



Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Patologia e Medicina Legal
PIBIC 2009



**Avaliação clínica e histopatológica de lesões orais em
pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico**

Manaus – 2010



Universidade Federal do Amazonas
Faculdade de Medicina
Departamento de Patologia e Medicina Legal
PIBIC 2009



**Avaliação clínica e histopatológica de lesões orais em
pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico**

**RELATÓRIO FINAL
PIB-S/021/2009**

Orientadora: Prof. Dra. Tatiana Nayara Libório dos Santos

Co-orientador: Prof. Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima

Aluna: Gisele Teixeira Milano

Colaborador: Eduardo Nobuo Kimura

Manaus - 2010

RESUMO

Introdução: Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica, auto-imune e multifatorial que pode afetar a mucosa oral em uma frequência de 9 a 45%, sobretudo em momentos de exacerbação da doença. **Objetivo:** Descrever as manifestações orais de pacientes portadores de LES provenientes de um Centro de Referência atendidos no período de agosto de 2009 a fevereiro de 2010. **Metodologia:** Foram avaliados prospectivamente 159 pacientes e seus respectivos prontuários. As lesões orais foram detectadas principalmente por exame clínico oral, por vezes histopatológico, sendo algumas manifestações registradas durante a evolução do lúpus como parte dos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia. **Resultados:** Dos pacientes avaliados, 5% (n=8) eram do sexo masculino e 95% (n=151) do sexo feminino, sendo 63% (n=99) pardos. O histórico de úlcera oral durante a evolução do lúpus ocorreu em 37% (n=59). Quanto ao estado da mucosa oral no momento do exame, 85% (n=136) dos pacientes apresentaram mucosa hígida, e somente 2% (n=3) a presença de úlceras orais. Adicionalmente, 10% (n=16) dos pacientes apresentaram suspeita de candidose, dos quais um caso de glossite romboidal mediana, 1% (n=1) mucocele, 1% (n=1) pigmentação racial e 1% (n=2) eritema de origem traumática. **Conclusão:** A maioria dos pacientes apresentava mucosa hígida no momento do exame, evidenciando um bom controle ambulatorial da doença. Parte considerável da amostra apresentou úlcera oral em algum momento da evolução da doença (37%), o que mostra a importância deste critério no diagnóstico do lúpus.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso, Manifestações Orais, Histopatologia.

INTRODUÇÃO

O LES é mais freqüente no sexo feminino que no masculino numa proporção de 8:1, não havendo predileção por raça e sendo a faixa etária de 20 a 40 anos a mais acometida (SONTHEIMER, 2003). O diagnóstico e subclassificação do lúpus são dados por uma correlação entre as manifestações clínicas e sorológicas. Na fase ativa da doença os sintomas predominantes são astenia, fadiga, febre e perda ponderal. Estes podem ser os sintomas iniciais dos pacientes com LES. Apesar de ser uma doença insidiosa, pode ocorrer a manifestação combinada destes sintomas durante o acometimento dos vários sistemas do organismo pela moléstia (HERSCHFUS, 1972; RHODUS, JOHNSON, 1990).

As alterações do lúpus costumam afetar articulações e pele, além de órgãos como rim, sistema nervoso, coração, dentre outros. O curso da doença é geralmente caracterizado por períodos de remissão e exacerbação, apresentando diferentes prognósticos (LOUIS e FERNANDES, 2001).

As manifestações orais no LES podem variar de 9 a 45% e são mais freqüentes nos momentos de exacerbação da doença (WALLACE, 1997; BURGE, 1989; JOHNSON et al., 1984; SCHIODT, 1984). Inicialmente, no LES, as lesões orais apresentam-se como petéquias que evoluem para ulcerações recobertas por pseudomembrana com um halo eritematoso ao seu redor podendo haver ou não sintomatologia dolorosa (JUNGELL et al., 1984; WALLACE, 1997).

Lesões orais no LE são relativamente freqüentes. Portanto a avaliação clínica e histopatológica conjunta dessas lesões é de considerável importância para o diagnóstico precoce da doença, pois as mucosites orais podem ser as primeiras manifestações na história natural do LE. Deste modo, é importante que se faça o diagnóstico diferencial das lesões orais do LE com outras entidades bucais, daí a necessidade do exame histopatológico convencional com hematoxilina e eosina e a coloração pelo PAS (ácido periódico de Schiff) (CARVALHO, 2008).

O exame histopatológico das lesões orais no LE apresentam como principais características hiperqueratose, hiperplasia epitelial alternada com

áreas de atrofia e degeneração vacuolar da camada basal. Algumas vezes surgem úlceras recobertas por exsudato fibrinoso. Há infiltrado linfocítico focal, intersticial ou perivascular em região subepitelial. Um infiltrado inflamatório mononuclear é encontrado em região perivascular mais profundamente. Um espessamento da membrana basal evidenciado pela coloração pelo Ácido Periódico de Schiff (PAS) completa o quadro da doença (HERSHFUS, 1972; JUNGELL et al., 1984; ORTEU et al., 2001; SCHIODT, 1984).

As lesões orais do LE apresentam um grande espectro clínico, o que dificulta seu diagnóstico diferencial com líquen plano, lesões traumáticas, leucoplasia, eritema polimorfo e pêfigo vulgar (HERSCHFUS, 1972; HUGHES et al., 1998; PLOTNICK e BURNHAM, 1986; SCHIODT, 1984; URMAN et al., 1978). Podem ainda ser confundidas com as lesões por *Cândida sp* ou podem estar associadas a ela sendo denominadas, desta forma, de infecção secundária (JENSEN et al., 1946; ORTEU et al., 2001).

Desta forma, torna-se imprescindível a necessidade da biópsia para identificar a origem das lesões bucais, pois o diagnóstico clínico é duvidoso devido à semelhança nos aspectos das lesões. Dessa maneira, o presente projeto de pesquisa tem por objetivo descrever as manifestações clínicas e os achados histopatológicos das lesões orais de pacientes portadores de LES, bem como verificar a frequência dessas lesões e a sua associação com a doença de base em pacientes provenientes do Serviço de Reumatologia do Ambulatório Araújo Lima da Universidade Federal do Amazonas atendidos no período de agosto de 2009 a junho de 2010.

REVISÃO DA LITERATURA

Lúpus em latim significa lobo e é um termo empregado desde o século XVI para descrever uma lesão ulcerada, eritematosa e destrutiva do tegumento da face semelhante à mordidas de lobo, o lúpus (ANTONOVYCH, 1995).

O lúpus eritematoso é uma doença auto-imune que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva. Possui apresentações clínicas variadas que vão desde o acometimento cutâneo com manifestações sistêmicas leves até a forma sistêmica com manifestações cutâneas na maioria dos casos (80-90%). O diagnóstico e subclassificação do lúpus é dado por uma correlação entre as manifestações clínicas e sorológicas (ANTONOVYCH, 1995; CARREL et al, 1990; CROWSON E MAGRO, 2001; HERSCHFUS, 1972; HUGHES et al, 1998; MOREIRA E GAMA, 2001; ORTEU et al, 2001; RHODUS e JOHNSON, 1990).

O LES é mais freqüente no sexo feminino que no masculino numa proporção de 8:1, não havendo predileção por raça e sendo a faixa etária de 20 a 40 anos a mais acometida. Entretanto, há descrição de casos em crianças (SONTHEIMER, 2003).

Nos EUA, a prevalência de LES é de 14,6 a 50,8 doentes para 100.000 habitantes. Análises clínicas mostram que 90% dos doentes de LE são mulheres, sendo que elas são 6 vezes mais acometidas que os homens na faixa etária de 15 a 64 anos e 4 vezes mais acometidas na idade acima dos 65 anos. As mulheres negras na idade entre 15 e 64 anos são 4 vezes mais acometidas que as mulheres brancas (HOCHBERG, 1997).

Em uma análise de 131.000 doentes com LES feita pelo “National Arthritis Data Workgroup” em 1985, 7.000 doentes eram homens brancos, 7.000 eram homens negros, 43.000 eram mulheres brancas e 74.000 eram mulheres negras (HOCHBERG, 1997).

O LES é 7 vezes mais incidente que o LEC. O LEC ocorre com mais frequentemente entre os 20 e 40 anos de idade não sendo excluída a possibilidade de se manifestar na infância. Mulheres e homens são acometidos em uma proporção de 3:1. E todas as raças são acometidas pelo LEC havendo uma maior prevalência na raça negra (SONTHEIMER, 2003).

A avaliação de aspectos epidemiológicos do lúpus eritematoso cutâneo crônico no Brasil demonstrou um maior predomínio da doença no sexo feminino sobre o masculino numa proporção de 3,4:1. Ainda foram identificadas lesões em mucosa ou epitélio de transição em 27,2% dos casos (FREITAS e PROENÇA, 2003).

Trata-se de uma doença heterogênea em que o envolvimento cutâneo e mucoso nem sempre está associado à manifestação sistêmica da doença (SONTHEIMER E PROVOST, 1997).

É uma doença caracterizada pelo desenvolvimento primário de auto-anticorpos que acometem a pele, o sistema nervoso central, o sistema cardiovascular, as membranas serosas, os pulmões, os rins e as células sanguíneas (COOPER et al., 2002; de ROSSI e GLICK, 1998).

O lúpus é uma doença mediada por complexos imunes patogênicos que são resultado da produção de auto-anticorpos, os quais reagem com componentes celulares e extra-celulares, como DNA, outros ácidos nucleicos, nucleoproteínas, componentes citoplasmáticos, antígenos de superfície e componentes da matriz extracelular (ANTONOVYCH, 1995). Deste modo, os auto-anticorpos, associados aos componentes celulares e extra-celulares, formam complexos imunes que geram uma resposta inflamatória que culmina em apoptose, destruição tecidual e até mesmo falência do órgão acometido (de ROSSI e GLICK, 1998).

Acredita-se que as variações hormonais possam explicar a maior incidência de lúpus no sexo feminino, mas isso ainda não é comprovado cientificamente. Especula-se também a possível relação do lúpus com fatores genéticos (isso explicaria a coincidência de casos familiares em que há a associação de algumas doenças congênitas e fatores do complemento, maior incidência de auto-anticorpos, como o fator anti-núcleo-FAN), antígenos de histocompatibilidade, infecções virais, fatores ambientais, radiação ultravioleta A, estresse, drogas, traumas físicos (DUARTE, 2004; RHODUS e JOHNSON, 1990; TAN, 1996).

A radiação ultravioleta pode provocar o início da doença ou gerar exacerbações do lúpus em 60% dos pacientes pelo mecanismo de exposição de auto-antígenos, o que gera a formação de auto anticorpos em pacientes com pré-disposição à doença. Foto-testes com UVA e UVB evidenciam o

aparecimento de lesões cutâneas em pacientes com lúpus eritematoso. A causa do aparecimento dessas lesões é idiopática, embora seja conhecida a possibilidade de indução de células supressoras ou alterações no ritmo de apoptose dos queratinócitos (MOREIRA E GAMA, 2001; HAHN, 1997).

Em 1852, CASENAVE descreveu a relação das lesões do lúpus com fotossensibilidade, alterações articulares e maior predominância no sexo feminino. As formas discóide e disseminada do lúpus foram descritas por HEBRA e KAPOSÍ em 1845 e 1875, respectivamente, e foram enfatizadas por OSLER, entre 1895 e 1904, associando os sintomas a possíveis alterações vasculares. HARGRAVE, em 1948, caracterizou as células “LE” (lúpus eritematoso) na medula óssea, o que significou um grande avanço na compreensão da doença.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença auto-imune com grande espectro de expressões clínicas, variando desde a doença branda cutâneo-articular até formas graves com doença renal, do sistema nervoso central, hemólise e plaquetopenia (MACHADO et al, 2008).

Os sinais prodrômicos ou da fase ativa da doença são sintomas como astenia, fadiga, febre e perda ponderal. Estes podem ser os sintomas iniciais dos pacientes com LE. Apesar desta doença ser insidiosa, pode ocorrer a manifestação combinada destes sintomas durante o acometimento dos vários sistemas do organismo pela moléstia (HERSCHFUS, 1972; RHODUS e JOHNSON, 1990).

Frequentemente as primeiras alterações do lúpus ocorrem nas articulações e na pele. O curso e o prognóstico da doença não são definidos e são caracterizados por períodos de remissão e exacerbação da doença com o envolvimento de órgãos e tecidos em diversas combinações (LOUIS e FERNANDES, 2001).

Para o diagnóstico de lúpus são utilizados os critérios de classificação propostos pelo American College of Rheumatology, em 1982, e revisados em 1997 (Anexo A). O diagnóstico se fundamenta na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios descritos no anexo A (BORBA et al., 2008; CARVALHO, 2008; KALUNIAN, 1997; LOUIS e FERNANDES, 2001; MOREIRA E GAMA, 2001; OLIVEIRA, 2001).

Dores musculares e articulares são uma das primeiras manifestações do LE. Há uma simetria no acometimento da artrite e as áreas de predileção são as articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, joelhos e punhos (BIESECKER et al., 1982; HERSCHFUS, 1972; KALUNIAN, 1997; MOREIRA E GAMA, 2001; OLIVEIRA, 2001; SONTHEIMER, 2003).

Em 50% dos doentes a dor articular é de moderada a intensa. Dor, rigidez e inflamação articular são um padrão recorrente e o início da manifestação pode ser insidioso ou agudo (KALUNIAN, 1997; MOREIRA E GAMA, 2001; SONTHEIMER, 2003).

Segundo Esdaile et al., em 1981, o envolvimento da articulação têmporo-mandibular ocorre em 60% dos casos. Schiodt, em 1984, relatou alterações radiológicas em 30% dos casos. E Hughes, em 1998 observou erosão e achatamento dos côndilos.

Metade dos pacientes com LES apresentam doença renal. Mesmo a maioria dos doentes sendo assintomática, pode detectar-se hipertensão e alterações laboratoriais. Insuficiência renal e nefrite são resultantes da inflamação causada pela deposição de imunoglobulinas e complemento (HOOKER, 1988; HUGHES, 1998; RHODUS e JOHNSON, 1990; SONTHEIMER, 2003). Além dos critérios diagnósticos, a hematúria (mais de 5 hemácias por campo), o aumento da creatinina sérica e a hipertensão arterial são sinais comuns de envolvimento renal (KALUNIAN, 1997; OLIVEIRA, 2001; SONTHEIMER, 2003).

O envolvimento do sistema nervoso central pode ocorrer como primeira manifestação do LES ou surgir com a evolução da doença e indicando maior morbidade do caso. As principais alterações neurológicas e psiquiátricas são: cefaléia, mudança de comportamento, diminuição da cognição e da memória, delírios, afasia, hemiparesia. Outras alterações que podem surgir são delírio, coma, alucinações, acidente vascular cerebral, neuropatias periféricas, convulsões focais ou generalizadas (SONTHEIMER, 2003; WALLACE e METZGER, 1997).

Mais da metade de doentes com LE (53%) têm risco aumentado em três vezes de desenvolver cardiopatias como pericardite, miocardite, endocardite e aneurisma da aorta (HUGHES et al., 1998).

O envolvimento mucocutâneo aparece em torno de 70% dos pacientes, sendo seu achado extremamente útil para o diagnóstico do LE. Em cerca de um quarto dos pacientes a manifestação de pele está presente ao diagnóstico, sendo a segunda mais freqüente, só superada pelas manifestações articulares. Sua importância fica bem evidente ao se observar que quatro dos onze critérios da classificação para essa doença proposta pelo Colégio Americano de Reumatologia são dermatológicos: fotossensibilidade, eritema malar, úlceras orais e lesões discóides. Em certos casos, a lesão cutânea oferece, também, ajuda no prognóstico e na previsão de envolvimento de determinados órgãos internos (SATO et al, 2006 e MACHADO et al, 2008).

As manifestações orais no LES podem variar de 9 a 45% e são mais freqüentes nos momentos de exacerbação da doença. No LEC, a prevalência das lesões orais está entre 3 e 20% (WALLACE, 1997; BURGE, 1989; JOHNSON et al., 1984; SCHIODT, 1984).

Inicialmente, no LES, as lesões orais apresentam-se como petéquias que evoluem para ulcerações recobertas por pseudomembrana apresentando um halo eritematoso ao seu redor. Pode haver ou não sintomatologia dolorosa (JUNGELL et al., 1984; WALLACE, 1997).

Algumas lesões orais no lúpus apresentam-se como ulcerações, enantemas, placas esbranquiçadas e púrpuras. O grande espectro clínico das lesões orais no lúpus permite seu diagnóstico diferencial com o líquen plano, lesões traumáticas, leucoplasia e candidose, havendo a necessidade de estudo histológico e micológico para a definição da lesão. Há também o acometimento da semimucosa labial pelo lúpus denominado queilite lúpica que deve ser biopsiada para o diagnóstico diferencial com a queilite actínica (HUGHES et al., 1998).

Um estudo realizado por Urman et al. Em 1978 observou 47 doentes com lesões orais provenientes do LES. Destes 26% apresentaram lesões em palato duro e 82% na mucosa jugal e gengiva. Foi observado que os doentes acometidos por estas lesões orais encontravam-se na fase ativa da doença. Em 1984, Johnson et al. Relataram que 45% dos pacientes Com LES apresentaram lesões em mucosa oral e labial.

Aproximadamente 25% dos casos de LEC apresentam lesões orais as quais coexistem ou precedem as alterações cutâneas. As áreas mais

envolvidas são a semimucosa labial, o palato e a mucosa jugal. Frequentemente os lábios inferiores são afetados e podem estar acometidos por fissuras, hemorragias ou edema. Placas ou botões hiperqueratósicos em mucosa jugal são as lesões mais encontradas no LEC (EDWARDS e GAYFORD, 1977; HERSCHFUS, 1972; HUGHES, 1998; JUNGELL, 1984; RHODUS e JOHNSON, 1990; SCHIODT, 1984; WALLACE, 1997).

Lesões crônicas do LE são susceptíveis a infecções secundárias como candidose, havendo também a possibilidade do desenvolvimento de carcinomas sobre as lesões crônicas e superficiais (SHKLAR e McCARTHY, 1978).

As lesões orais do LE apresentam um grande espectro clínico, o que dificulta seu diagnóstico diferencial com líquen plano, lesões traumáticas, leucoplasia, eritema polimorfo e pêfigo vulgar (HERSCHFUS, 1972; HUGHES et al., 1998; PLOTNICK e BURNHAM, 1986; SCHIODT, 1984; URMAN et al., 1978).

As lesões do LE podem ser confundidas com as lesões por *Cândida sp* ou podem estar associadas a ela sendo denominadas, desta forma, de infecção secundária (JENSEN et al., 1946; ORTEU et al., 2001).

O exame histopatológico das lesões orais no LE apresentam como principais características hiperqueratose, hiperplasia epitelial alternada com áreas de atrofia e degeneração vacuolar da camada basal. Algumas vezes surgem úlceras recobertas por exsudato fibrinoso. Há infiltrado linfocítico focal, intersticial ou perivascular em região subepitelial. Um infiltrado inflamatório mononuclear é encontrado em região perivascular mais profundamente. Um espessamento da membrana basal evidenciado pela coloração pelo Ácido Periódico de Schiff (PAS) completa o quadro da doença (HERSCHFUS, 1972; JUNGELL et al., 1984; ORTEU et al., 2001; SCHIODT, 1984).

Vesículas subepiteliais com separação da junção lâmina própria e epitélio são observadas no exame histopatológico das lesões bolhosas orais do LE. Há o predomínio de leucócitos polimorfonucleares no tecido conjuntivo e na membrana basal destas lesões. Na presença de microabscessos, o aspecto histológico é semelhante à dermatite herpetiforme (JORIZZO et al., 1992; PLEMONS et al., 1999; ORTEU et al., 2001).

Conhecer também o espectro das manifestações cutâneas de um paciente com LES é muito importante porque a análise desse componente clínico, facilmente acessível à inspeção, pode fornecer pistas essenciais para o entendimento do paciente (MACHADO et al, 2008).

Baseado no exposto estudaremos as lesões orais presentes em pacientes portadores de LES através da análise de seus aspectos clínicos e histopatológicos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever as manifestações clínicas e os achados histopatológicos das lesões orais presentes em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a frequência das lesões orais em pacientes portadores de LES;
- Descrever as manifestações orais presentes nos pacientes portadores de LES;
- Descrever os aspectos histopatológicos das lesões orais presentes nos pacientes portadores de LES;
- Relacionar as manifestações orais com o LES.

MATERIAL E MÉTODOS

DADOS DA PESQUISA

O presente estudo é de caráter transversal, sendo prospectivo por ter sido realizado por meio da análise clínica de pacientes classificados como portadores de LES de acordo com os critérios da Academia Americana de Reumatologia (BORBA et al., 2008), que foram atendidos no Ambulatório Araújo Lima (AAL) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), no período de agosto de 2009 à fevereiro de 2010; e retrospectivo, pois foi realizada consulta aos prontuários médicos destes mesmos pacientes.

É importante salientar que este estudo foi protocolado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas sob o CAAE de número 0105.0.115.000-09 (Anexo B).

CRITÉRIOS UTILIZADOS

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes de ambos os sexos,
- Pacientes maiores de 18 anos de idade
- Pacientes com diagnóstico de LES de acordo com os critérios da Academia Americana de Reumatologia (BORBA et al., 2008).

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes portadores de coagulopatia grave no momento da biópsia;
- Pacientes fazendo uso de anticoagulantes;
- Pacientes com infecção ativa local;
- Mulheres grávidas.

Foi aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo C) e após a assinatura dos pacientes, foi preenchida uma ficha clínica por meio da análise de prontuários médicos. Nesta ficha clínica foram

coletados dados de identificação dos pacientes como dados pessoais, de condição sócio-econômica e dados anamnésicos. Segue em anexo a ficha na qual constará todas as informações clínicas e histológicas desses pacientes (anexo D).

Em seguida, os pacientes foram avaliados através do Exame Clínico Odontológico.

EXAME CLÍNICO ODONTOLÓGICO

No exame clínico odontológico constou a avaliação da mucosa jugal, da semimucosa labial, da gengiva, do assoalho bucal, do palato duro, do palato mole e da superfície lingual.

ANÁLISE HISTOLÓGICA

Nos casos em que havia alguma lesão suspeita que não fosse facilmente diagnosticada somente pela avaliação clínica, foi feita a biópsia. As lesões consideradas suspeitas incluíam feridas que não cicatrizavam em até duas semanas, áreas esbranquiçadas que não eram removidas com a raspagem, áreas pigmentadas, nódulos e outras alterações evidentes. Sempre que possível essas lesões eram fotografadas, bem como as lesões cutâneas com finalidade ilustrativa.

As biópsias foram executadas por um cirurgião-dentista (própria orientanda) e pelo colaborador médico especialista em Dermatologia no Serviço de Pequenas Cirurgias da Dermatologia do AAL. O material foi enviado ao Serviço de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da UFAM juntamente com uma ficha de requisição de biópsia, devidamente preenchida, para posterior processamento histológico e análise microscópica. O agente fixador de escolha foi o formol 10%, por ser o fixador histológico universal.

O material foi analisado macroscopicamente por um patologista do DPML, de maneira a identificar os aspectos referentes à coloração, consistência, formato, superfície e tamanho e posteriormente submetido à clivagem e processamento histológico. Esta fase foi realizada pela equipe

técnica do mesmo serviço e constou das seguintes etapas: desidratação em cadeias ascendentes de álcool, diafanização através do uso de xilol, impregnação em parafina para posterior inclusão e confecção de blocos de parafina, o qual foi submetido a cortes na espessura 5µm, através do uso de micrótomo. Estes cortes foram distendidos em banho Maria a 55°C e transferidos para lâminas histológicas apropriadas. A seguir as lâminas foram submetidas à desparafinização e finalmente coradas com o corante universal Hematoxilina Eosina (HE) e montadas em resina permount para exame ao microscópio de luz. Em seguida foi feita a avaliação histopatológica por patologista do DPML (orientadora).

Os dados coletados através dos exames foram tabulados e submetidos à análise descritiva observando freqüências percentuais das alterações observadas.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O estudo refere-se a um censo com todos os pacientes que satisfazem os critérios de inclusão atendidos no Ambulatório Araújo Lima no período de agosto de 2009 a fevereiro de 2010.

As análises estatísticas foram realizadas usando o software estatístico MINITAB 14 e R 2.8. Métodos padrões de análises exploratória de dados foram realizados.

Para análise da significância de diferenças de proporções entre variáveis discretas e dicotômicas o teste do Chi-quadrado foi utilizado. Nos casos em que a freqüência esperada de um determinado evento for inferior a cinco utilizaram o Teste exato de Fisher.

As comparações entre médias (variáveis quantitativas) foram realizadas utilizando Análise de Variância (ANOVA) ou teste t de Student, em caso de variáveis com distribuição normal. Nos casos em que os pré-supostos necessários não forem observados, foram utilizados os testes não-paramétricos de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney como apropriado.

Para verificação das correlações foram utilizados os coeficientes de correlação não paramétricos.

Como trata-se de um censo não houve necessidade de se calcular tamanho de amostra bem como nível de significância.

RESULTADOS FINAIS

No período de agosto de 2009 a fevereiro de 2010 foram avaliados clinicamente pelo pesquisador 159 pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico provenientes do Ambulatório Araújo Lima do Hospital Universitário Getúlio Vargas. Todas as informações coletadas referentes às variáveis: sexo, idade, raça, estado atual da mucosa oral e estado da mucosa oral no decorrer da evolução do Lúpus Eritematoso Sistêmico estão agrupadas na Tabela 1. O banco de dados do presente estudo encontra-se no anexo E.

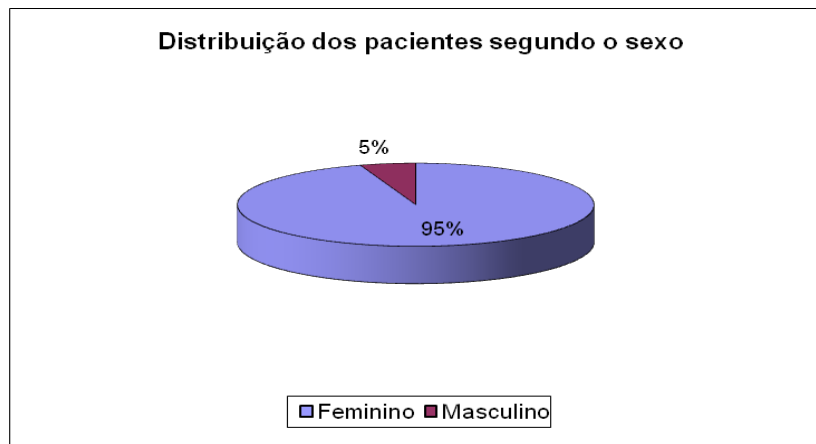
Tabela 1: Perfil dos pacientes.

Variáveis	f	f (%)	Média ± DP	Amplitude
Sexo				
Feminino	151	94,97%		
Masculino	8	5,03%		
Idade				
20 anos ou menos	20	12,58%		
21 - 30 anos	44	27,67%		
31 - 40 anos	50	31,45%		
41 - 50 anos	24	15,09%	34 ± 11,7	11 - 67 anos
51 - 60 anos	17	10,69%		
61 - 70 anos	2	1,26%		
Indeterminado	2	1,26%		
Raça				
Branca	50	31,45%		
Parda	99	62,26%		
Preta	5	3,14%		
Indígena	3	1,89%		
Indeterminada	2	1,26%		

f: Frequência; f(%): Frequência Relativa

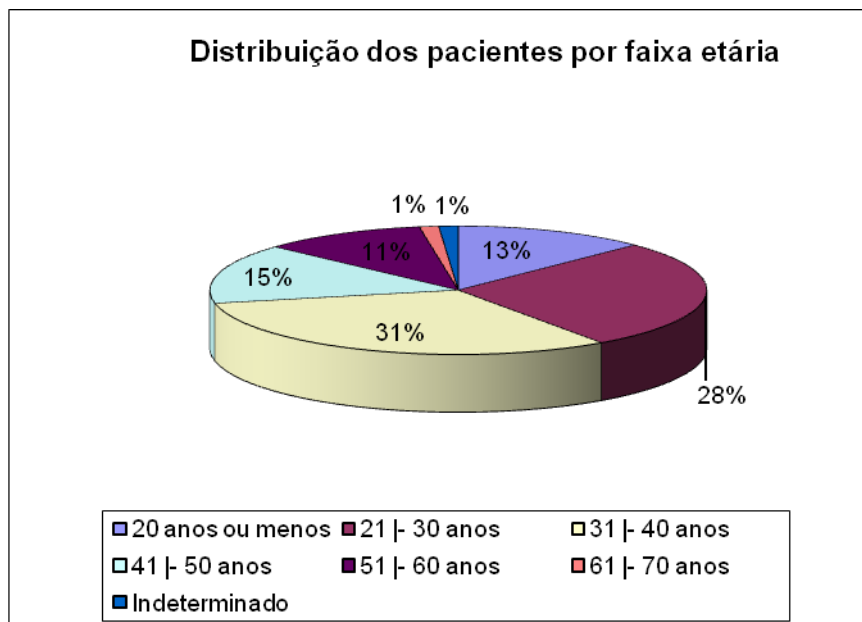
Do total de 159 casos registrados 8 (5,03%) são do sexo masculino e 151 (94,97%) são do sexo feminino. Pode-se visualizar essa distribuição pelo Gráfico 1:

Gráfico 1: Distribuição dos pacientes segundo o sexo.



Para a variável idade, a análise foi feita por faixa etária. Observa-se que a distribuição foi de 20 pacientes (12,58%) para idade abaixo ou igual a 20 anos, 44 (27,67%) para idade de 21 a 30 anos, 50 (31,45%) para idade de 31 a 40 anos, 24 (15,09%) para idade de 41 a 50 anos, 17 (10,69%) para idade de 51 a 60 anos, 2 (1,26%) para idade de 61 a 70 anos e 2 (1,26%) para idade indeterminada. A média de idade aproximada dos pacientes é de 34 anos, com desvio de 11,7 anos para mais ou para menos. A idade mínima foi de 11 anos e a máxima foi de 67 anos. Pode-se melhor visualizar essa distribuição através do Gráfico 2:

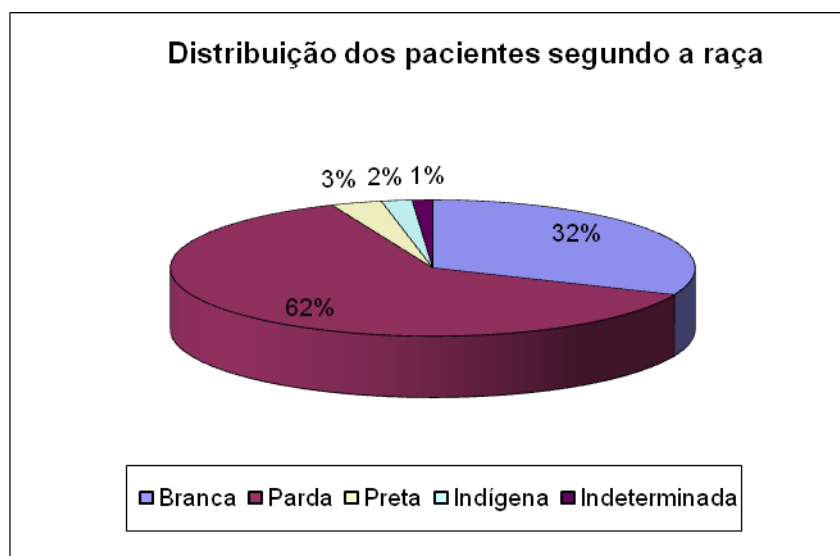
Gráfico 2: Distribuição dos pacientes por faixa etária.



Para a variável raça observa-se que a maioria dos pacientes, 99 (62,26%), são pardos; 50 (31,45%) são brancos; 5 (3,14%) são da cor negra; 3

(1,89%) são indígenas e apenas 2 (1,26%) têm a raça indeterminada. Pode-se observar essa distribuição através do Gráfico 3:

Gráfico 3: Distribuição dos pacientes segundo a raça.



A Tabela 2 traz as informações relacionadas às alterações na mucosa oral dos pacientes.

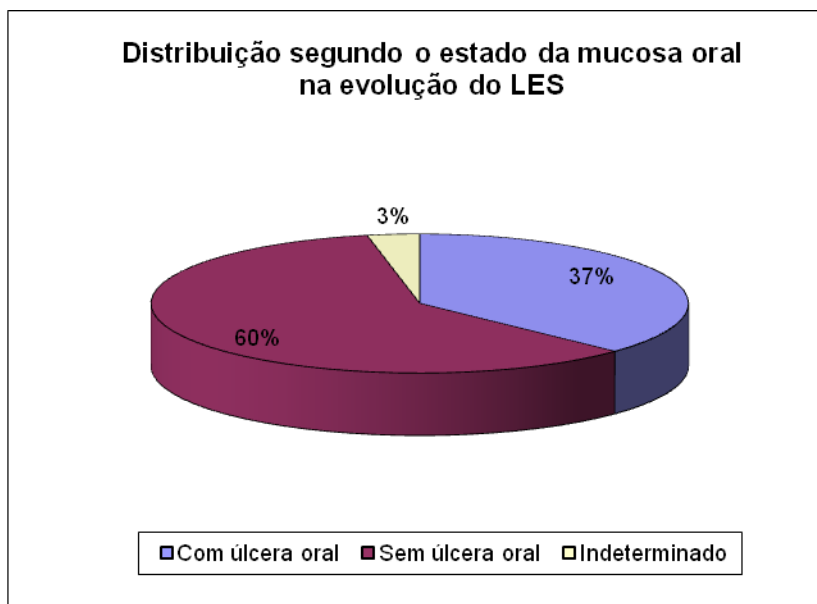
Tabela 2: Distribuição dos pacientes segundo as alterações da mucosa oral.

Variáveis	f	f (%)
Estado da mucosa oral na evolução do LES		
Com úlcera oral	59	37,11%
Sem úlcera oral	95	59,75%
Indeterminado	5	3,14%
Estado atual da mucosa oral		
Eritema	2	1,26%
Mucocele	1	0,63%
Mucosa hígida	136	85,53%
Pigmentação racial	1	0,63%
Suspeita de Candidose	16	10,06%
Úlcera	3	1,89%

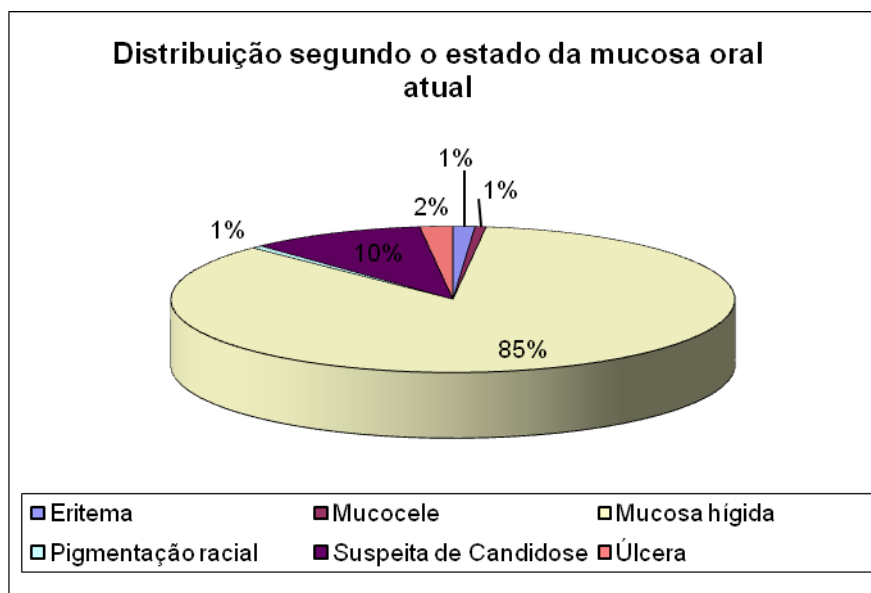
f: Frequência; f(%): Frequência Relativa

Quanto ao estado da mucosa oral durante a evolução do lúpus eritematoso sistêmico, 95 pacientes (60%) nunca apresentaram úlcera oral, 59 (37%) apresentaram úlcera oral durante a evolução da doença e 5 pacientes (3%) não apresentaram registros quanto a esse quesito. A visualização dessa distribuição pode ser feita através do Gráfico 4:

Gráfico 4: Distribuição dos pacientes de acordo com o estado da mucosa oral na evolução do LES.



No caso do estado atual da mucosa oral, observa-se que a maioria absoluta dos pacientes, 136 (85%), apresenta mucosa hígida; 16 pacientes (10%) têm suspeita de candidose, 3 (2%) têm úlcera oral; 2 (1%) apresentam eritema traumático, 1 (1%) tem mucocele e 1 (1%) manifesta pigmentação racial. Essa distribuição pode ser observada através do Gráfico 5:



Foram realizadas até o momento 3 biópsias, sendo que nenhuma delas revelou confirmação de lúpus, já que o diagnóstico foi descritivo.

DISCUSSÃO

Em nossa pesquisa procuramos descrever as manifestações clínicas e os achados histopatológicos das lesões orais presentes em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) verificando a frequência dessas lesões, descrevendo as manifestações orais e os aspectos histopatológicos das mesmas e relacionando estas lesões orais com o LES.

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com diagnóstico clínico de LES segundo a Academia Americana de Reumatologia. Foram excluídos da pesquisa portadores de coagulopatia grave, usuários de anticoagulantes, mulheres grávidas e pacientes com infecção ativa no local da lesão. Por este motivo foram excluídos 3 pacientes menores de 18 anos da pesquisa. Sendo assim, dos 159 pacientes analisados, apenas 156 permaneceram na pesquisa.

O presente estudo confirmou dados da literatura os quais afirmam que o LES acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva numa proporção de 8:1 (SONTHEIMER, 2003), pois em nossas análises estatísticas encontramos um percentual correspondente de 95% mulheres acometidas contra 5% de homens. Além disso, a maior parte destas mulheres encontrava-se na faixa etária de 21 a 40 anos, o que também confirma a idade reprodutiva. Segundo Hochberg, em 1997, análises clínicas mostravam que 90% dos doentes portadores de LE são mulheres, sendo que elas são 6 vezes mais acometidas que os homens na faixa etária de 15 a 64 anos e 4 vezes mais acometidas na idade acima dos 65 anos. As mulheres negras na idade entre 15 e 64 anos são 4 vezes mais acometidas que as mulheres brancas. Em nosso estudo pudemos observar que a grande maioria dos portadores de LES é parda, o que correspondeu a 63% dos pacientes, estando a cor branca em segundo lugar com 31% dos casos, a cor negra com 3%, os indígenas com 2% e os pacientes de raça indeterminada foram 1% do total da amostra.

Duarte em 2004, cogitou a possibilidade de que as variações hormonais possam explicar a maior incidência de lúpus no sexo feminino, mas isso ainda não foi comprovado cientificamente.

Em nossa pesquisa, parte considerável da amostra apresentou úlcera oral em algum momento da evolução da doença (37%), o que mostra a

importância deste critério no diagnóstico do lúpus. Além disso, 85% apresentou mucosa oral hígida no momento do exame e não encontramos nenhum caso de lesão oral lúpica comprovada histopatologicamente. Encontramos apenas suspeitas clínicas em 3 pacientes submetidos a biópsias cujos resultados não comprovaram as suspeitas clínicas, mas também não as descartaram.

Três pacientes foram biopsiados. As lesões biopsiadas encontravam-se em região de palato duro, eram de formato arredondado e aspecto ulceroso. Um estudo realizado por Urman et al. em 1978 observou 47 doentes com lesões orais provenientes do LES. Destes 26% apresentaram lesões em palato duro e 82% na mucosa jugal e gengiva. Foi observado que os doentes acometidos por estas lesões orais encontravam-se na fase ativa da doença.

A primeira biópsia teve com laudo fragmentos de epitélio sem alterações dignas de nota. O corte histológico revelou um diminuto fragmento de epitélio pavimentoso estratificado exibindo acantose e espongiose. Intensa hemorragia acompanhava o fragmento o que certamente dificultou a leitura da lâmina.

A segunda biópsia teve como laudo mucosite de interface sendo que o corte da peça não foi representativo da lesão, por este motivo não foi possível avaliar nitidamente a camada basal pela coloração de PAS (ácido periódico de Schiff) não podendo ser excluída a possibilidade de lesão lúpica oral. Além disso, o paciente que forneceu o material desta biópsia era menor de 18 anos tendo sido eliminado do estudo. A terceira biópsia possuía material insuficiente, impossibilitando a leitura da lâmina.

O reduzido percentual de pacientes lúpicos portadores de lesão oral no momento da consulta evidenciou um bom controle ambulatorial da moléstia, considerando que as manifestações orais no LES são mais comumente encontradas em períodos de exacerbação da doença (WALLACE, 1997; BURGE, 1989; JOHNSON et al., 1984; SCHIODT, 1984).

Segundo Hughes et al. em 1998, grande espectro clínico das lesões orais no lúpus permite seu diagnóstico diferencial com o líquen plano, lesões traumáticas, leucoplasia e candidose, havendo a necessidade de estudo histológico e micológico para a definição da lesão.

Em 1984, Johnson et al. relataram que 45% dos pacientes com LES apresentaram lesões em mucosa oral e labial. Desta forma, encontramos um percentual de 10% de lesões orais sugestivas clinicamente de candidose

acometendo principalmente palato duro. Infelizmente essas lesões não receberam diagnóstico laboratorial pela citologia esfoliativa. Contudo, a prova terapêutica com bochechos diários com suspensão oral de nistatina confirmou uma boa parte dos casos suspeitos. A confirmação de todos os casos não foi possível pelo não retorno a consulta de controle após o término do tratamento.

CONCLUSÃO

- A maioria dos pacientes apresentava mucosa hígida no momento do exame, evidenciando um bom controle ambulatorial da doença.
- Parte considerável da amostra apresentou úlcera oral em algum momento da evolução da doença (37%), o que mostra a importância deste critério no diagnóstico do lúpus.

REFERÊNCIAS

1. Antonovych TT. Pathology of systemic lupus erythematosus. Washington DC, American Registry of Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, 1995.
2. Biesecker G, Lavin L, Ziskind M, Koffler D. Cutaneous localization of membrane attack complex in discoid and systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med.* 1982;306:264-270.
3. Borba EF, Latorre LC, Brenol JCT, Kayser C, da Silva NA, Zimmermann AF, de Pádua PM, Costallat LTL, Bonfá E, Sato EI. Consenso de Lúpus Eritematoso Sistêmico. *Rev Bras Reumatol.* 2008 jul/ago;48(4):196-207.
4. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1989;121(6):727-41.
5. Carvalho FRG. Manifestações Oraís do Lúpus Eritematoso: Avaliação Clínica, Histopatológica e Perfil Imuno-Histoquímico dos Componentes Epitelial, Membrana Basal e Resposta Inflamatória [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.
6. Carrel R, Anderson R, Jackson T, Slanek S. Systemic lupus erythematosus: A teenage patient. *J Clin Pediatric Dent.* 1990;15(1):55-9.
7. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Allergies, infections and familiar history. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:982-9.
8. Crowson NA, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cut Pathol.* 2001;28:1-23.
9. De Rossi SS, Glick M. Lupus erythematosus: considerations for dentistry. *JADA.* 1998;129(3):330-9.
10. Duarte AA. Colagenoses e a Dermatologia. São Paulo: Ed. do autor; 2004.
11. Edwards MB, Gayford JJ. Oral lupus erythematosus. *Oral Surg.* 1977;31:332-42.
12. Esdaile JM. A deforming arthritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheumatol Dis.* 1981;40:124-6.
13. Faiçal S, Uehara MH. Efeitos sistêmicos dos tomadores crônicos de corticóides. *Rev Ass Med Brasil.* 1998;44(1):69-74.
14. Freitas THP, Proença NG. Chronic cutaneous lupus erythematosus: study of 290 patients. *An Bras Dermatol.* 2003 Nov/Dez;78(6):703-12.
15. Hahm BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Dubois lupus erythematosus.* 5 ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:69-76.
16. Herschfus L. Lupus erythematosus. *J Oral Med.* 1972;27(1):12-18.
17. Hochberg MC. Updating th American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
18. Hooker RS. Systemic lupus erythematosus. *Phys Assist.* 1988;12:71-90.
19. Hughes CT, Downey MC, Winkley GP. Systemic Erythematosus: a review of dental professionals. *J Dent Hyg.* 1998;72(2):35-40.

20. Jensen JL, et al. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *J Oral Pathol Med.* 1999;28:317-22.
21. Johnson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984;11:38-42.
22. Jorizzo JL, Salisbury PL, Rogers RS 3rd, Goldsmith SM, Shar GG, Callen JP. Oral lesions in systemic lupus erythematosus. Do ulcerative lesions represent a necrotizing vasculitis? *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:389-94.
23. Jungell P, Malmström M, Wartiovaara J. Light, electron and immunofluorescence microscopic features of oral lichen planus, lupus erythematosus and leukoplakia. *Proc Finn Dent Soc* 1984;80:107-14.
24. Kalunian KC. Definition, classification, activity and damage indices. *Dubois lupus erythematosus.* 5 ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:19-29.
25. Kuhn A, Herman M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):939-50.
26. Louis PJ, Fernandes R. Review of Systemic Lupus Erythematosus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2001; 91 (5): 512-6.
27. Machado APB, Dykyj MT, Vandresen N, Skare TL. Envolvimento mucocutâneo no lúpus eritematoso sistêmico e sua associação com auto-anticorpos. *An. Bras. Dermatol.* vol.83 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2008.
28. Oliveira SKF. Lúpus eritematoso sistêmico, dermatopoliomiosite, esclerose sistêmica e vasculites juvenis. *Reumatologia-Diagnóstico e tratamento.* São Paulo: Editora Médica e Científica;2001.
29. Orteu CH, Buchanan JAG, Hutchinson I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br J Dermatology.* 2001;144:1219-23.
30. Plemons JM, Gonzales TS, Burkhart NW. Vesiculobullous diseases of the oral cavity. *Periodontology.* 2000 1999;21:158-75.
31. Rhodus LN, Johnson DK. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. *Quintessence Int.* 1990;21(6):461-5.
32. Sampaio SAS, Rivitti EA. *Dermatologia.* 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2001.
33. Sato EI, Bonfá ED, Costallat LTL, Silva NA, Brenol JCT, Santiago MB, Szajubok JCM, Rachid Filho A, Barros RT, Vasconcelos M. Lúpus eritematoso sistêmico: acometimento cutâneo/articular. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2006 Nov/Dec;52(6):375-88.
34. Schiodt M. Oral manifestations of lupus erythematosus. *Int J Oral Surg.* 1984;13:101-47.
35. Shklar G, McCarthy PL. The oral lesions of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1978;114:1031.
36. Sontheimer RD, Provost TT. *Lupus erythematosus.* Baltimore, Williams & Wilkins. 1997:569-623.
37. Sontheimer RD. *Lupus Erythematosus.* Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine.* 6 ed., volume II, New York, McGraw-Hill Companies, 2003:1677-93.

38. Synkowski DR, Hemam SM, Provost TT. Lupus erythematosus: laboratory testing and clinical subsets in the evolution of patients. *Med Clin North Am.* 1980;64:921-40.
39. Tan EM. Pathophysiology of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus and related diseases. *Adv Dent Res.* 1996;10(1):44-6.
40. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978;21:58-61.
41. Wallace DJ. Cutaneous and cutaneousvascular manifestation of systemic lupus erythematosus. *Dubois lupus erythematosus.* 5 ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:693-722.
42. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic lupus erythematosus and the nervous system. *Dubois lupus erythematosus.* 5 ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1997:723-54.

ANEXO – A

CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DE LES DO AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY REVISADOS EM 1997³

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

ANEXO - B



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM



PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas aprovou, em reunião ordinária realizada nesta data, por unanimidade de votos, o Projeto de Pesquisa protocolado no CEP/UFAM com CAAE nº. 0105.0.115.000-09, intitulado: **“Avaliação clínica e histopatológica de lesões orais em pacientes com Lúpus Eritematoso acompanhados no Ambulatório Araújo Lima”**, tendo como Pesquisadora Responsável Tatiana Nayara Libório dos Santos.

Sala de Reunião da Escola de Enfermagem de Manaus – EEM da Universidade Federal do Amazonas, em Manaus/Amazonas, 19 de maio de 2009.

Prof. Dr. David Lopes Neto
Coordenador do CEP/UFAM

ANEXO - C



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



Título: Avaliação clínica e histopatológica de lesões orais em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico acompanhados no Ambulatório Araújo Lima

Pesquisador(es) responsável(is): Gisele Teixeira Milano, Dra. Tatiana Libório, Dr. Domingos Lima, Eduardo Nobuo Kimura

Telefone para contato: 3305-4721 **email:** gtmilano@yahoo.com.br, nobuo_kimura@uol.com.br, domingoslima@uol.com.br, tliborio@usp.br

Local da coleta de dados: Serviço de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) do Ambulatório Araújo Lima.

Nº Ficha: _____

Prezado(a) Senhor(a):

As informações abaixo têm por finalidade esclarecer e pedir sua participação voluntária nesta pesquisa que será realizada no Serviço de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) do Ambulatório Araújo Lima em parceria com o Laboratório de Patologia Cirúrgica do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

É importante sua ciência de que esta pesquisa está sujeita a resolução 347 de 13 de janeiro de 2005 e a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Resoluções estas que ditam as normas para o armazenamento de materiais biológicos e prevêem o armazenamento destes materiais pelo período de cinco anos podendo haver renovação mediante solicitação da instituição depositária, acompanhada de justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material.

Objetivo do estudo: Essa pesquisa é de caráter exploratório e seu objetivo é verificar quais são as principais manifestações sistêmicas e bucais presentes em pacientes portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico dando ênfase para as alterações presentes na boca. Esse conhecimento poderá ajudar na identificação de alterações bucais associadas ao Lúpus e também na identificação de outras lesões bucais que não estejam diretamente relacionadas ao Lúpus.

Procedimentos. Para isso, necessitamos fazer uma análise intra-bucal. Nos casos em que esteja presente alguma lesão suspeita que não seja facilmente diagnosticada somente pela avaliação clínica, precisaremos remover um pedaço dessa lesão ou ela inteira caso seja muito pequena, através de um procedimento cirúrgico simples chamado biópsia. Essas lesões consideradas suspeitas podem ser representadas por feridas que não cicatrizaram em até

duas semanas, áreas esbranquiçadas que não são removidas com a raspagem, áreas pigmentadas, nódulos e outras alterações evidentes. Esse procedimento não mudará em nada o tratamento já estabelecido para o Lúpus, só facilitará a identificação de alguma doença bucal ou de uma lesão associada ao Lúpus Eritematoso Sistêmico. Desse pequeno pedaço de biópsia, faremos a análise histopatológica através de um microscópio óptico e emitiremos um laudo histopatológico dizendo o nome da lesão. Também serão avaliadas as informações sobre a saúde geral do paciente e outras alterações sistêmicas que serão obtidas no prontuário do paciente.

Fotografias. Serão fotografadas as lesões orais e cutâneas para ilustrarmos as manifestações clínicas presentes nos pacientes. Estas poderão ser publicadas, circuladas ou apresentadas em meios específicos, com a finalidade científica. As fotografias, sozinhas ou acompanhadas de materiais escritos, impressos, gráficos ou áudio, para médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais relacionados, serão ilustradas de modo a preservar os dados pessoais de identificação de cada um dos pacientes. Em caso de fotografias da face será preservada a identidade do paciente através do uso de tarja nos olhos.

Autorização

Recebi os respectivos esclarecimentos que participarei desta pesquisa. Após firmada a autorização, a participação será exclusivamente voluntária.

Riscos Associados ao estudo

Serão os mesmos de uma complicação cirúrgica, pois a biópsia é um procedimento cirúrgico de pequeno porte.

Benefícios

Participando neste estudo, não obterei qualquer benefício adicional, além do diagnóstico das lesões orais. No entanto, estarei contribuindo de modo relevante para o conhecimento da doença em questão.

Confiabilidade e avaliação dos registros

A autorização das instituições neste estudo tornar-se-á confidencial. Os registros serão exclusivos dos participantes do projeto. Minha identidade permanecerá sempre em confidencialidade de acordo com as normas/leis legais regulatórias de proteção nacional e internacional.

Direito a retirada do estudo

Eu tenho o direito de fazer qualquer pergunta referente aos riscos potenciais ou conhecidos para mim durante a participação neste estudo.

Eu tenho o direito de retirar a minha participação neste estudo a qualquer momento.

Participação voluntária

A minha participação neste estudo é voluntária. Se eu recusar a participação neste estudo, não haverá qualquer tipo de retaliação ou perda de benefícios a que eu tenha direito.

Consentimento pós-informação

É, por estar devidamente informado e esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente, expreso meu consentimento para a minha inclusão, como sujeito, nesta pesquisa.

Após ler as informações aqui citadas e ter minhas dúvidas esclarecidas pelo pesquisador.

- () **ACEITO** participar dessa pesquisa
- () **NÃO ACEITO** participar dessa pesquisa

Manaus, _____ de _____ de _____.

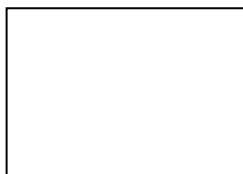
Assinatura do paciente ou do seu representante legal

Gisele Teixeira Milano

Dra.Tatiana Nayara L. dos Santos

Dr. Domingos Sávio Nunes de Lima

Dr. Eduardo Nobuo Kimura



Impressão Dactiloscópica

ANEXO – D



LÚPUS ERITEMATOSO: AVALIAÇÃO CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE LESÕES ORAIS

Dados Pessoais	Nº DO PROTOCOLO		Prontuário S.A.M.E.		Nome da mãe ou responsável (se menor de idade)		
	Nome do Paciente						
	Idade (anos)		Sexo: 1 - Masc <input type="checkbox"/> 2 - Fem <input type="checkbox"/>		Raça/Cor: <input type="checkbox"/> 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 6-Ignorado		
	Escolaridade		Escolaridade: <input type="checkbox"/> 1-Analfabeto 2-Fundamental 3-Médio 4-Superior 5-Não se aplica				
	UF	Município de Residência				Procedência	UF
	Bairro			Logradouro (rua, avenida...)			
Número		Complemento (apto., casa, ...)		Ponto de Referência			
(DDD) Fone comercial		(DDD) Celular		(DDD) Fone Contato		(DDD) Fone Residencial	
Dados da Patologia de Base	Data da Triagem		Tempo de evolução: <input type="checkbox"/> 1-semana 2-mes 3-ano		Patologias Associadas:		
	Critérios presentes do LES:		Medicação / Do-se				
<input type="checkbox"/> Ao antinuclear <input type="checkbox"/> Eritema Malar <input type="checkbox"/> Plaça discóide <input type="checkbox"/> Fotosensibilidade <input type="checkbox"/> Úlcera oral c <input type="checkbox"/> Artrite <input type="checkbox"/> Sero dte <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Neurológico <input type="checkbox"/> Hematológico <input type="checkbox"/> Imunológico		<input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Osteoporose <input type="checkbox"/> Menopausa <input type="checkbox"/> Ins Renal <input type="checkbox"/> Tuberculose <input type="checkbox"/> Crioglobulina c <input type="checkbox"/> H. Acéptica <input type="checkbox"/> Ins Cardíaca <input type="checkbox"/> Retinopatia <input type="checkbox"/> Outros c		<input type="checkbox"/> Prednisona _____ <input type="checkbox"/> Cloroquina _____ <input type="checkbox"/> Azatioprina _____ <input type="checkbox"/> MTX _____ <input type="checkbox"/> Outros c _____			
Lesão Oral	Tempo de evolução		Sinais/Sintomas Locais				
	<input type="checkbox"/> 1-dias 2-semanas		<input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/> Dor <input type="checkbox"/> Sangramento <input type="checkbox"/> Outros _____				
	Localização: 1-Superior 2-Inferior 3-Ambos		Aspecto Clínico				
<input type="checkbox"/> Arcada bucal <input type="checkbox"/> Gengiva <input type="checkbox"/> M. Jugal Dir <input type="checkbox"/> Palato duro <input type="checkbox"/> Língua <input type="checkbox"/> M. Jugal Esq <input type="checkbox"/> Palato mole <input type="checkbox"/> Lábio <input type="checkbox"/> Outros _____		<input type="checkbox"/> Eritema <input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Vesícula <input type="checkbox"/> Púrpura <input type="checkbox"/> Plaça <input type="checkbox"/> Outros c _____ Obs.: _____:					
HISTOPATOLOGIA	Nº Laudo: _____		Descrição microscópica:				
	Diagnóstico: _____		_____ _____ _____				

ANEXO – E

	Paciente	Idade	Sexo	Raça	Tratamento	Manifestações Oraís Atuais	Localização	MO na Evolução do lúpus
1	SMD	20	F	Parda	Prednisona			S
2	EFL	38	F	Branca				N
3	RGS	44	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX/Azatioprina	Candidose	PD	N
4	VSP	40	F	Parda	Prednisona/Cloroquina	Candidose	PD/L/MJ	N
5	ATVB	32	F	Branca	Prednisona			N
6	MVS	26	F	Parda	Prednisona	Úlcera	PD	N
7	ASS	37	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
8	CTFP	30	F	Parda	Prednisona			N
9	IAV	39	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
10	SGCA	19	F	Parda	Prednisona			S
11	SBN	43	F	Parda	Prednisona			S
12	LCS	18	M	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
13	JMS	32	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
14	TNP	18	F	Preta	Prednisona/Cloroquina/Ciclofosfamida			N
15	EZS	I	F	Branca	Prednisona/Azatioprina			S
16	CMB	30	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
17	JMS	36	F	Parda	Prednisona/Talidomida			S
18	RFB	35	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
19	ROM	33	F	Parda	Prednisona/Micofenolato de Mofetila	Candidose	PD	S
20	ICO	36	F	Branca	Prednisona/Azatioprina			N
21	AVPO	39	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			N
22	MLSC	53	F	Branca	Prednisona/Cloroquina	Candidose	PD	N
23	RPF	56	F	Parda				S
24	GSO	27	F	Parda	Prednisona			N
25	MMR	50	F	Preta	Prednisona/Azatioprina			N
26	MML	54	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
27	ESJ	23	F	Branca	Prednisona			N
28	KLS	27	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
29	IFF	33	F	Branca	Prednisona/Cloroquina	Candidose	MJ	N
30	MSO	36	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			S
31	PSG	27	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
32	FSS	29	F	Branca	Cloroquina/MTX			N
33	LCM	24	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
34	NTS	34	F	Parda	Prednisona			N
35	AIOR	32	F	Parda	Prednisona			N
36	RCP	18	F	Preta	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
37	JSR	32	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
38	KAF	18	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
39	CCB	36	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
40	FMS	21	F	Parda	I			I
41	MSB	27	F	Parda	Prednisona			N
42	GDC	24	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
43	HSF	32	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
44	APMR	25	F	Branca				N
45	SSC	56	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			N

46	MBS	33	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
47	SLRS	56	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
48	MSC	29	F	Branca	Prednisona/Micofenolato de Mofetila			N
49	VRM	47	F	Indigena	Prednisona/Cloroquina			S
50	ACS	53	F	Parda				N
51	SMF	32	F	Branca	Prednisona			N
52	MVS	43	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
53	DSS	20	F	Preta	I			I
54	APLM	20	F	Parda	Prednisona/Azatioprina	Úlcera	Labio	S
55	MBC	58	F	Parda		Candidose	PD	S
56	CGS	28	F	Branca	I			I
57	RVM	22	F	Preta	I			I
58	JCM	26	F	Parda	I			I
59	JRC	27	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX	Candidose	PD	N
60	ZCSA	46	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Ciclofosfamida			S
61	ESM	28	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
62	FGP	18	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			N
63	SMMS	34	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
64	GAC	42	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
65	FMFJ	38	M	Parda	Prednisona			N
66	DFM	18	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
67	LMG	29	F	Parda	Prednisona			S
68	MJLA	41	F	Parda	Prednisona			N
69	MSS	36	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
70	ELA	36	F	Branca				N
71	MABF	42	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
72	JCF	46	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX			N
73	ISL	57	F	Indigena	Prednisona/Cloroquina/MTX			S
74	EMC	12	M	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX	úlceras	PD	S
75	RBR	67	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
76	RCS	21	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
77	DOS	I	I	I	Prednisona			N
78	RFS	42	F	Indigena	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
79	MAC	30	F	Branca	Prednisona/Micofenolato de Mofetila			N
80	CRCM	40	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			S
81	SCS	14	F	I	Prednisona/Cloroquina			N
82	JLBS	22	M	Parda	Prednisona			S
83	MCSN	29	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
84	NPC	27	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
85	AAS	11	F	Branca	Prednisona/Azatioprina			S
86	MFGS	46	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX			N
87	FBC	48	F	Branca	Prednisona			N
88	RCC	36	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			N
89	MSLA	28	F	Parda				N
90	LAA	28	F	Parda	Prednisona/Micofenolato de Mofetila			N
91	OMS	56	F	Parda	Prednisona			S
92	KPB	22	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Ciclofosfamida	eritema	PD	S

93	SCGP	35	F	Branca	Prednisona			N
94	SSLS	21	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
95	VRS	38	F	Parda	Prednisona			N
96	RSF	51	M	Branca	Prednisona	Candidose	PD	N
97	RCC	36	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			N
98	LCM	24	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
99	RAM	36	F	Branca	Prednisona/Leflunomide	Candidose	PD	S
100	LCS	33	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
101	MOM	40	F	Parda	Prednisona/Micofenolato de Mofetila			N
102	DLA	20	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
103	AAC	40	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
104	ESJ	22	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
105	AOM	19	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
106	JCF	46	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX	Candidose	PD	N
107	JCM	47	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX	Candidose	PD	N
108	MLVP	51	F	Parda	Prednisona			N
109	RHSB	33	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX/Talidomida			S
110	RSN	29	F	Parda	Prednisona/Azatioprina	Candidose	PD	S
111	MSR	20	F	Branca	Prednisona/Micofenolato de Mofetila			N
112	MLAS	42	F	Parda	Cloroquina/MTX			S
113	MSAM	33	F	Parda	Prednisona/MTX			N
114	CSM	23	F	Parda	Prednisona			N
115	MAS	46	F	Parda				S
116	DSG	23	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
117	MCMS	41	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			S
118	NOSA	24	F	Branca	MTX			N
119	GSS	26	F	Parda				N
120	EFP	44	M	Parda				N
121	RBC	37	F	Parda				S
122	ALAP	38	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina	Candidose	PD	N
123	ICB	39	F	Branca	Prednisona			N
124	CCB	36	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
125	LAL	18	M	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			S
126	MAF	47	F	Parda	Prednisona			N
127	MNM	52	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			N
128	GSX	29	F	Parda	Prednisona/Cloroquina	Mucocele	labio inf	S
129	EZS	31	F	Branca	Prednisona/Azatioprina			S
130	FSS	53	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			N
131	MNSL	40	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			N
132	JSA	26	F	Parda	Prednisona			S
133	LMO	38	F	Parda	Cloroquina			N
134	GRMS	28	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
135	GCS	53	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
136	LOS	24	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Micofenolato mof			S
137	EC	25	F	Parda	Prednisona/Azatioprina	Candidose	PD	S
138	ICO	36	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina	eritema	lingua	N
139	RGR	23	F	Parda	Prednisona/MTX			N

140	DBC	44	F	Parda	Marevan			N
141	AKSS	37	F	Parda	Prednisona/Cloroquina	pigmentação racial	MJ/emb lingua	N
142	EPO	33	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/MTX			N
143	CDSA	26	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
144	LGS	48	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			S
145	MJS	27	F	Parda	Prednisona/Azatioprina			N
146	JSM	32	M	Parda	Cloroquina			N
147	SBL	37	F	Parda	Cloroquina			N
148	MAC	60	F	Parda	Prednisona/MTX			N
149	VCD	19	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
150	RPA	20	F	Parda	Cloroquina			N
151	MJB	47	F	Parda	Prednisona/Cloroquina	Candidose	PD	S
152	FMFJ	39	F	Branca	Prednisona/Cloroquina/MTX			N
153	JSL	19	F	Parda	Prednisona/Cloroquina/Azatioprina			S
154	MCA	31	F	Branca	Prednisona/Cloroquina			S
155	JMS	43	F	Branca	Prednisona			N
156	MO	38	F	Parda	Prednisona/Cloroquina			N
157	MMR	51	F	Branca				N
158	MSMS	60	F	Branca	Prednisona/Cloroquina	Candidose	PD	N
159	MJM	65	F	Parda				N

LEGENDA

F= feminino

M= masculino

MTX= metotrexate

PD= palato duro

L= língua

MJ= mucosa jugal

S= sim

N= não