Essas lesões podem deixar cicatrizes. Lesões cutâneas em alvo muitas vezes em uma distribuição acral pode ajudar no diagnóstico. O envolvimento da mucosa isoladamente pode tornar o diagnóstico mais desafiante.

Sintomas prodromáticos são frequentemente relatados pelos doentes no EM.

SJS e TEN apresentam lesões simultâneas mais destrutivas.

2. Persistentes

2.1 Líquen Plano Oral (LPO) (Figura 88). É a causa mais frequente de GD, cerca de 45% dos casos de GD. Tem uma prevalência de 0,5 a 2% e inicia-se tipicamente entre os 30 e 60 anos de idade. O envolvimento exclusivo da gengiva e a apresentação como GD surge em cerca de 10% dos doentes com LPO, sendo mais comum na variante atrófica. O mais característico é a presença simultânea de lesões liquenoides. Importante também observar outras mucosas pois há um envolvimento da mucosa genital em 20% dos doentes. Não esquecer que há risco de transformação maligna do LPO (0,4 a 9% dependendo dos autores). Ver capítulo dedicado.



Figura 88 - *Gengivite descamativa no LPO*

2.2 Penfigoide membranoso. Representa cerca de 35% dos casos de GD. Doença autoimune caracterizada por bolhas subepiteliais e erosões com cicatrizes das membranas mucosas, pele ou ambas, e pela deposição linear de imunoglobulina G, imunoglobulina A, ou componente 3 do complemento ao longo da zona da membrana basal na imunofluorescência direta.

A incidência geral é baixa, entre 1 em 12.000/20.000 indivíduos, e normalmente surge em pacientes mais velhos entre 60 e 80 anos de idade.

A mucosa oral é a mais comumente envolvida afetando 85% dos pacientes, seguido pela conjuntiva (64%) e a pele (24%). O local mais afetado da mucosa oral é a gengiva, seguida pela mucosa jugal e palato, e a apresentação mais frequente é de GD.

Apresenta-se geralmente se como eritema em manchas que progridem para bolhas, erosões e lesões pseudomembranosas. Frequentemente progride da gengiva marginal até à mucosa alveolar. A cura ocorre por cicatrização lenta e muitas vezes deixa cicatrizes brancas que podem simular as estrias de Wickham.

2.3 Pênfigo. A PV é uma doença vesiculo-bolhosa autoimune crônica caracterizada clinicamente pela formação de bolhas e erosões nas mucosas e na pele, e histologicamente por acantólise. O PV está associado a auto-anticorpos contra as caderinas desmossômicas, diminuindo a adesão celular e levando à acantólise, formação de bolhas e erosão.

No PV da cavidade oral, os anticorpos têm como alvo a desmogleína 3, que é essencial para a integridade da mucosa, e no PV mucocutâneo, os pacientes também apresentam anticorpos contra a desmogleína 1.

Tem início pelos 50-60 anos de idade. Outras mucosas podem ser envolvidas como a conjuntiva e a ano genital. Na pele é mais comum na face, cabeça e parte superior do tronco.

2.4 Epidermólise bolhosa adquirida. Doença autoimune vesiculobolhosa com auto anticorpos contra o Colagénio tipo VII, importante na integridade da junção dermoepidérmica. É extremamente rara como uma incidência de 0,25 por milhão de habitantes por ano. O envolvimento oral é comum (83% dos casos) e varia entre formas moderadas a formas severas com risco de vida. Surgem primeiro eritema, erosões e posteriormente perda das papilas linguais e cicatrizes nas áreas envolvidas. Microstomia e defeitos do esmalte podem estar presentes. Os doentes podem desenvolver estenoses esofágicas, sinequias laríngeas. Na pele, observam-se vesículas e bolhas tensas em áreas eritematoas e cicatrizes. Ocorrem em áreas mais propensas ao trauma diário. Tem uma natureza refractária e uma pobre resposta aos tratamentos.

2.5 Pênfigo paraneoplásico. (Síndrome paraneoplásico autoimune multiorgão).

Caracterizada por estomatite grave com erosões dolorosas e bolhas no contexto de um tumor ou malignidade conhecida ou oculta. A língua é quase sempre atingida.

Geralmente ocorre com lesões cutâneas em simultâneo, mas pode ser exclusiva da cavidade oral. As neoplasias mais comumente associadas são o linfoma não-Hodgkin (42%), a leucemia linfocítica crónica (29%) e a doença de Castleman (10%). Apresenta características simultâneas de Pênfigo (bolhas flácidas e erosões) e Penfigoide (bolhas tensas) uma vez que estão presentes auto anticorpos contra uma série de proteínas da epiderme e da junção dermoepidémica, como a desmoplaquina, envoplaquina, periplaquina, proteína alfa-2-macroglobulina-like-1, desmogleína 1, desmogleína 3, plectina e antígeno do penfigoide bolhoso 1. É rara e surge mais nos homens entre os 45 e 70 anos.

Em contraste com a PV, onde a mucosa não afetada parece saudável, na PNP toda a mucosa oral está envolvida com eritema, edema, vesículas, erosões e ulcerações. O envolvimento generalizado da mucosa é comum na PNP, incluindo envolvimento do esófago, estômago, duodeno e cólon. A descamação da mucosa brônquica leva à bronquiolite obliterante e subsequente insuficiência respiratória, uma causa de morte em pacientes com PNP. A mortalidade chega aos 68% e o tratamento da doença maligna não melhora o prognóstico, excepto na Doença de Castleman.

2.6 DECH. O envolvimento oral é frequente quer na DECH aguda (33 a 75%) quer na DECH crónica (+/- 80%). Na DECH aguda as lesões orais acompanham normalmente lesões cutâneas erosivas severas. Na DECH crónica, as lesões são semelhantes ao LPO, com estrias liquenoides e placas com ou sem erosões na mucosa e gengiva.

Outras causas menos frequentes da GD, são:

- Estomatite Ulcerativa Crónica
Raramente ocorrem simultaneamente lesões genitais ou na conjuntiva
IF directa revela depósitos nucleares de IgG no terço basal do epitélio
- Líquen plano Penfigoide
Raro. Ver capítulo dedicado
- Gengivite plasmocítica
Estomatite alérgica de contacto (Colutórios e pastas dentífricas)
- Doença linear A
- Dermatite herpetiforme, Psoríase
- Reacção adversa medicamentosa
- Dermatomiosite
Uma gengivite marginal com edema e uma coloração vermelho azulada, devido à dilatação dos capilares, ocorre na Dermatomiosite.
- LES
As lesões são mais localizadas que difusas.
No Lupus Discoide, erosões da mucosa labial e exsudado serossanguíneo
- Hipotiroidismo
A proliferação celular, diferenciação e queratinização é afectada
- Deficiência de estrogénios
Flutuação dos níveis de FSH e LH pode resultar em atrofia e inflamação da gengiva
- Candidíase crónica
- Deficiências nutricionais
Deficit de folatos diminuem a diferenciação e queratinização do epitélio
- Tuberculose, Histoplasmose
- Leucemia
- Sarcoidose
- Doença de Crohn/Colite Ulcerosa

A pioestomatite vegetante que está associada a doenças inflamatórias intestinais pode manifestar-se também como GD. O mais característico é a presença de pequenas e superficiais lesões pustulares com eritema e edema.

Normalmente ocorre depois do início dos sintomas gastrointestinais.

- Abuso de drogas ilegais

Doença	Clínica. Características distintivas
LPO	Estrias de Wickham, áreas liquenoides, erosões. Mucosa jugal, labial e gengiva Envolvimento genital em 20%
Penfigoide	Manchas eritematosas, vesículas, bolhas e erosões. Nikolsky + Gengiva, mucosa jugal e palato Achados oculares, genitais, nasofaríngeos. Envolvimento esofágico e laríngeo pode ocorrer
PV	Erosões irregulares extensas e ulcerações. Sinal de Nikolsky + Mucosa jugal e labial, palato e língua Outros achados: bolhas cutâneas flácidas e erosões
EM	Áreas eritematosas, bulhosas e erosivas. Edema dos lábios e exsudado serossanguíneo. Mucosas labial, jugal, gengiva não aderida e vermelho do lábio. Lesões em alvo
Epidermólise bolhosa adquirida	Erosões, perda de papilas linguais, cicatrizes. Localização difusa. Defeitos de esmalte. Microstomia Bolhas cutâneas tensas, faríngeo-laríngeas, nasais, esofágicas e envolvimento ocular
Pênfigo paraneoplásico	Erosões mucosas difusas e vermelho do lábio. Lesões cutâneas polimórficas
DECH	Estrias de Wickham, e erosões Mucosa jugal, gengiva e lábio. Xerostomia, História de Transplante

Tabela 59

Doenças	Histopatologia
LPO	Hiperqueratose. Degeneração hidrópica da camada basal e cristas em dentes de serra. Corpos colóides. Lamina própria mostra um infiltrado denso em forma de banda, principalmente de linfócitos.
Penfigoide	Fendas subepiteliais com separação epitelial da lâmina própria subjacente. Camada basal intacta Infiltrado inflamatório misto de linfócitos e histiócitos. Fibrose em lesões tardias
PV	Fendas intraepiteliais acima da camada de células basais. Preservação dos queratinócitos da camada basal, com uma aparência característica em “fila de lápides”. Acantólise.
EM	Necrose de queratinócitos, degeneração vacuolar basal e infiltrado misto linfohistiocítico.
Epidermólise bolhosa adquirida	Fendas subepiteliais com separação epitelial da lâmina própria subjacente, deixando uma camada basal intacta
Penfigo paraneoplásico	Acantólise, bolhas intraepidérmicas, e subepidérmicas. Infiltrado denso, em faixa na junção dermoepidérmica
DECH	Hiperqueratose, cristas em dente de serra. Infiltrado denso, em faixa, ao longo da junção dermoepidérmica

Tabela 60

Doenças	IF directa
LPO	Inespecífico. Depósitos fibrilares de fibrina na junção derme-epidérmica
Penfigoide	Depósitos lineares de C3 com ou sem IgG na zona da membrana basal
PV	Depósitos intercelulares no epitélio; IgG em todos os casos e C3 na maioria dos casos
EM	Inespecífico
Epidermólise bolhosa adquirida	Deposição linear de IgG, e C3 junto à membrana basal
Pênfigo paraneoplásico	Deposição de IgG e C3 intercelularmente na epiderme e ao longo da junção dermoepidérmica
DECH	Inespecífico

Tabela 61

Doenças	ELISA
LPO	-
Penfigoide	BP180, Integrina, e laminina 332
PV	Dsg3 com ou sem Dsg 1
EM	-
Epidermólise bolhosa adquirida	Colagénio tipo VII
Pênfigo paraneoplásico	Dsg 1 e 3, envoplaquina, periplaquina, BP230, plectina, e desmoplaquinas)
DECH	-

Tabela 62. Tabelas 59 a 62 – Características diagnósticas das patologias mais frequentes que se podem manifestar por GD.

Processo diagnóstico

O diagnóstico da causa pode ser difícil (Figura 89), especialmente quando as lesões estão limitadas à gengiva, e embora, certos achados possam ser sugestivos de um diagnóstico em particular, uma história completa, exame físico, avaliação anátomo-patológica e imunopatológica são necessários para o diagnóstico diferencial [161].

- História: A anamnese deve incidir sobre o início, progressão, factores de agravamento, factores de alívio e tratamento anterior efectuado. Os doentes podem ser assintomáticos ou, mais frequentemente, referir dor persistente na gengiva, sensação de queimadura ligeira ou dor intensa no local afectado. Os sintomas podem ser agravados pela ingestão de alimentos ácidos, ou outros. Além disso, procurar factores locais agravantes intencionais ou não intencionais como forças mastigatórias, restaurações dentárias deficientes, acumulação de placa bacteriana, etc. Os sintomas podem ocorrer em ciclos de remissão e exacerbação

- Exame: O exame geral é fundamental para determinar o envolvimento de outras superfícies mucosas e o padrão de distribuição. É também importante um exame minucioso para detectar qualquer envolvimento cutâneo ou qualquer doença sistémica subjacente [162]. Alguns achados clínicos ajudam no diagnóstico diferencial das causas etiológicas:

- Estrias de Wickham sugerem LPO embora também estejam presentes no DECH e em reacções liquenoides.
- O sinal de Nikolsky é considerado sugestivo de Pênfigo e de SJS embora também possa estar presente no Penfigoide. É raro no Pênfigo paraneoplásico.
- As úlceras no PV tendem a ser mais irregulares, enquanto nos pacientes com Penfigoide, muitas vezes são lisas e as vesículas são geralmente observadas antes de se romperem [163]



Figura 89 – As imagens mostram bem a dificuldade diagnóstica da GD. a – LPO, b – LPO, c – PV, d – Penfigoide, e – Líquen plano penfigoide, f – Gengivite plasmocítica.

Retirado de Gaultier et al. BMC Oral Health (2021) 21:452 <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01820-9>

A gengivite descamativa apresenta-se clinicamente como uma gengiva vermelha, com aspecto vidrado, atrófica ou erosiva, particularmente na superfície vestibular do epitélio gengival (gengiva livre e aderida). Os casos menos graves apresentam eritema e edema. Nos casos de maior gravidade, pode observar-se parestesia, descamação da mucosa com formação de bolhas, erosões e ulcerações. Um exame local minucioso é importante para caracterizar as características peculiares da gengivite descamativa nas diferentes causas. Obter o sinal de Nikolsky que é característico de muitas doenças vesiculobolhosas.

- Exame anatomo-patológico é essencial para o diagnóstico e obrigatório [164].
- A IF directa ou indirecta deve ser sempre realizada quando há suspeita de doença vesiculo-bolhosa.

Um algoritmo diagnóstico simplificado, apenas para sistematização mental, pode ser visualizado na Figura 90.

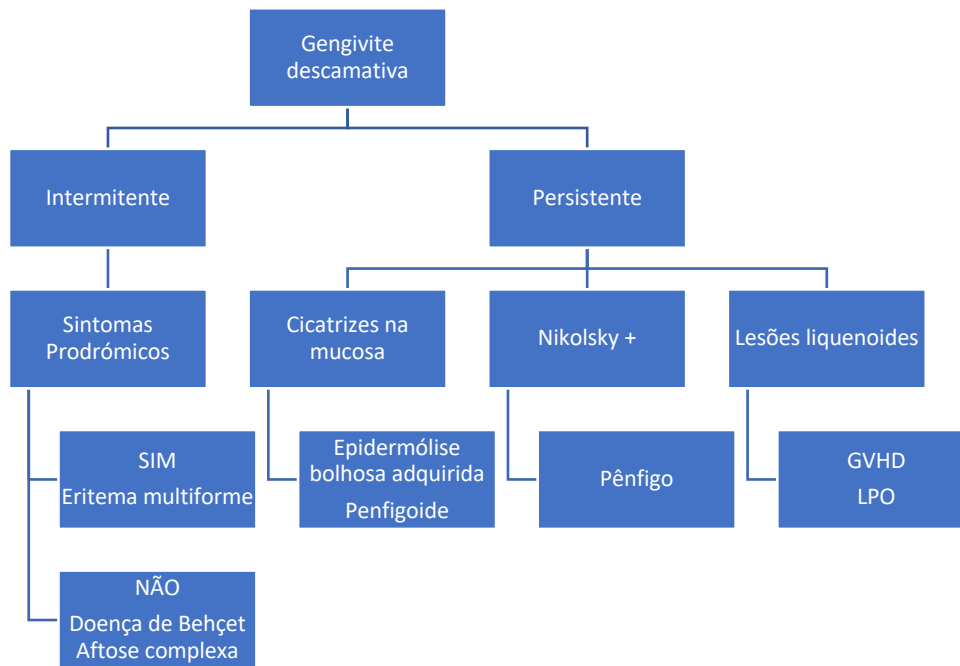


Figura 90 – Algoritmo diagnóstico simplificado das GD. Adaptado de American Academy of Dermatology, Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.05.056>, 2018.

Faz diagnóstico diferencial com a gengivite tartárica, gengivite necrosante aguda, reação de corpo estranho, (a materiais dentários, por ex.), candidíase, granulomatose de Weneger (devido à sua” gengivite em framboesa”), CPC, lesões auto-infligidas e Aftose complexa/Doença de Behçet.

D. Queilites

São condições inflamatórias superficiais dos lábios.

Numa classificação proposta em 2017 [165], as queilites são agrupadas em 3 grandes grupos (Tabela 63):

Geralmente reversíveis Transitórias/Temporárias	Geralmente persistentes	Em associação com doenças sistêmicas ou cutâneas.
Queilite simples Queilite angular/Infeciosa Queilite de contacto/Eczematosa Queilite esfoliativa Queilite induzida por medicamentos	Queilite actínica Queilite granulomatosa Queilite Glandular Queilite plasmocítica	LES LPO Angioedema Eritema multiforme Penfigoide/Pênfigo Xerostomia Doença de Crohn Sarcoidose Psoríase DECH

TABELA 63 – Classificação das queilites

Queilites geralmente reversíveis

1. Queilite simples ou comum

É uma das mais frequentes e apresenta-se com os lábios secos, fissurados e descamados, geralmente o inferior.

Mais provável quando estão presentes alguns hábitos para funcionais como lambe os lábios com frequência, retraindo o lábio para o interior da cavidade oral, a sucção do lábio e mesmo a mordedura do lábio inferior.

Estas manobras removem o fino filme protector que protege o lábio da desidratação que leva posteriormente às fissuras.

2. Queilite angular

Manifesta-se com rugas, fissuras e fendas nas comissuras labiais, por vezes com eritema e sobreinfecção.

Devem ser identificadas as causas:

- Deficiências vitamínicas e minerais (Vitamina B12, Ferro, Zinco, Doença celíaca)
- Perda de dimensão vertical e próteses mal-adaptadas
- Hipersalivação
- Hiposalivação
- Diabetes
- Doenças psiquiátricas (Trauma dos lábios na Bulimia e Anorexia nervosa)
- DII (Doença de Crohn, Colite ulcerosa)
- Medicamentos (Isotretinoína)
- Síndrome de Plummer-Vinson
- Macroglossia (Hipotireoidismo, síndrome de Down)

É mais comum no inverno quando o frio e desidratação leva a um hábito predisponente de lambe os cantos dos lábios nos idosos.

A sobreinfecção é uma complicação frequente. Pode ser bacteriana, que ocorre mais nas crianças, e em especial nas crianças com dermatites atópicas, ou fúngica com a *Candida* nos mais idosos.

O Diagnóstico diferencial inclui o herpes labial recorrente (se as lesões forem unilaterais) e Sífilis secundária (pápulas fissuradas nas comissuras semelhantes à queilite).

3. Queilite de contacto ou Eczematosa

É uma reacção inflamatória causada pelo efeito irritante ou alérgico de várias substâncias ou produtos.

Manifesta-se mais frequentemente como uma queilite crónica com secura, descamação e fissuras. Mas também pode ser aguda, exsudativa, vesicular e com crostas. É mais frequente nos doentes com dermatite atópica [166].

Pode ocorrer isolada ou em associação com:

Eczema perioral. Neste caso, a queilite estende-se para além do vermelho do lábio, para a pele. É observada mais frequentemente quando a causa da alergia se relaciona com os batons ou medicamentos tópicos do lábio (Figura 92)

Estomatite. Nestes casos a investigação deve incidir sobre pastas dentífricas, e colutórios, e menos frequentemente com alimentos ou materiais dentários.

Queilite angular uni ou bilateral. Associação com candidíase.

É recomendado suspender os produtos de higiene oral, aromatizantes ou outros, por um período de 4 a 6 semanas. Se a lesão resolveu depois do período de eliminação, o doente pode voltar a introduzir os produtos que utiliza, um a um a cada 5 a 7 dias para identificar o produto responsável.

O uso de testes cutâneos é fundamental para determinar os alergénios responsáveis. Os mais comuns são as fragâncias, antioxidantes, conservantes e metais.

Depois de identificado a agente, o doente deve ser educado a não se expor aos produtos que o contenham.

O diagnóstico diferencial inclui as queilites simples e a queilite exfoliativa.

Os produtos ou substâncias mais vezes responsáveis são:

- **Estéticos** – Batons, Fragâncias, Cremes, verniz das unhas, protectores solares

Os produtos cosméticos são a causa mais comum das queilites de contacto

- **Higiene oral** – Dentífricos

A queilite relacionada com dentífricos está normalmente associada a glossite e gengivite. A composição das pastas é complexa, mas os agentes mais frequentemente associados são os aromatizantes, principalmente derivados do mentol. Outros agentes são o lauril sulfato de sódio, Clorexidina, Triclosan e cinamaldeído (canela).

- **Alimentos**

Mais com ovos e crustáceos, mas também com o alho, nós de Betel (Queilite granulomatosa), cogumelos, mostarda, amendoins, cenoura, etc.

No caso de suspeita de queilites de origem alimentar, os testes cutâneos dão muitos falsos positivos pelo que é conveniente recorrer aos testes cutâneos por picada (Prick testes).

- **Conservantes, antioxidantes e corantes alimentares**

- **Desinfetantes**

- **Materiais dentários**

Os metais são os principais responsáveis como o níquel e mercúrio e menos com o crómio, o cobalto, o paládio e o ouro, e os acrilatos. Raramente surge como queilite isolada, mas associada a queilite angular, reações liquenoides, dermatite perioral, disidrose, ardor, eczema nas pálpebras e fadiga. A substituição de materiais dentários

já colocados é um processo caro e invasivo que deve ser considerado apenas quando as três condições seguintes estão presentes em simultâneo:

- Foi estabelecida uma relação temporal entre o material dentário suspeito e o começo dos sinais e sintomas
- Exame clínico objectivo que suporte a referida associação
- Teste de desafio (Challenge Test) para confirmar a reacção ao agente suspeito.

- **Medicamentos**

Ocorrem com antibióticos tópicos, mas também há casos descritos com o Zovirax em creme (não o Aciclovir em si, mas possivelmente pelo Propilenoglicol que entra na sua composição). Também casos com o imiquimod, bromelina e corticoides tópicos. A Isotretinoína e a Acitretina são retinóides sintéticos que pertencem ao grupo mais potente de queratolíticos (usados no acne por ex.) estão associados a queilites. O excesso de ingestão de vitamina A também é associada a uma queilite eczematosa, seca ou descamativa.

- **Instrumentos musicais** (mas também outros objectos colocados em contacto com os lábios, como lápis, canetas, agulhas, unhas).

Ocorre mais devido ao factor irritante local (mais nos clarinetes e flautas) e menos a alergias. Nestas, o metal é o principal agente (níquel) e raramente a madeiras exóticas. Há uma relação com uma prática diária > 10 horas e durante mais de 5 anos.

4. Queilite esfoliativa



Figura 91 - Queilite esfoliativa

Consiste numa inflamação labial com descamação constante. Começa com inflamação do vermelho do lábio, depois um espessamento da camada superficial que posteriormente descama. Esta descamação pode ser cíclica e evoluir em sítios diferentes a velocidades diferentes. Por vezes sangra formando-se crostas hemorrágicas (Figura 91)

Esta queilite é mais rara que as anteriores e mais comum em jovens.

Surgem mais em pessoas que:

- humidificam frequentemente os seus lábios,
- têm deficiências de vitamina B12 ou ferro,
- candidíase oral,
- alergias, por exemplo ao balsamo do Perú (utilizado medicinalmente como anti-inflamatório e expectorante peitoral) e em fragâncias,
- ou com HIV.

Podem resolver espontaneamente e recidivar.

5. Queilite induzida por medicamentos

Refere-se a lesões provocadas por medicamentos sistémicos como os retinoides (isotretinoína, acitretina) usados no tratamento do acne, ou tópicos como antibióticos, antivirais, produtos para os lábios, cremes com factores de protecção, desinfectantes e anestésicos (Figura 92)



Figura 92 - Alergia aos corticoides tópicos. Retirado de Reinhart, Jacob P.; Stoopler, Eric T.; Crawford, Glen H. (2020). Oral Hypersensitivity Reactions. *Dermatologic Clinics*, 38(4), 467–476. doi:10.1016/j.det.2020.05.007

Queilites persistentes

1. Queilite actínica

É causada pela exposição à radiação ultravioleta e por isso ocorre no lábio inferior de certos grupos profissionais como marinheiro, agricultores, nadadores-salvadores, trabalhadores da construção civil e surfistas [167]. Outros factores de risco são a pele clara, a idade avançada, a latitude geográfica da residência, o sexo masculino, a predisposição genética e a imunossupressão.

Ocorre mais nos homens de pele clara na meia idade.

É uma condição potencialmente maligna, com taxas de malignização de 10 a 30%. Como doença pré-maligna, requer estudo histopatológico para descartar displasia e malignidade. O CPC do lábio é mais agressivo que o cutâneo, com taxas de metastização, quatro vezes superior.

Manifesta-se clinicamente por um espessamento indolor e uma descoloração esbranquiçada dos limites do vermelho dos lábios, perdendo-se a definição dos mesmos. Áreas erosivas, descamativas e por vezes ulceradas ou fissuradas são frequentes (figura). Foi proposto um index clínico para estabelecimento da severidade e da indicação para biopsia (Tabela 64). Foi encontrado um “cut-off” de 10-11 pontos para as queilites actínicas mais severas.

De qualquer modo, mesmo não utilizando o score proposto, sabemos que as alterações morfológicas classificadas com o score 3, estão associadas a um grau de severidade histopatológico mais alto e, portanto, com indicação obrigatória de biopsia.

Histopatologicamente há uma atrofia epitelial, primeiro sem atipias, mas com elastose solar da pele adjacente. Posteriormente segue-se a atipia celular e displasia com disqueratose, perolas de queratina, núcleos hiper cromáticos e polimórficos com mitoses aumentadas e atípicas.

Diagnostico diferencial com displasia epitelial, CPC, Melanoma, Basalioma, Queratoacantoma, queilite granular, Herpes labial, LE discoide, etc

Características clínicas	Score
Secura dos lábios	1
Áreas pálidas	
Pontos brancos	
Descamação	2
Atrofia dos lábios	
Placas brancas	
Pontos brancos e vermelhos ou placas	
Eritema	
Erosão	3
Perda da definição do vermelho do lábio	
Perda de elasticidade	
Fissura	
Ulceração	
Crostras	
Áreas endurecidas	
Sangramento	

Tabela 64 – Características clínicas e respectivo score de severidade proposto em 2022 [168].



Figura 93 - *Queilite actínica*

2. Queilite granulomatosa de Miescher

Aumento de volume granulomatoso, intermitente ou permanente, de etiologia desconhecida que surge em adultos jovens (Figura 94). Pode ocorrer isolada como Queilite granulomatosa de Miescher, forma monossintomática do síndrome de Melkerson-Rosenthal ou associada a outras doenças granulomatosas como DC e Sarcoidose [169]. A síndrome Melkerson-Rosenthal caracteriza-se pela tríade: queilite granulomatosa, paralisia facial e língua fissurada, embora a tríade completa só ocorra em 25% dos doentes [170].

Surge em adultos jovens e há predisposição familiar. Consiste num edema de um lábio ou dos dois, frequentemente assimétrico, firme e elástico e por vezes com inversão do lábio (Figura 94) e eritema do vermelho do lábio. No início, as crises ocorrem a intervalos mais ou menos regulares e duram 24 horas a uma dezena de dias, mas com a evolução, cria-se uma tumefacção permanente, firme e resistente, por vezes volumosa e pouco estética.

Histopatologia - Infiltração inflamatória crónica com linfócitos, histiócitos e granulomas tuberculoides não necróticos com células gigantes de Langerhans. As lesões precoces mostram apenas edema e infiltrado esparso, e mais tarde, o infiltrado é mais intenso e surgem os granulomas. Requer uma biopsia ampla e profunda pois os granulomas são esparsos, pequenos e localizados em profundidade junto às paredes vasculares.

Diagnóstico diferencial com DC, erisipelas recorrentes, angioedema, tuberculose, queilite glandular, queilite de contacto e sarcoidose entre outras.

Na DC, além da possível presença de sinais e sintomas intestinais podemos ter na cavidade oral outras manifestações, como lesões em pedra de calçada, úlceras lineares, pioestomatite vegetans, etc, como vimos no capítulo dedicado. Apesar da histologia ser um pouco diferente na DC, com granulomas mais volumosos, com mais células e mais polimórficas e menos paravasculares, não é o suficiente para exclusão diagnóstica.

A ileocolonoscopia está indicada quando há um grau de suspeição de DC e a presença de granulomas histiocitários na biopsia intestinal confirma o diagnóstico.

Devemos ter a noção que mesmo que não se confirme o diagnóstico de DC na altura, ela pode vir a manifestar-se no futuro e ser a Queilite de Miescher um primeiro sinal da evolução da doença. No entanto, é mais frequente o inverso, ou seja, que a DC não ocorra no futuro. De notar ainda que não há nenhum caso descrito de associação da DC com a tríade completa da síndrome de Melkerson-Rosenthal.



Figura 94 - Queilite granulomatosa de Miescher.

Retirado de *Annales de dermatologie et venerologie* (2016)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2016.03.005>

3. Queilite glandular

Condição inflamatória rara das glândulas salivares minor, predominantemente do lábio inferior. Associada ao tabaco, má higiene oral, exposição crónica a factores ambientais como o sol e o vento, infecções bacterianas e predisposição congénita.

Tem duas variantes:

- Queilite simples. Manifesta-se com pequenas pápulas avermelhadas que evolui gradualmente para macroqueilia por edema
- Queilite apostematosa ou purulenta. Secundária a infecção das glândulas minor pelos estafilococos com drenagem de pus, crostas e dor.

Histopatologia é inespecífica com possível hiperplasia das glândulas salivares com ectasia dos ductos e infiltrado inflamatório de linfócitos, plasmócitos e histiócitos.

Diagnostico diferencial com CPC e outras queilites.

4. Queilite plasmocítica

Doença inflamatória rara benigna de etiologia desconhecida considerada no espectro da Mucosite de células plasmáticas (MCP), caracterizada por um difuso infiltrado plasmocítico na submucosa (particularmente na parte superior da lamina própria). Apresenta-se clinicamente com uma área erosiva ligeiramente elevada ou plana, circunscrita, ou em placas eritrovioláceas ulceradas que evoluem lentamente (Figura 95).



Figura 95 – Retirado de Truffello D, Cevallos C, Escanilla C, Morgan. P. *Dermoscopic findings in a case of plasma cell cheilitis. An Bras Dermatol.* 2022;97:827---9. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.12.019>

Os doentes com MCP têm frequentemente uma história anterior de doenças autoimunes ou imunomediadas como o Síndrome de Sjogren, Hepatites autoimunes, Polimiosite, Diabetes e LPO, mas é geralmente considerado idiopático. Têm sido propostos três factores etiológicos: reacção de hipersensibilidade a certos antigénios (componentes das pastilhas elásticas, pastas dentífricas, alimentos); reacção a trauma ou hábitos parafuncionais e sensibilização a agentes patogénicos como a *Candida* e HSV [171].

Clinicamente a MCP apresenta quase sempre uma mucosa eritematosa, mas com características muito heterogenias como uma superfície aveludada, ou em pedra de calçada, nodular, irregular, granulomatosa ou com perda de substância com erosões e ulcerações. Pode ser assintomática, mas é habitualmente dolorosa ou com ardor a certos alimentos, e com queixas de odinofagia e gengivorragias. Pode atingir o trato respiratório superior com queixas de tosse seca e rouquidão.

A localização mais frequente é na gengiva (65%), seguida pelos lábios (>50%), mas pode envolver qualquer área da cavidade oral e orofaringe. As gengivas são hiperplásicas com aumento de volume, sangrantes, com erosões e ulcerações. A idade média é superior aos 50 anos, com ligeira predominância masculina.

Pode ser confundida com o Penfigoide, LPO erosivo, PV, Estomatite de contacto, Queilite actínica, LES, Sarcoidose, Melkerson-Rosenthal ou carcinoma. Também pode ser confundida com doenças em que haja uma infiltração por plasmócitos como certas doenças infecciosas como a Sífilis e a COVID-19 e com o MM e a doença de Castleman. A histopatologia apresenta um infiltrado em banda de plasmócitos na camada superior da lamina própria, caracteristicamente policlonal, sem restrição às cadeias leves K ou λ , com possível dilatação capilar e extravasamento de eritrócitos e depósitos de hemossiderina e espongirose discreta. O epitélio pode ser descrito como psoriasiforme ou com hiperplasia pseudo-epiteliomatosa ou disqueratose. A IF directa é negativa.

Deve existir um elevado grau de suspeição de MM e de outras neoplasias de células plasmáticas quando se considera o diagnóstico de MCP. Deve ser realizada sempre a imunohistoquímica para atestar que as IgG's são policlonais, confirmando assim que se trata de um processo reactivo benigno policlonal não neoplásico. Para excluir a proliferação monoclonal também podem ser utilizadas a electroforese de proteínas e a imunofixação de proteínas séricas.

Queilites associadas a doenças cutâneas ou sistêmicas

- Lupus discoide eritematoso
- LPO (Figura 96)
- Angioedema
- Pênfigo e Penfigoide
- EM e SJS/TEN
- Herpes Simples
- DECH (Figura 97)



Figura 96 - Estrias de Wickam. LPO



Figura 97 – DECH

Dados a recolher para o diagnóstico diferencial das queilites (Tabela 65).

Geralmente reversíveis	Persistentes	Associadas a doenças cutâneas ou sistêmicas
Dados da história: medicamentos, hábitos, condições ambientais, idade, higiene oral, respiração oral, comorbilidades como diabetes, alterações psiquiátricas, disfagia, etc	Requerem biopsia e análise histopatológica	Procedimentos diagnósticos consoante a doença suspeita
Deficiências de vitaminas B, ferro, zinco, má nutrição (doença celíaca) ou hipervitaminose (Vitamina A)		
Atopias no doente ou família, IgE total, testes cutâneos		
Esfregaços e culturas micóticas ou bacterianas como a <i>Candida</i> e a <i>Estafilococos aureus</i>		

Tabela 65 – Procedimentos diagnósticos para o diagnóstico diferencial das queilites

Bibliografia

- [1] S. Baglama e K. Trcko, "Oral manifestations of autoinflammatory and autoimmune diseases," *Acta Dermatovenerologica APA*, n° doi: 10.15570/actaapa.2018.3, 2018.
- [2] H. Mortazavi e Y. Safi, "Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree," *International Journal of Dentistry*, n° <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7278925>, 2016.
- [3] M. Kahn e J. Hall, "The ADA practical guide to soft tissue oral disease," *American dental Association*, n° DOI:10.1002/9781119437277, 2018.
- [4] C. S. Farah, *Contemporary Oral Medicine*, Springer, 2019.
- [5] H. Handa, P. Khere e K. Shrivastava, "A brief review on classification of oral ulcerative lesions," *Journal of Oaral medicine, Oral surgery, Oral Pathology and Oral Radiology*, pp. 3-9, 2020.
- [6] K. Sardana e S. Bansal, "Palatal Ulceration," *Clinics in Dermatology*, vol. 32, n° <https://doi.org/10.1016/j.dermatol.2014.02.023>, pp. 827-838, 2014.
- [7] M. Munoz-Corcuera e G. Esparza-Gomez, "Oral Ulcers: Clinical aspects. A tool for dermatologists. Parte I. Acute ulcers," *Clinical and Experimental Dermatology*, n° doi: 10.1111/j.1365-2230-2009.03220.x, 2009.
- [8] M. Munoz-Corcuera e G. Esparza-Gomez, "Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers," *Clinical and experimental dermatology*, n° doi: 10.1111/j.1365-2230-2009.03219.x, 2009.
- [9] D. Compilato e N. Cirillo, "Long-standing oral ulcers: proposal for a new S-C-D classification system," *J. Oral Pathol Med*, vol. 38, n° doi: 10.1111/j.1600-0714.2008.00722x, 2009.
- [10] A. Bruce, S. Tushar e Dabade., "Diagnosing Oral Ulcers," *Journal of the American of Physician Assistants*, Vols. %1 de %228-2, n° DOI: 10.1097/01.JAA.0000459826.63026.67, 2015.
- [11] R. Kulkarni, "Diagnostic Challenge. Chronic symptomatic oral ulcers," *JADA*, n° <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.09.028>, 2020.
- [12] S. Fitzpatrick e D. Cohen, "Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histology Review," *Head and Neck Pathology*, Vols. %1 de %2Special Issue: Colours and Texture, A review of Oral Mucosal Entities, n° <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0981-8>, 2019.
- [13] F. Samim e A. Auluck, "Erythema Multiforme. A review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinica features and treatment," *Dent Clin N Am*, vol. 57, n° <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.001>, 2013.
- [14] P. Grunwald e M. Mockenhaupt, "Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis diagnosis and treatment," *Dermatologische Gellsschaft*, n° doi: 10.1111/ddg.14118, 2020.
- [15] S. Zoghaid e E. Kechichian, "Triggers, clinical manifestations, and manegement of pediatric erythema multiforme: A sistematic review," *American Academy of Dermatology*, n° <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.057>, 2019.
- [16] S. Dalipi, "Oral manifestations of exsudative Erythema multiforme in a patient with COVID-19," *Hindawi Case reports in Dentistry*, n° <https://doi.org/10.1155/2021/1148945>, 2021.

- [17] A. Soares e O. Sokumbi, “Recent updates in the treatment of Erythema Multiforme,” *Medicina*, vol. 57, nº <https://doi.org/10.3390/medicina57090921>, p. 921, 2021.
- [18] B. Rejeb e B. Hammouda, “Mycoplasma pneumoniae- induced rash and mucositis: A new entity.,” *Indian J. Dermatol Venereol Leprol*, vol. 88, pp. 349-53, 2022.
- [19] T. Canavan e E. Mathes, “Mycoplasma pneumoniae–induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review.,” *American Academy of Dermatology*, nº doi: 10.1016/j.aad.2014.06.026, 2014.
- [20] M. Lerch e C. Mainetti, “Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis,” *Clinic Rev/Rev Allerg Immunol*, nº <https://doi.org/10.1007/s12106-017-8654-z>, 2017.
- [21] N. Frey e M. Bodmer, “Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in association with commonly prescribed drugs in outpatient care,” *Drug safety*, nº <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0711-x>, 2018.
- [22] I. Wu e R. Schwartz, “Reiter's Syndrome: the classic triad and more,” *American Academy of Dermatology*, nº doi: 16.1016/j.aad.2008.02.047, 2008.
- [23] A. Garcia-Kutzbatch e J. Chacon.Suchite, “Reactive Arthritis: update 2018,” *Clinical Rheumatology*, nº doi:10.1007/s10067-018-4022-5, 2018.
- [24] A. C. P. Statment, “Oral Contact Allergy,” *AAOM*, vol. 12/1, 2016.
- [25] J. Reinhart e E. Stoooper, “Oral Hypersensitivity Reactions,” *Dermatology Clinics*, nº doi: 10.1016/j.det.2020.05.007, 2020.
- [26] L. Lugovic-Mihic, “Common allergies and allergens in oral and perioral diseases,” *Acta Clin Croat*, nº doi: 10.20471/acc.2020.59.02.16, 2020.
- [27] M. Syed e R. Chopra, “Allergic reactions to dental materials - a systematic review,” *J. Clin Diagn Res*, nº doi: 10.7860/jcdr/2015/15640.6589, 2015.
- [28] Y. Jinbu e T. Demitsu, “Oral ulcerations due to drug medications,” *Japanese Dental Science*, nº <https://dx.doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.12.001>, 2014.
- [29] Y. A. e S. Woo, “Adverse drug events in the oral cavity,” *Dermatol clin*, vol. 38, nº <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.012>, pp. 523-533, 2020.
- [30] S. Elad e N. Yarom, “The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucositas toxicities of anticancer therapies,” *CA CANCER*, vol. 72, nº doi: 10.3322/caac.21704, pp. 57-77, 2022.
- [31] V. Sibaud e F. Boralevi, “Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéres,” *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, vol. 141, nº <http://dx.doi.org/10.1016/j.jannder.2014.03.009>, pp. 354-363, 2014.
- [32] O. Nicolatou e A. Psyrris, “Oral toxicities in Cancer patients, who receive immunotherapy: a case series of 24 patients,” *Oral*, nº <https://doi.org/10.3390/oral3010011>, 2023.
- [33] A. E. J. Watters, “Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review,” *Oral Oncology*, vol. 47, nº doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.028, pp. 441-448, 2011.
- [34] G. Thermos, “Ibrutinib-associated oral ulcers,” *oral oncology*, nº <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.10445>, 2019.

- [35] L. Gonzalez-Avarez e M. Garcia-Pola, “Lengua geográfica: factores predisponentes, diagnóstico y tratamiento. Revisión sistemática,” *Rev Clin Esp*, n° <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.05.006>, 2018.
- [36] L. Teoh e G. Moses, “A review and guide to drug-associated oral adverse events - Dental, salivary and neurosensory reactions. Part 1.,” *J. oral pathol*, n° doi: 10.1111/jop.12911, 2019.
- [37] K. Obara e M. Masuzawa, “Oral lichenoid reaction showing multiple ulcers associated with anti-programmed death cell receptor-1 treatment: A report of two cases,” *The Journal of Dermatology*, n° doi: 10.1111/1346-8138.14205, 2018.
- [38] M. Lacouture e V. Sibaud, “Toxic side effects of Targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair and nails,” *American Journal of Clinical dermatology*, n° <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0384-3>, 2018.
- [39] M. Ferreira e L. Bezinelle, “Oral ulcers and sarcoid-like reaction in lymph nodes after cemiplimab therapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a case report,” *einstein*, n° doi: 10.31744/einstein_journal/2022RC6367, 2022.
- [40] Y. Ghosh, “Case report: golimumab-related osteonecrosis of the jaw,” *J.OOOO*, n° <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.05.017>, 2023.
- [41] R. Sacco, “Osteonecrosis and osteomyelitis of the jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review,” *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2020.
- [42] F. Ghaedi e I. Etesami, “Drug-induced pemphigus: a systematic review of 170 patients,” *International Immunopharmacology*, vol. 92, 2021.
- [43] C. Vedove e M. Giglio, “Drug-induced lupus erythematosus,” *Arch Dermatol Rev*, n° doi: 10.1007/s00403-008-0895-5, 2009.
- [44] A. Mohan e N. Omar, “Drug-induced erythema multiforme Major in an elderly female,” *Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, n° doi:10.55729/2000-9666.1057, 2022.
- [45] R. Frantz e K. Motaparhi, “Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A review of diagnosis and management,” *Medicina*, vol. 57, n° <https://doi.org/10.3390/medicina57090895>, 2021.
- [46] L. Teoh e G. Moses, “A review and guide to drug-associated oral adverse effects-Oral mucosa and lichenoid reactions. Part 2,” *J. Oral Pathol Med*, n° doi: 10.1111/jop.12910, 2019.
- [47] R. Shimizu e T. F., “Fixed drug eruption associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs for menstrual pain: A case report,” *Case Rep dermatology*, n° doi:10.1159/000520534, 2021.
- [48] K. Asare e C. Gatzke, “Mycophenolate-induced oral ulcers: Case report and literature review,” *Am J Health-Syst Pharm*, n° doi: 10.1093/ajhp/zxz358, 2020.
- [49] A. Plana-Pla e L. Solé, “Mycophenolate mofetil-induced mouth ulcers in a kidney transplant: Case report and literature review,” *Revista de la Soc Espanola de Nefrologia*, n° doi: 10.1016/j.nefro.2018.05.005, 2018.
- [50] C. Chamorro-Petronacci e A. Garcia-Garcia, “Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: A systematic review,” *Med oral Patol Cir Bucal*, n° <https://dx.doi.org/doi:10.4317/merdoral.22851>, 2019.

- [51] Y. Aziz e W. Rademacher, "Oral adverse effects: drug-induced tongue disorders," *Oral diseases*, n° doi: 10.1111/odi.13680, 2020.
- [52] M. Buglione, "Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation," *Crit Rev Oncol/Hematol*, n° <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.010>, 2015.
- [53] N. Al-Dasooqi e S. Sonis, "Emerging evidence on the pathobiology of mucositis," *support care cancer*, vol. 21, pp. 3233-3241, 2013.
- [54] A. Trotti e E. J., "Mucositis incidence severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy wuth or without chemotherapy," *Radiotherapy Oncology*, vol. 66, pp. 253-262, 2003.
- [55] F. Maccarrone e M. Alicandri-Ciufelli, "Plaut-Vincent's ulcerative gingivitis and tonsillitis," *Otolaryngology-Head and neck Surgery*, n° doi: 10.1177/0194599819868171, 2019.
- [56] O. u. a. n. g. i. r. t. H.-a. n. A. r. a. a. i. case, "Feller, L.;Razia, A," *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*, n° doi: 10.1089/aid.2011.0141, 2012.
- [57] R. Malek e a. Gharibi, "Necrotizing Ulcerative Gingivitis," *Contemp Clin Dent*, n° Doi: 10.4103/ccd.ccd_1181_16, 2017.
- [58] C. Queiroz e J. Costa, "Oral Transmission of Sexually Transmissible Infections: A Narrative Review," *Act Med Port*, n° <https://doi.org/10.20344/amp.12191>, 2019.
- [59] E. Stoopler, "Oral herpetic Infections," *Dent Clin N Am*, n° doi:10.1016/j.cden.2004.07.005, 2005.
- [60] C. Huang e C. Hsieh, "Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children," *BMC Infectious diseases*, n° doi: 10.1186/s12879-020-05509-2, 2020.
- [61] D. Lacet, "Challenging diagnoses in oral ulcers with large atypical CD30+ cells:EBV-positive mucocutaneous ulcer differentials," *journal of clinical and experimental hematopathology*, vol. 60, 2020.
- [62] S. Kunmomkolwut, "Multifocal Oral EBV-positive mucocutaneous ulcers associated with dual Methotrexate and. Leflunomide Therapy: a case report," *Eur J Dent*, n° doi:10.1055/s-0041-1739545, 2022.
- [63] Y. Ohata e A. Tatsuzawa, "A distinctive. subgroup of oral EBV+ B-cell neoplasm with polymorphous featuresis potential. identical to. EBV+ mucocutaneous ulcer," *Human Pathology*, n° doi: 10.1016/j.humpath.201709.013, 2017.
- [64] M. Pinana e C. Rapoport, "Cytomegalovirus-induced oral ulcers: A. casa report and literature review," *Clin Case Rep*, n° doi: 10.1002/cccr3.7459, 2022.
- [65] S. A. e S. Kane, "Hand-foot-and-mouth disease: Rapid Evidence Review," *American Academy of Fmily. Phisicians*, vol. 100, 2019.
- [66] H. Farid e M. Khan, "Oral manifestations of Covid-19-A literature review," *Rev Med Viral*, n° <https://doi.org/10.1002/rmv.2248>, 2021.
- [67] N. Bhujel e K. Zaheer, "Oral mucosal lesions in patients with COVID-10: a systematic review," *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 51, n° <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.06.011>, pp. 1024-1030, 2021.

- [68] O. Mitja e D. Ogaina, "Monkeypox," *Lancet*, vol. 401, n° [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02075-x](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02075-x), 2022.
- [69] A. Moore e K. Hurley, "Painful facial, oral and genital ulcers," *American Academy of Dermatology*, n° doi: 10.1016/j.jdc.2022.12.024, 2023.
- [70] E. Bilodeau e R. Lalla, "Recurrent. oral ulceration: Etiology,classification, manegement anddiagnostic. algorithm," *Periodontology 2000*, vol. 80, n° doi: 10.1111/prd.12262, pp. 49-60, 2019.
- [71] J. Sanchez, "Recurrent Aphtous Stomatitis," *Actas Dermo-Sifilográficas*, vol. 111, pp. 471-480, 2020.
- [72] E. Millia e A. Sotgiu, "Recurrernt aphtous stomatitis: guideline for differential diagnosis and manegement," *European Journal of Paediatric Dentistry*, vol. 23, n° doi: 10.23804/ejpd.2022.23.01.14, 2022.
- [73] C. Chiang, "Recurrent aphthous stomatitis e Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management," *jfma*, n° <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>, 2018.
- [74] S. Challacombe, "Recurrent Aphthous Stomatitis: Towards Evidence-Based Treatment," *Curr Oral Health Rep*, n° doi: 10.1007/s40496-015-0054-y, 2015.
- [75] S. Cho e C. S., "New insights in the clinical understanding of Behçet's disease," *Yonsei med*, vol. 53, n° <https://dx.doi.org/10.3349/ymj.2012.53.1.35>, 2012.
- [76] S. Marshall, "Behçet's Disease," *Best Praticce & Research Clinical Rheumatology*, n° doi: 10.1016/j.berh.2004.02.008, 2004.
- [77] Alibaz-Oner. e H. Direskeneli, "Update on the diagnosis of Behçet's disease," *MDPI*, n° <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010041>, 2023.
- [78] E. Forkosh e Y. Ishay, "Oral ulcers, uveitis and thrombosis are looking for a diagnosis," *Clin and Exp Rheumatology*, vol. 40, pp. 1593-1597, 2022.
- [79] M. Peacock e R. Arce, "Periodontal and other oral manifestations. of immunodeficiency disesaes," *Oral Diseases*, vol. 23, n° doi: 10.1111/ODI.12584, pp. 866-888, 2017.
- [80] S. Pak e S. Logemman, "Breaking the Magic: Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome," *Cureus*, n° doi: 10.7759/cureus.1743, 2017.
- [81] C. Villarreal-Villarreal e J. Ocampo-Candiani, "Sweet Syndrome: A review and update," *Actas Dermo-sifilograficas*, vol. 107, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.12.001>, pp. 369-378, 2016.
- [82] S. C. e S. Hakimian, "Sweet Syndrome, not so sweet during an ulcerative colitis flare espicially when you cannot eat," *Case reports in Gastrointestinal Medicine*, n° <https://doi.org/10.1155/2021/9940391>, 2021.
- [83] E. Antonelli e G. Bassoti, "Dermatological manifestations in inflammatory Bowel diseases," *MDPI*, n° <https://doi.org/10.3390/jcm10020364>, 2021.
- [84] C. Li e Y. Yulang, "Oral manifestations serve as potencial signs of ulceratrive colitis: a review," *Frontiers in immunology*, vol. 2022, n° doi: 10.3389/fimmu.2022.1013900.
- [85] C. Tan, "Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part2 : Ulcerative Colitis," vol. BDJ, n° doi: 10.1038/sj.bdj.2017.37, 2017.
- [86] M. Jajam e P. Bozzolo, "Oral manifestations of gastrointestinal disorders," *J Clin Exp dent*, n° <https://dx.doi.org/10.4317/jced.54008>, 2017.

- [87] B. Veauthier, "Crohn's Disease: Diagnosis and management," n° <https://www.aafp.org/afp/2018/1201/p661-sl.html>, 2018.
- [88] C. Tan, "Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1. Crohn Disease," *BDJ*, n° doi: 10.1038/sj.bdj.2016.954, 2016.
- [89] T. Gils, "Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Parte 3: Coeliac disease," *bdj*, n° doi:10.1038/sj.bdj.2017.80, 2017.
- [90] E. Clarkson, "Oral Viral Infections Diagnosis and Management," *Dent Clin N Am*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.12.005>, 2017.
- [91] S. Petti, "The controversial natural history of the herpes simplex virus type I infection," n° doi: 10.1111/odi.13234, 2019.
- [92] M. Arbune e M. Padurariu-Covit, "Ulceration and a white lesion of the tongue in a male HIV positive patient: A journey on the Avenue of differential diagnosis in search of a solution," *MDPI*, n° doi: 10.3390/life13040901, 2023.
- [93] C. Shiboski, "The Oral HIV/AIDS Research Alliance update case definition of oral disease endpoints," n° doi:10.1111/j.1600-0714.2009.00749.x, 2009.
- [94] L. Lauren, "Oral lesion s associated with HIV disease," *Dent Clin N Am*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.07.005>, 2013.
- [95] S. Jung e V. Gies, "Primary Immunodeficiencies With Defects in Innate Immunity: Focus on Orofacial Manifestations," *Frontiers in immunology*, n° doi: 10.3389/fimmu.2020.01065, 2020.
- [96] Y. Chen e L. Fang, "Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis," *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, vol. 37/3, 2013.
- [97] P. Quintela e M. Matilla, "Aftas orales recurrentes como manifestacion clinica en un caso de neutropenia ciclica con mutation en el gen ELA 2," *Anales de Pediatria*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.04.020>, 2014.
- [98] D. Yuqi e W. Fei, "Recurrent oral erythem multiforme: a case series report and review of the literature," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, n° doi: 10.1016/j.oooo.2019.11.013, 2019.
- [99] N. Oliveira e D. Miyamoto, "Recurrent erythema multiforme: A therapeutic proposal for a chronic disease," *The Journal of Dermatology*, n° doi: 10.1111/1346-8138-160.46, 2021.
- [100] W. Shen e J. Chang, "Oral traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: A clinicopathological study of 34 cases," *Formosan Medical association*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.09.012>, 2015.
- [101] D. Didona e M. Donati, "Eosinophilic ulcer of the tongue," *Anais Brasileiros de Dermatologia*, n° <https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153600>, 2014.
- [102] M. Smith e R. Vargo, "Oral manifestations of Syphilis: a review of the clinical and histopathologic characteristics of a reemerging entity with report of 19 new cases," *Head and Neck Pathology*, n° doi: 10.1007/s12105-020-01283-5, 2020.
- [103] P. Thakrar e W. Aclimandos, "Oral ulcers as a presentation of secondary syphilis," *Clinical and Experimental Dermatology*, n° doi: 10.1111/ced.13640, 2018.
- [104] C. Júnior e G. Brasil, "Os algoritmos utilizados para o diagnóstico da Sífilis: Uma revisão bibliográfica," *Research, Society and development*, n° <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.31447>, 2022.

- [105] E. S. E. Krawiecka, "Tuberculosis of the oral cavity: an uncommon but still a live issue," *Postepy Dermatologii. i Alergologii*, n° doi: 10.5114/pdia.2014.43284, 2015.
- [106] J. Fragoso e M. Oliveira, "Oral ulcer as presentation of cavitating pulmonary tuberculosis," *ID cases*, n° doi: 10.1016/j.dcr.2020.e00976, 2020.
- [107] S. Sharma e P. Bajpai, "Oral tuberculosis - Current concepts," *J. Family Med prim Care*, n° doi: 10.4103/jfmpe_97_19, 2019.
- [108] P. Sachdeva e S. Shing, "Primary oral tuberculosis - A case report," *Contemporary Clinical dentistry*, n° doi: 10.4103/ccd.ccd_416_19, 2020.
- [109] J. Hellstein e C. Marek, "Candidiasis: Red and White Manifestations in the oral cavity," *Head and neck Pathology*, n° <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01004-6>, 2019.
- [110] G. Folk e B. Nelson, "Oral histoplasmosis," *Head and Neck Pathology*, n° doi: 10.1007/s12105-017-0797-y, 2017.
- [111] N. S. M. Puzio, "Symptoms of selected parasitic diseases in the oral cavity," *J Pre.Clin Clin Res*, n° doi: 10.26444/jpccr/131740, 2021.
- [112] A. Almazrooa e J. Ouanao, "Unusual large tongue ulcer," *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol*, n° doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.029, 2013.
- [113] L. Kumar e A. Muthukrishnan, "Necrotising Sialometaplasia at multiples sites: a therapeutic challenge to oral physicians," *BMJ*, n° doi:10.1136/bcr-2016-216621, 2016.
- [114] S. Chateaubriand e E. Carvalho, "Necrotizing sialometaplasia: a diagnostic challenge," *Oral Oncology*, n° doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105349, 2021.
- [115] C. Stewart e D. Cohen, "Oral manifestations of Wegener's granulomatosis," *JADA*, vol. 138, 2007.
- [116] A. Borges e P. Villablanca, "Midline destructive lesions of the Sinonasal tract: Simplified terminology based on histopathologic criteria," *Am J Neuroradiol*, vol. 21, pp. 331-336, 2000.
- [117] E. Shavit e H. Klieb, "Oral lichen planus: a novel staging and algorithm approach and all that is essential to know," *F1000 Research*, n° <https://doi.org/10.12688/f1000research.18713.1>, 2020.
- [118] Y. Cheng e A. Gould, "Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology," *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol e oral radiol*, n° <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.05.004>, 2016.
- [119] C. Chiang e J. Chang, "Oral lichen planus - Differential diagnosis, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management," *Formosan Medical association*, n° doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021, 2018.
- [120] G. Lodi e R. Pelicano, "Hepatitis C virus. infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis," *Oral diseases*, vol. 16, pp. 601-612, 2010.
- [121] M. Wang e X. Wuang, "Erosive oral lichen planus as a sign of paraneoplastic pemphigus," *The journal of Dermatology*, n° doi: 10.1111/1346-8138.13329, 2016.
- [122] E. Gubod e A. Ramanathan, "Oral lichen planus in a patient with a Timoma: a rare finding," *Cureus*, n° doi:10.7759/cureus.17376, 2021.

- [123] M. Carrozzo e S. Porter, "Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies," *Periodontology 2000*, n° doi: 10.1111/prd.12260, 2019.
- [124] A. Khudhur e D. Zenzo, "Oral lichenoid tissue reaction: Diagnosis and classification," *Expert Rev Mol Diagn*, vol. 14, pp. 169-184, 2014.
- [125] O. Hatipoglu, "Effectivity of patch test in determining the relationship between oral lichenoid lesions and dental amalgam. A meta-analysis," *Journal of oral and maxillofacial surgery medicine and pathology*, n° <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2019.11.010>, 2019.
- [126] A. Gabusi e F. Filipi, "Multiple long standing oral ulcers in an adolescent," *Int J. dermatology*, n° doi:10.1111/ijd.14998, 2020.
- [127] A. Cheng. Y: Gould, "Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology," *Oral surg, oral med, oral patol e oral radiol*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2016.05.004>, 2016.
- [128] E. Odell e O. Kujan, "Oral dysplasia: Recognition, grading and clinical significance," *Oral Diseases*, n° doi:10.1111/odi.13993, 2021.
- [129] D. Cichońska, "Chronic Ulcerative Stomatitis (CUS) as an Interdisciplinary Diagnostic Challenge: A Literature Review," *int. J. Mol.Sci*, n° 10.3390/ijms232213772, 2022.
- [130] H. Rashid e A. Lamberts, "Oral lesions in autoimmune Bullous diseases: an overview of clinical characteristics and diagnostic algorithm," *American Journal of Clinical Dermatology*, n° <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00461-7>, 2019.
- [131] M. Saccucci e G. Dicarolo, "Autoimmune Diseases and their manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management," *Journal of Immunology Research*, n° doi: 10.1155/2018/6061825, 2018.
- [132] S. Leuci e E. Ruoppo, "Oral autoimmune vesicobullous diseases: Classification, clinical presentations, molecular mechanisms, diagnostic algorithms and management," *Periodontology 2000*, n° Doi: 10.1111/prd.12263, 2029.
- [133] V. Costan e C. Popa, "Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus," *Experimental and therapeutic Medicine*, n° doi: 10.3892/etm.2021.10770, 2021.
- [134] J. Lim e S. Lee, "Paraneoplastic Pemphigus associated with a malignant Thymoma: a case of persistent and refractory oral ulcerations following Thymectomy," *Ann Dermatol*, n° doi: 10.5021/ad.2017.29.2.210, 2017.
- [135] M. Mustafa e S. Porter, "Oral mucosa manifestations of autoimmune skin diseases," *Autoimmun Rev*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.06.005>, 2014.
- [136] S. Sun e B. Zhong, "Immunological methods for the diagnosis of oral mucosal diseases," *BDJ*, n° doi: 10.1111/bdj.17589, 2019.
- [137] J. Haber e J. Merola, "Classifying discoid lupus erythematosus: background, gaps, and difficulties," *Int J. of Woman's dermatology*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.jwd.2017.02.013>, 2017.
- [138] P. Garcia-Rios e M. Pecci-Lloret, "Oral manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review," *Int J. Of Environmental Research and Public Health*, n° <https://doi.org/10.3390/ijerph191911910>, 2022.

- [139] P. Rodsaward e T. Prueksrisakul, "Oral ulcers in Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of the literature," *Am J Clin Dermatol*, n° doi: 10.1007/s40257-017-0286-9, 2017.
- [140] S. Abati e C. Bramati, "Oral Cancer and precancer: A narrative review on the relevance of early diagnosis," *MDPI*, n° doi:10.3390/ijerph17249160, 2020.
- [141] S. Warnakulasuruya, "Oral potentially malignant disorders: nomenclature and classification," *Oral Diseases*, 2020.
- [142] I. Allon e M. Vered, "Tongue lumps and Bumps: Histopathological dilemmas and clues for diagnosis," *head and Neck Pathology*, n° doi:10.1007/s12105-019-01005-5, 2019.
- [143] E. Brouns e I. Evren, "Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia," *Oral diseases*, n° doi: 10.1111/odi.14295, 2022.
- [144] G. Gatta e M. Guzzo, "Major and minor salivary gland tumors," *Critical Reviews in Oncology*, n° doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102959, 2020.
- [145] A. Hirshberg e R. Berger, "Metastatic tumors to the jaws and mouth," *Head and Neck pathology*, n° doi: 10.1007/s12105-014-0591-z, 2014.
- [146] B. Jham e A. Salama, "Metastatic tumors to the oral cavity: a clinical study of 18 cases," *Head and Neck Pathology*, n° doi: 10.1007/s12105-011-0286-7, 2011.
- [147] V. Ramirez-Amador, "Kaposi's sarcoma of the head and neck," n° doi:10.1016/j.oraloncology.2009.12.006, 2009.
- [148] R. Sousa e L. Sousa, "Oral Kaposi sarcoma development is associated with HIV viral load, CD4+ count and CD4+/CD8+ ratio.," *Oral Patol Oral Cir Bucal*, vol. Nov 1; 26 , pp. 748-53, 2021.
- [149] B. Benites e F. Fonseca, "Myeloid sarcoma in the Tongue," *Autopsy case reports*, n° doi: 10.4322/acr.2020.160, 2020.
- [150] R. Quispe e E. Aguiar, "Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis," *Hematology , Transfusion and cell therapy*, n° doi: 10.1016/j.htct.2021.08.006, 2022.
- [151] S. Singh e A. Mustari, "Oral ulcers and cutaneous rash as manifestations of differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia," *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, n° doi: 10.25259/IJDVL_576_2022, 2023.
- [152] C. McCord, "Oral manifestations of Hematologic diseases," *Atlas of oral and Maxillofacial surgery clinics*, n° <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.007>, 2017.
- [153] Y. Wu e Y. Wang, "Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia," *Formosan Medical association*, n° doi:10.1016/j.jfma.2013.11-010, 2014.
- [154] E. Magdy e S. Ali, "Startification of Methotrexate-induced oral ulcers in rheumatoid arthritis patients," *Spec Care Dentist*, n° doi: 10.1111/scd/12575, 2021.
- [155] M. Miranda e F. Gianfreda, "Oral manifestations of graft vs Host disease: A comprehensive review for best practice in dentistry," *MDPI*, n° <https://doi.org/10.3390/medicina59111937>, 2023.

- [156] D. Ion e K. Stevenson, "Characterization of oral involvement in acute Graft-versus-host disease," *Biology of blood and marrow transplantation*, n° <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.031>, 2014.
- [157] J. Fall-Dickson, "Oral complications of Chronic Graft-vs-oral disease," *J Nat cancer Inst*, vol. 2019, n° doi:10.1093/jncimonographs/Igz007.
- [158] S. R. Fatahzadeh, "Oral psoriasis: An overlooked enigma," *Dermatology*, n° doi: 10.1159/000444850, 2016.
- [159] H. Q. V. Lyons, "A new era for giant cell arteritis," *Royal College of Ophthalmologists*, n° doi: 10.1038/s41433-019-0608-7, 2020.
- [160] C. Vico-Alonso, "Painless tongue ulcer and hyponatremia," *Dermatologische Gesellschaft*, n° doi: 10.1111/ddg.14050, 2020.
- [161] A. Maderal e P. Salisbury, "Desquamative gingivitis," *J Am Acad Dermatol*, n° doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1140, 2017.
- [162] M. Shaqman e A. Hamdan, "Desquamative gengivitis: a challenge diagnosis for clinicians," *Research*, n° doi: 10.1038/s41415-020-1848-4, 2020.
- [163] A. B. R. Ramesh, "Desquamative gingivitis in dermatological disorders," *Indian J Dermatol Venereol leprol*, n° doi: 10.25259/IJDVL_130_20, 2020.
- [164] F. Gaultier e A. Ejeil, "Clinical relevance of interdental papilla biopsy in chronic erosive gingivitis (desquamative gingivitis): retrospective bicentric study of 148 specimens," *BMC Oral Health*, n° 10.1186/s12903-021-01820-9, 2021.
- [165] L. Lugovic-Mihic e K. Pilipovic, "Differential diagnosis of Cheilitis - How to classify cheilitis," *Acta Clin Croat*, n° doi:10.20471/acc.2018.57.02.16, 2018.
- [166] E. Collet e G. Jeudy, "Cheilitis, perioral dermatitis and contact allergy," *Eur J Dermatol*, n° doi: 10.1684/ejd.2013.1932, 2013.
- [167] A. U. L. Vasilovici, "Actinic Cheilitis - From risk factors to therapy," *Frontiers in Medicine*, n° doi: 10.3389/fmed.2022.805425, 2021.
- [168] C. Medeiros e M. Lopes, "Actinic cheilitis: Proposal of a clinical index," *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, n° doi: 10.4317/medoral.25243, 2022.
- [169] N. S. R. Shetty, "Oral facial granulomatosis: A case report and a proposal of a diagnostic algorithm for oral granulomatous lesions," *J Oral and Maxillofacial Pathology*, n° doi: 10.4103/0973-029X.325238, 2021.
- [170] F. Plantier, "Cheilite de Miescher," *Annales de Dermatologie et de venerologie*, vol. 143, pp. 486-489, 2016.
- [171] N. Coppola e C. T., "Pitfalls and challenges in Oral Plasma Cell Mucositis: A systematic Review," *Journal of Clinical Medicine*, n° Doi: 10.3390/jcm.11216550, 2022.
- [172] N. Lockwood e S. Bhullar, "Persistent oral ulcers in a woman with Thymoma," *Journal American Academy of Dermatology*, n° <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2023.08.015>, 2023.
- [173] P. Mekasuwandit, "A patient with painful oral ulcers," *JAAD*, n° <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2023.10.015>, 2023.
- [174] Malamos e C. Scully, "Clinical Guide to Oral Diseases," *John Wiley & Sons Ltd*, 2021.
- [175] H. Pontes e I. Lameira, "Nonspecific ulcers on the edge of the tongue," *OOOO journal*, n° <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.06.004>, 2023.

- [176] T. LaBelle, “Diffuse gingival redness/erosions and sloughing,” *Dental.Washington.Edu*, nº <https://dental.washington.edu/oral-pathology/case-of-the-month-archives/com-may-2018/>, 2018.
- [177] Bascones-Martinez, “Oral Ulcers,” *Med Clin (Barc)*, vol. 125, pp. 590-7, 2005.
- [178] E. Vigaros, C. Bataille e F. Campana, “Ulcérations linguales chroniques ou récidivantes,” *Annales de Dermatologie et de vénéréologie*, nº <https://dx.doi.org/10.1016/j.jannder.2016.02.011>, 2016.
- [179] L. C. Furlano, “Oral ulcers in children - a clinical narrative overview,” *Italian Journal of Pediatrics*, nº <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01097-2>, 2021.
- [180] J. Sanchez.Bernal, C. Conejero e R. Conejero, “Aftosis oral recidivante,” *Actas Dermo-Sifilográficas*, vol. 111, nº <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>, pp. 471-480, 2019.
- [181] S.-S. M. López-López, “Oral Ulcers: Differential Diagnosis and Treatment,” *Medicina Clinica. (Barc)*, Vols. %1 de %2145-11, nº <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.017>, pp. 499-503, 2015.
- [182] M. Escoda, Gardiello e M. M., “Úceras dolorosas en la lingua,” *Actas Dermo-Sifilográficas*, nº <https://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.04.013>, 2013.
- [183] S. Minhas e S. e Aneequa, “Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update,” *Macedonian Journal of Medical Science*, vol. 7(19), nº <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.689>, pp. 3341-3347, 2019.
- [184] X. Zeng e X. Jin, “Difficult and complicated oral ulceration: an Expert consensus guideline for diagnosis,” *International Journal of Oral Science*, nº <http://doi.org/10.1038/s41368-022-00178-0>, 2022.
- [185] S. Leao e R. Porter, “Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders,” *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 21, nº doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02333.x, pp. 295-306, 2005.