

Propedêutica odontológica I

Propedêutica odontológica I

**Fernando Ricardo Xavier da Silveira
Jussara dos Santos Jorge Giorgi**

© 2016 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente

Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação

Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico

Alberto S. Santana
Ana Lucia Jankovic Barduchi
Camila Cardoso Rotella
Cristiane Lisandra Danna
Danielly Nunes Andrade Noé
Emanuel Santana
Grasiele Aparecida Lourenço
Lidiane Cristina Vivaldini Olo
Paulo Heraldo Costa do Valle
Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisão Técnica

Rafaela Benatti de Oliveira
Valdirene Alves dos Santos

Editorial

Adilson Braga Fontes
André Augusto de Andrade Ramos
Cristiane Lisandra Danna
Diogo Ribeiro Garcia
Emanuel Santana
Erick Silva Griep
Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Silveira, Fernando Ricardo Xavier da
S587p Propedêutica odontológica I / Fernando Ricardo Xavier
da Silveira, Jussara dos Santos Jorge Giorgi. – Londrina :
Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2016.
208 p.

ISBN 978-85-8482-682-7

1. Propedêutica odontológica. 2. Odontologia. I. Giorgi,
Jussara dos Santos Jorge. II. Título.

CDD 6176

2017

Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 – Londrina – PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Características das lesões fundamentais em estomatologia e interações micro-organismo - hospedeiro _____	7
Seção 1.1 - Mecanismos microbianos de patogenicidade _____	9
Seção 1.2 - Lesões fundamentais em estomatologia _____	21
Seção 1.3 - Resposta imune às infecções de acometimento bucomaxilofacial _____	33
Seção 1.4 - Imunopatologia das doenças infecciosas de acometimento bucomaxilofacial _____	49
Unidade 2 Principais doenças imunológicas, bacterianas, fúngicas e virais com manifestação bucomaxilofacial _____	61
Seção 2.1 - Infecções bacterianas de interesse estomatológico _____	63
Seção 2.2 - Doenças imunológicas com manifestação bucomaxilofacial _____	75
Seção 2.3 - Infecções fúngicas de interesse estomatológico _____	85
Seção 2.4 - Infecções virais de interesse estomatológico _____	95
Unidade 3 Prática laboratorial dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças infecciosas de interesse estomatológico _____	107
Seção 3.1 Exame anatomopatológico na odontologia _____	109
Seção 3.2 Exames complementares nas doenças fúngicas _____	121
Seção 3.3 Exames complementares nas doenças virais _____	133
Seção 3.4 Exames complementares nas doenças bacterianas _____	143

Unidade 4 Prática laboratorial dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças imunológicas de interesse estomatológico _____	157
Seção 4.1 Imunofluorescência direta aplicada a doenças com manifestações orais _____	161
Seção 4.2 Interpretação de exames complementares aplicados ao pênfigo _____	171
Seção 4.3 Interpretação do sinal de Nikolsky e biópsia aplicados ao diagnóstico de penfigoide _____	183
Seção 4.4 Imunofluorescência indireta aplicada a doenças com manifestações orais _____	193

Palavras do autor

Olá, alunos! Vamos iniciar os nossos estudos em *Propedêutica Odontológica I*, área da Odontologia responsável por avaliar os sinais e sintomas coletados durante a consulta odontológica. A palavra propedêutica é um termo histórico originado do grego que significa referente à introdução ao ensino, ou seja, é o estudo ou instrução preparatória, com reunião dos conhecimentos preliminares e básicos de uma determinada disciplina. Em Odontologia, o termo refere-se especificamente ao conjunto de técnicas utilizadas para avaliar os sinais e sintomas apresentados por um paciente sem o uso de procedimentos diagnósticos específicos, obtendo informações básicas a partir das quais o profissional consegue desenvolver um diagnóstico e plano de tratamento. As técnicas utilizadas envolvem: anamnese, exame físico intraoral e extraoral e exames complementares. Por meio dos seus estudos, você, aluno, vai adquirir o conhecimento necessário para adentrar a Clínica Odontológica com informação e segurança.

As competências gerais dessa disciplina são conhecer as características microscópicas, clínicas, epidemiológicas e princípios de interpretação de exames complementares fundamentais no diagnóstico das doenças infecciosas e imunológicas com manifestações bucomaxilofaciais. Assim, por intermédio do autoestudo, você irá conhecer melhor os principais exames que vão lhe auxiliar a realizar um correto diagnóstico e tratamento dos seus futuros pacientes.

As unidades deste livro darão a você, aluno, a base para compreender o processo diagnóstico e saber integrar o aprendizado das outras disciplinas à clínica, visando proporcionar um tratamento adequado ao paciente. Na 1a unidade iremos conhecer as características das lesões fundamentais em Estomatologia e as interações micro-organismo - hospedeiro, na 2a unidade estudaremos as principais doenças imunológicas, bacterianas, fúngicas e virais com manifestação bucomaxilofacial; na 3a unidade aprenderemos as práticas laboratoriais dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças infecciosas de interesse estomatológico e, por fim, na 4a unidade veremos as práticas laboratoriais dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças imunológicas de interesse estomatológico.

Então vamos começar! Tire o máximo proveito dos materiais didáticos oferecidos, pois no final deste conteúdo, você será capaz de solicitar e interpretar os exames complementares e estabelecer um diagnóstico.

Bons estudos!

Características das lesões fundamentais em estomatologia e interações micro-organismo-hospedeiro

Convite ao estudo

Caro aluno, bem-vindo à Unidade 1. Nesta unidade, você conhecerá o universo dos micro-organismos (bactérias, fungos e vírus), estudando sua classificação, aspectos gerais e estruturais, mecanismos de resistência e patogenicidade em sua complexa interação com os seres humanos. Conhecerá também as lesões fundamentais e sua importância nos diversos grupos de condições ou doenças próprias da mucosa oral, ou que nela se manifestam, e como identificá-las. Assim, veremos nesta unidade:

- Classificação dos micro-organismos.
- Características gerais: eucariotos (fungos), procariotos (bactérias) e vírus.
- Aspectos gerais: bactérias (morfologia, genética e crescimento bacteriano).
- Aspectos gerais: leveduras, fungos filamentosos e fungos dimórficos.
- Aspectos gerais, estruturais e classificação: vírus.
- Mecanismos de patogenicidade: bactérias, fungos e vírus.

Imagine-se agora trabalhando em uma unidade básica de saúde, que presta cuidados de atenção primária à população. Essa unidade recebe pacientes com vários problemas, muitos deles com repercussão bucal. Alguns vão inicialmente para a área médica, ao passo que outros, para a área odontológica. Dessa

interação profissional, deriva o bom cuidado com a saúde da população. Várias doenças infecciosas apresentam, em seu estágio inicial, sintomatologia que não permite fazer o diagnóstico imediato. Sintomas como febre, indisposição geral, dor no corpo, artralgias são indicadores do estágio inicial de diversas enfermidades. Isso também ocorre com relação aos sinais observados pelos profissionais (presença de secreções, tipo de secreção exsudativa, purulenta), localização, aumentos de volume (sólido ou flácido, com conteúdo líquido ou não). Todas essas variáveis semiológicas, que, quando aferidas, quantificadas e qualificadas, vão permitir aos profissionais inicialmente a solicitação de exames inespecíficos ou de triagem, que vão permitir avançar no processo diagnóstico, estabelecendo suas bases iniciais (O quadro é inflamatório ou infeccioso? Se infeccioso, qual o micro-organismo?). E assim, sucessivamente. Nesta Seção 1.1, vamos estudar e compreender os mecanismos microbianos de patogenicidade, imunopatologia e a resposta imune às infecções de acometimento bucomaxilofacial.

Seção 1.1

Mecanismos microbianos de patogenicidade

Diálogo aberto

Na unidade básica de saúde onde você presta serviços como clínico, comparece uma criança (nome: M. F. R., idade: 5, sexo: feminino, cor: leucoderma, branca,) acompanhada da mãe, com queixa de dores na cavidade bucal, decorrentes de “feridas” que impedem a mastigação e deglutição de alimentos. Sua mãe referiu que há 5 dias a criança começou a ficar indisposta e inapetente, apresentando estado febril e várias “bolhinhas” na mucosa bucal, que se romperam, dando origem às feridas que persistem. Na pré-consulta, a atendente de enfermagem constatou febre de 37,9 °C, abatimento geral, irritabilidade e dificuldade de contato verbal. A história médica pregressa da criança não revelou aspectos contributórios para o quadro atual. A história familiar indicou que seus avós maternos e paternos estavam com boa saúde, e a mãe periodicamente sofre quadro semelhante, mas somente na região labial e perilabial, com surtos que se repetem a cada 3 ou 4 meses e curam-se espontaneamente após uma semana, com ou sem tratamento dos sintomas. Vamos a algumas reflexões sobre a sintomatologia da criança: febre, astenia e sintomas como dor, inapetência e indisposição geral podem contribuir de que maneira para o diagnóstico, tratamento e prognóstico da paciente?

Veremos que micro-organismos têm variados mecanismos de agressividade (patogenicidade), comuns ao grupo ou mesmo a espécies dentro de um grupo. Ao mesmo tempo, o ser humano responde de maneira variada às agressões sofridas, na dependência do estado de seu sistema imune e do tipo de agente (fungo, bactéria ou vírus).

Não pode faltar

Os seres vivos são dotados de propriedades que assim os caracterizam, sendo estas:

- Têm unidades estruturais (células) – unicelulares ou pluricelulares.

- Buscam energia para sobreviverem – autótrofos (vegetais que fazem fotossíntese) ou heterótrofos (buscam energia de outras fontes).
- Respondem a estímulos do meio onde habitam – (fototropismo, quimiotropismo etc.).
- Reproduzem-se. A reprodução pode ser sexuada ou assexuada.
- Evoluem. Certas espécies evoluem, dando origem a novas espécies.

A ciência que trata da classificação dos seres vivos denomina-se taxonomia, do grego (*táxis* – arranjo) e (*nomia* – método, ordenação). A classificação genérica dos seres vivos é estabelecida por hierarquia decrescente: reino, filo, classe, ordem, família, gênero e espécie. Em muitos casos, as variações são de tal ordem, que esta classificação torna-se insuficiente. Assim, são criadas subdivisões dentro da ordem, classe e espécie, sempre que novas características são descobertas. Finalmente no grupo das espécies, poderemos ter as subespécies. A nomenclatura dos micro-organismos (os vírus são exceções) é denominada binária, sendo escrita em latim. O primeiro nome começa por maiúscula e representa o gênero a que pertence o micro-organismo, e o segundo começa por minúscula e representa a espécie (por exemplo: *Streptococcus mutans*, bastante importante em cardiologia, indica que pertence ao gênero *Streptococcus* e a espécie *mutans*).

1. Características gerais dos fungos (eucariotos ou eucariontes)

O Reino Fungi abriga todos os mofo, bolores e leveduras, sendo subdividido em 5 Filos: *Cythridiomycetes*, *Ascomycetes*, *Phycomycetes*, *Basidiomycetes* e *Deuteromycetes*. Os *Cythridiomycetes* ou citriomicetos são em sua maioria fungos aquáticos. *Ascomycetes* ou ascomicetos são dotados de reprodução sexuada, formando sacos (ascos), que se transformam em esporos. *Phycomycetes* ou ficomicetos são os fungos mais simples, semelhantes às algas e apresentam esporos flagelados. *Basidiomycetes* ou basidiomicetos são os fungos que formam estruturas de reprodução chamadas de basídios, com base fixa ao eixo de sustentação. Assim, formam-se os basidiósporos, alojando os esporos, que são suas formas de resistência e reprodução. Os cogumelos são exemplo de fungos pertencentes a esse Filo *Deuteromycetes* ou deuteromicetes, que são os fungos imperfeitos, contam com mecanismo de reprodução ainda pouco conhecido. Esse filo congrega os fungos de interesse em saúde, causadores de doenças em seres humanos e em outros mamíferos e terão nosso foco de atenção. Como eucariotos, suas células (eucariontes ou eucarióticas) são mais complexas que as células procariontes. Apresentam membrana nuclear individualizada e vários tipos de organelas. Secretam exoenzimas, conhecidas como fatores de virulência, além de toxinas. A maioria dos animais e plantas que conhecemos é dotada desse tipo de células.



Exemplificando

Quando leveduras (unicelulares) mudam para a forma filamentosa, é considerado um fator de virulência (passagem do estado de saprofitismo para o parasitário). Isso acontece com *Candida albicans*, por exemplo.

2. Características gerais das bactérias (procariotos ou procariontes)

As células procariontes ou procarióticas, também denominadas protocélulas, são bastante diferentes dos eucariontes. A sua característica marcante é a ausência de carioteca e de algumas organelas. Seu DNA é na forma de um anel não associado a proteínas (como acontece nas células eucarióticas, nas quais o DNA dispõe-se em filamentos espiralados). Estas células são desprovidas de mitocôndrias, plastídeos, complexo de Golgi, retículo endoplasmático e cariomembrana, o que faz com que o DNA fique disperso pelo citoplasma. A este grupo pertencem seres unicelulares ou coloniais, dos quais as bactérias são os representantes de nosso interesse, embora englobem ainda as algas cianofíceas, algas azuis ou ainda as cianobactérias e os micoplasmas (PPLo – Pleural Pneumonia Like Organisms), que são bactérias muito menores, podendo atuar como parasitos intracelulares ou viver fora da célula viva (em secreções, por exemplo).



Assimile

A resistência bacteriana aos antibióticos pode ocorrer por mutação (bactérias resistentes transmitem essa condição aos descendentes) ou por transdução, na qual bactérias de gêneros ou espécies diferentes são capazes de trocar material genético por meio de plasmídeos extracromossômicos ou pelos transposons do DNA, que conseguem se mover entre os cromossomos e plasmídeos transmissíveis.



Faça você mesmo

Desenvolva um modelo comparativo entre as células procariotas e eucariotas, citando suas principais organelas e funções, e dê exemplos de micro-organismos com essas estruturas celulares. O modelo pode ser sob o formato de cartaz (pôster), podendo ser exibido durante as discussões em grupo.

3. Características gerais dos vírus e aspectos de morfologia, genética, crescimento e resistência

Os vírus são partículas pequenas (menores de 0,2 μm), sendo visíveis somente ao microscópio eletrônico. São constituídos por uma cápsula proteica envolvendo o material genético, que, na dependência do tipo de vírus, pode ser o DNA, RNA ou os dois (citomegalovírus). A palavra vírus deriva do latim *virus*, que significa fluido venenoso ou toxina. Atualmente é utilizada para descrever os vírus biológicos. O termo "vírion" ou "víron" é usado para se referir a uma partícula viral única que esteja fora da célula hospedeira. São parasitos intracelulares estritos, ou seja, não se reproduzem fora de uma célula viva, utilizando-se do seu material genético, uma vez que não possuem equipamento necessário para metabolizar. Alguns vírus possuem um envelope lipoproteico, oriundo da membrana plasmática da célula hospedeira, sendo designados vírus envelopados. O termo "vírus" geralmente refere-se às partículas que infectam os eucariontes (organismos cujas células têm carioteca), enquanto o termo "bacteriófago" ou "fago" é usado para descrever organismos que infectam procariontes (bactérias). Os ciclos reprodutivos virais são basicamente dois: o ciclo lítico e o ciclo lisogênico. O ciclo lítico é o ciclo em que a célula é destruída, sendo os vírus que a provocam denominados líticos ou virulentos. Quando a célula é preservada, o ciclo é chamado lisogênico e os vírus são denominados temperados ou não-virulentos. O mecanismo de alteração do ciclo lisogênico em lítico recebe o nome de indução. Depois de penetrar na célula hospedeira, o material genético do vírus multiplica-se e produz moléculas de RNA mensageiro, traduzidas em proteínas virais. Algumas dessas proteínas alteram o funcionamento da célula, modificando o metabolismo celular para a produção de novos vírus. Outras irão constituir os envoltórios virais, associando-se aos ácidos nucleicos e gerando novos vírus capazes de infectar novas células. Os vírus geralmente são agrupados de acordo com as suas características físicas, químicas e biológicas, assim como as propriedades das células que infectam. Dessa maneira, os vírus podem ser ordenados em função do tipo de ácido nucleico, simetria do capsídeo, presença ou ausência de envelope, tamanho e sensibilidade às substâncias químicas, configurando famílias. Não seguem a nomenclatura binária.

O genoma pode ser constituído por fita simples, dupla, linear ou circular e polaridade positiva ou negativa. Essas propriedades conduzirão a variadas estratégias de replicação, que ocorre no interior da célula do hospedeiro, em uma sequência: adsorção, penetração, desnudamento, transcrição e tradução ou síntese, maturação e liberação das partículas infectantes. Vírus de uma mesma família podem ser classificados em subtipos, através de sorotipagem, com propriedades gerais semelhantes ao grupo e algumas específicas ao sorotipo sobre ação no hospedeiro, forma de contaminação, dentre outras. Um exemplo comum refere-se ao vírus da hepatite infecciosa, que pode causar, de acordo com seus sorotipos, condicionantes de subtipos do mesmo vírus, as hepatites A, B, C, D e E.

Nas infecções virais, é comum o paciente apresentar no início do quadro clínico, no hemograma, uma linfocitose (aumento no número de leucócitos agranulócitos da classe dos linfócitos).



Refleta

Uma das maneiras de se agrupar os vírus é pelas suas características físicas, químicas e biológicas, bem como as propriedades das células que infectam. Assim, os vírus podem ser ordenados em função do tipo de ácido nucleico, simetria do capsídeo, presença ou ausência do envelope, tamanho e sensibilidade às substâncias químicas. O genoma pode ser constituído por fita simples, dupla, linear ou circular, e a polaridade pode ser positiva ou negativa. Essas propriedades do ácido levam a variadas estratégias de replicação. Esta acontece na sequência lógica: adsorção, penetração, desnudamento, transcrição e tradução (síntese), maturação e liberação das partículas infectantes com capacidade de adesão à parede celular da célula hospedeira.

4. Aspectos gerais das bactérias (morfologia, genética, crescimento e resistência)

As bactérias podem ser descritas como os menores seres vivos independentes. Apresentam parede celular complexa, composta por proteínas, lípidos e peptidoglicanos. Sua reprodução é assexuada (divisão binária). Sua respiração é através da membrana citoplasmática e seu movimento, no caso de algumas bactérias dotadas de mobilidade, dá-se pela presença de flagelos simples. Têm morfologia variada:

- Forma arredondada → **cocos**
- Cocos agrupados aos pares → **diplococos**
- Cocos em fileiras (como terço) → **estreptococos**
- Cocos agrupados em “cachos de uva” → **estafilococos**
- Em forma de bastão → **bacilos**
- Em forma de cotonetes → **clostrídios**
- Em forma de vírgula → **vibriões**
- Em forma de saca-rolhas → **espiroquetas**

Graças ao método de coloração desenvolvido em 1939 por Gram (médico dinamarquês), as bactérias podem ser divididas em dois grandes grupos: Gram-positivas (Gram+) e Gram-negativas (Gram-). O método consiste em tratar sucessivamente um esfregaço de material de infecção, fixado pelo calor, com os reagentes cristal violeta, lugol, etanol-acetona, e fucsina básica. As Gram+ adquirem a coloração azul-violeta e as Gram- o vermelho da fucsina. O grande valor desse método reside em sua facilidade de execução e custo baixíssimo, com resultado imediato. Geralmente o tratamento inicial de uma infecção bacteriana é feito de modo empírico, isto é, coleta-se material do paciente (secreção de orofaringe, ou de abscessos, sangue, urina, fezes) e solicita-se cultura e antibiograma (que geralmente demoram de 24 horas a dias para se obter os resultados). Com um esfregaço em lâmina, corado pelo Gram, obtém-se em alguns minutos o resultado: se o micro-organismo presente é Gram+ ou Gram-, possibilitando, de imediato, a prescrição de um antibiótico de amplo espectro que cubra um dos grupos, ou ambos, até que se receba os resultados, quando será verificado se o micro-organismo isolado é ou não sensível ao antibiótico prescrito.

No geral, os cocos são Gram+, com exceção dos gêneros *Neisseria* e *Veillonella*. Os bacilos são Gram-, sendo exceções, os gêneros *Bacillus* e *Clostridium*. Alguns gêneros de bactérias possuem formas de resistência, denominadas esporos. Quando o meio não é favorável, a bactéria desidrata-se, dando origem ao esporo (vida vegetativa), que ao ter contato novamente com o meio ambiente favorável, absorve água e retorna à forma ativa. O esporo resiste praticamente de modo perene. Bactérias do gênero *Clostridium*, causadoras do tétano (*C. tetani*) e da gangrena (*C. perfringens*), são exemplos de bactérias esporuladas.

Sobre o crescimento bacteriano, do ponto de vista de necessidade de oxigênio (O_2), são classificadas em dois grandes grupos: aeróbios (necessitam de O_2 para crescerem) e anaeróbios (não se desenvolvem na presença de O_2), além de grupos intermediários, que são os microaerófilos (vivem em meio com pouco O_2) e os anaeróbios facultativos, que conseguem se desenvolver na presença ou ausência de O_2 .

A resistência aos antibióticos é um dos maiores problemas atuais no tratamento de algumas infecções. O uso indiscriminado do medicamento tem favorecido o desenvolvimento dessa resistência, que se dá por mutação (bactérias resistentes transmitem essa condição aos descendentes) ou por transdução, na qual bactérias de gêneros ou espécies diferentes são capazes de trocar material genético, através de plasmídeos extracromossômicos ou pelos transposons do DNA, que conseguem mover-se entre os cromossomos e plasmídeos. A resposta imune inicial contra infecções bacterianas é celular e mobiliza a população de neutrófilos, que se constitui a primeira barreira contra esse tipo de infecção. No hemograma, essa situação conduz a uma leucocitose com neutrofilia (aumento do número de granulócitos neutrófilos).

5. Aspectos gerais dos fungos (morfologia, genética, crescimento e resistência)

Os fungos que crescem sob forma unicelular são denominados leveduras, sendo um exemplo marcante as leveduras do gênero *Candida*, que congrega mais de 200 espécies, aproximadamente 20% delas são de interesse de saúde pública. Dentre as principais espécies desse gênero, destacam-se *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, entre outras. Eles são habitantes do trato gastrointestinal do homem e outros mamíferos, podendo também ser isoladas de outros meios (ar, água, solo, vegetais). Os fungos imperfeitos se reproduzem de modo assexuado, por brotamento, através de blastósporos e conidiósporos ou por cissiparidade. O dimorfismo, uma característica dos deuteromicetos, é a propriedade de crescimento sob as duas formas: unicelular ou filamentosa. São exemplos de fungos dimórficos patogênicos o *Paracoccidioides brasiliensis*, o *Criptococcus neoformans* e o *Histoplasma capsulatum*, todos agentes etiológicos de micoses sistêmicas importantes, com repercussão bucal. Quando as leveduras produzem filamentos (hifas), eles podem ser septados ou não septados. Pseudo-hifas são estruturas semelhantes à hifas, produzidas por algumas leveduras, como *C. albicans*.

Em geral, infecções fúngicas superficiais não produzem resposta imune capaz de mobilizar grandemente células da série branca, sendo a resposta mais local. Nas micoses profundas ou sistêmicas, na dependência da gravidade do quadro, pode ocorrer monocitose e neutrofilia leve. No caso de fungemias graves, pode ocorrer grande leucocitose, com desvio à esquerda (presença de neutrófilos imaturos).



Faça você mesmo

Caro aluno, recomendamos que desenvolva a seguinte atividade investigativa: anatem em espaço apropriado a história médica de sua família (pais, avós, irmãos). Separem-nas por grupos de agentes etiológicos (micro-organismos que as causaram), ou seja, bactérias, fungos e vírus. A partir daí, tracem um comparativo com os conceitos estudados no livro didático. Formem o seu próprio conceito sobre qual grupo de micro-organismos é responsável, na média, pelo maior número de infecções.



Pesquise mais

Este texto de biologia celular, traduz de maneira bem didática aspectos gerais sobre as células procariontes e eucariontes. Vale a pena essa leitura!

BARBOSA, Helene Santos; CORTÊ-REAL, Suzana. **Biologia celular e ultraestrutura**. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/capitulo_1_vol2.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2016.



Vocabulário

Fago: partícula viral que infecta células procaríotas, por exemplo, bactérias.

Vírião: partícula viral, quando fora da célula do hospedeiro.

Sem medo de errar

Sabemos que quadros infecciosos, de diversas etiologias, podem causar inicialmente sintomatologia bastante parecida com diferenças decorrentes do tipo de micro-organismo envolvido. Veremos que sinais como febre e astenia, e sintomas como dor, inapetência e indisposição geral podem contribuir inicialmente para o encaminhamento do diagnóstico. Você, como excelente estomatologista, após exame físico detalhado e baseado nas informações coletadas na anamnese e o quadro sintomatológico, formulou a hipótese diagnóstica, de primoinfecção herpética ou estomatite herpética primária, e, portanto, uma infecção viral. A partir da hipótese de estomatite herpética primária, com base no quadro clínico da criança e nos dados da história familiar, alguns subsídios do conteúdo, aqui aprendido poderão indicar caminhos para a resolução do problema. O aluno estudará as doenças infecciosas com manifestação bucal na Unidade 2. Na seção 4.2 veremos a importância dos exames sorológicos no diagnóstico de uma série de doenças autoimunes. No caso das doenças infecciosas, temos uma semelhança muito grande. O que muda: somente os anticorpos revelados contra doenças infecciosas não serão autoanticorpos, mas sim anticorpos específicos contra o antígeno do micro-organismo agressor. No caso da situação-problema atual, a sorologia para VHS (vírus do Herpes simples) mostrará títulos elevados de IgM contra VHS durante o quadro clínico e IgG variando de normal a aumentada, conforme sejam produzidos anticorpos específicos contra VHS. No período de convalescença, costumam baixar os títulos de IgM e aumentar os de IgG. Esse é um exemplo de uma das doenças cujo diagnóstico é feito basicamente pelo quadro clínico, podendo ser complementado com um exame sorológico.

Assim, lembremos de que nas infecções virais, os pacientes podem apresentar um aumento no número de leucócitos linfócitos (linfocitose), que são as células responsáveis pelo reconhecimento de antígenos, representados pelas toxinas dos agentes infecciosos e sua destruição na imunidade humoral. A criança foi medicada com antitérmico. Foi solicitado exame sorológico para VHS (IgM e IgG), para ser coletado uma semana antes da consulta de retorno (daqui há 30 dias). Um mês depois, o quadro havia sido resolvido. O resultado do sorológico mostrava agora baixos títulos de IgM e altos títulos de IgG contra VHS, evidenciando uma reação adequada do sistema imune da criança. A mãe foi orientada de que, num

futuro, provavelmente a partir da adolescência, a criança poderá sofrer episódios de herpes recidivante, já que o vírus pode alojar-se num gânglio nervoso em estado latente e ser reativado na dependência do estado imune do paciente, causando a estomatite herpética recorrente.



Atenção

Lembrar que sinais como febre e astenia, e sintomas como dor, inapetência e indisposição geral nem sempre estão presentes nas infecções!

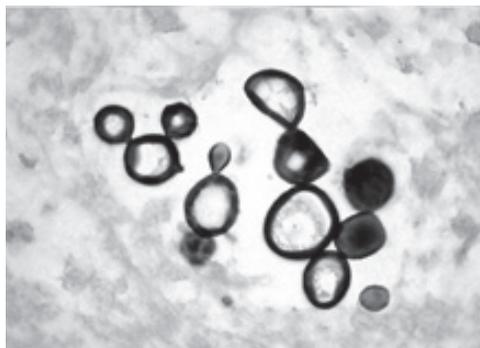
Avançando na prática

Retorno à clínica da faculdade de odontologia

Descrição da situação-problema

Dra. Viviana, experiente e renomada estomatologista, visitou a faculdade onde havia se formado cirurgião-dentista para discutir um caso de sua clínica, com seu professor de Estomatologia. Ao entrar na clínica, soube que o professor estava em viagem. Já de saída, foi abordada por um estagiário da clínica, que lhe solicitou ajuda com respeito a um paciente. Relatou que o paciente (nome: D. A. M. | idade: 62 | profissão: lavrador | local: procedente do interior do estado) chegou para consulta com queixa de cansaço, perda de peso e "feridas" na gengiva. Examinado pelo professor responsável pela clínica, foi recomendado coletar material da gengiva anterior do paciente e fazer um esfregaço em lâmina; aplicar spray fixador, aplicar solução de KOH a 10% e examinar ao microscópio. Ao observar a lâmina o estagiário deparou-se com a seguinte imagem, que não conseguiu identificar:

Figura 1.1 | Lâmina de material gengival do paciente D. A. M.



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/Dscn54830+.jpg>>. Acesso em: 15 ago. 2016.

Como o professor responsável estava em reunião, o estagiário pediu auxílio à Dra. Viviana para observar e tentar identificar o conteúdo da lâmina, o que foi feito em seguida. Ao final, a doutora disse ao estagiário que provavelmente tratava-se de uma infecção sistêmica, com manifestação bucal. Lembrou da procedência do paciente e de sua profissão, também importantes para a hipótese clínica. Sugeriu, antes de se despedir, a realização de outro exame. Quais eram a doença, o exame e o agente etiológico?



Lembre-se

Vimos nesta seção que os micro-organismos apresentam-se sob diversas formas, em cortes histológicos ou esfregaços em lâmina. Pense na imagem vista na situação-problema. Vai notar que você já a estudou e ela é importante para identificar o micro-organismo presente na mucosa bucal do paciente.

Resolução da situação-problema

A imagem de “cabeça do Mickey”, observada pela Dra. Viviana ao microscópio, representa uma das formas de divisão (brotamento) do fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, agente etiológico da *paracoccidioidomicose*, uma micose sistêmica grave, com repercussão bucal. Seria importante realizar uma biópsia, pois o histopatológico vai mostrar, além do micro-organismo, um quadro inflamatório bastante típico da doença.



Faça você mesmo

Faça um desenho esquemático, comparativo, de preferência colorido e com legendas explicativas, mostrando as formas com que as bactérias e os fungos podem apresentar-se. Fotografe e passe para uma apresentação em PowerPoint, que poderá ser utilizada para discussão em grupo desse tema.

Faça valer a pena

1. Os fungos e leveduras de interesse em saúde pública pertencem ao filo:
 - a) Ficomycetos
 - b) Deuteromicetos
 - c) Zigomicetos
 - d) Ascomycetos
 - e) Basidiomicetos

2. Os deuteromicetos possuem reprodução _____, sendo por isso denominados Fungos _____.

- a) Sexuada; perfeitos
- b) Sexuada; imperfeitos
- c) Assexuada; perfeitos
- d) Assexuada; imperfeitos
- e) Mista; imperfeitos

3. As bactérias, sob forma de cocos agrupados em “cachos de uva”, são denominadas:

- a) Estreptococos
- b) Estafilococos
- c) Vibriões
- d) Bacilos
- e) Espiroquetas

Seção 1.2

Lesões fundamentais em estomatologia

Diálogo aberto

Bem-vindo à Seção 1.2, em que você estudará e conhecerá as lesões fundamentais, como podem ser conceituadas, bem como a sua caracterização morfológica.

Vamos iniciar apresentando a você uma situação-problema, que estará relacionada com o momento após a conclusão da sua graduação.

Você recebe para consulta, na clínica de especialidades médico-odontológicas onde trabalha, um paciente (sexo: masculino, cor: leucoderma, branca, idade: 22), queixando-se de "feridas" no lábio superior, que surgiram após terem aparecido pequenas bolhas, umas próximas das outras, que se romperam. Afirmou ainda que nunca havia sofrido quadro semelhante. As "feridas" eram dolorosas logo após o rompimento das "bolhinhas", mas agora incomodam pouco. O exame físico revelou mucosa oral e dentes sem problemas aparentes e a presença de ulceração em lábio superior, porção medial, já em fase crostosa de reparação.

Como as lesões fundamentais poderiam, nessa situação, fornecer subsídios para auxílio ao diagnóstico?

Podemos iniciar nossa reflexão sobre a importância do conhecimento e identificação das lesões fundamentais em Estomatologia, os mecanismos microbianos de patogenicidade, imunopatologia e a resposta imune às infecções de acometimento bucomaxilofacial. Vamos realçar a você, aluno, que o conhecimento e a correta qualificação da morfologia com que se instalam as lesões na cavidade oral são a chave inicial para chegarmos ao diagnóstico de uma série de doenças próprias dela e de uma série de doenças gerais que nela se manifestam.

Não pode faltar

As lesões fundamentais constituem um grupo de lesões com características bem definidas, que, ao surgirem na mucosa oral, são importantíssimas para a obtenção do diagnóstico de uma série de doenças próprias da mucosa oral ou manifestações de condições e enfermidades gerais (sistêmicas). Essas lesões, em suas manifestações iniciais, apresentam-se morfológicamente sempre da mesma maneira, daí a denominação de “fundamentais” com relação à sua expressão morfológica inicial. Veremos que toda lesão fundamental é dotada de variáveis qualificadoras e quantificadoras. Entretanto, você, aluno, deve ter sempre em mente que nem sempre a identidade morfológica corresponde necessariamente à identidade etiológica. Por outro lado, um mesmo estímulo pode provocar respostas diferentes. Os tipos de lesões fundamentais são: erosão, úlcera, vesículas e bolhas, placas, mancha (mácula), pápula, nódulo e tumor.



Faça você mesmo

Elabore um cartaz (pôster) com o título “Lesões Fundamentais” e insira imagens representativas das lesões e exemplos de doenças ou condições representadas morfológicamente por elas.

Tipos de lesão fundamental

1. Erosão

Descontinuidade do epitélio, porém, sem exposição do tecido conjuntivo. Mais facilmente detectável na pele, também pode ocorrer na mucosa oral. Essa lesão é bastante representativa de traumas leves e agudos, de baixa intensidade (queimaduras leves por agentes químicos, calor, ações físicas de baixa intensidade) e de algumas condições, como a língua geográfica.

Figura 1.2| Erosão (língua geográfica)



Fonte: <[https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_and_maxillofacial_pathology#/media/File:Geographic_tongue_\(cropped\).jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_and_maxillofacial_pathology#/media/File:Geographic_tongue_(cropped).jpg)>. Acesso em: 2 jul. 2016.

2. Úlcera

É uma solução de continuidade do epitélio, expondo o conjuntivo, podendo apresentar fundo com exsudato serofibrinoso, hemorrágico, purulento ou necrótico. As bordas podem apresentar-se rasas ou elevadas, endurecidas ou não, podendo ser as úlceras únicas ou múltiplas. Considerada a lesão fundamental mais expressiva na Estomatologia, por conduzir a um grupo de doenças bastante heterogêneo, englobando aquelas que se apresentam primariamente como úlceras. Pode variar desde lesões, traumas agudos diversos, ulceração aftosa recorrente e até o carcinoma epidermoide. Alguns estudiosos costumam diferenciar úlcera de ulceração, reservando a primeira denominação para processos crônicos e a segunda para designar as úlceras de ocorrência insidiosa, aguda.



Exemplificando

Para diferenciar bem o que significa uma úlcera primária e uma úlcera secundária, temos que: a ulceração aftosa recorrente (UAR) é sempre representada por uma ou mais úlceras. São, portanto, úlceras primárias. Já as úlceras decorrentes de vesículas, no penfigoide cicatricial ou na estomatite herpética primária e na redicivante, são exemplos bastante claros de úlceras secundárias.

Figura 1.3| Úlceras em mucosa oral



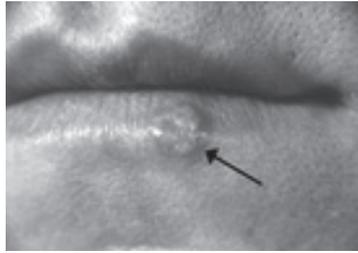
Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Afta#/media/File:Aphtha2.jpg>>. Acesso em: 2 jul. 2016.

3. Vesículas e bolhas

Conceitualmente são idênticas, variando apenas no diâmetro. São aumentos de volume com conteúdo líquido em seu interior. Quando o conteúdo é constituído por líquido purulento, são denominadas pústulas. Considera-se vesícula quando seu diâmetro não chega a 1 cm. Assim, lesões a partir de um centímetro de diâmetro são denominadas bolhas. Do ponto de vista propedêutico, também são consideradas

importantes, primeiro por poderem conduzir a um grupo de doenças designado como vesicobolhosas, muito importantes na prática estomatológica. Segundo porque, ao se romperem, dão origem a úlceras, nesses casos denominadas úlceras ou ulcerações secundárias, com um significado completamente diverso do das úlceras primárias.

Figura 1.4 | Vesículas – próximas umas das outras (Herpes labial recorrente)



Fonte: <[https://pt.wikipedia.org/wiki/Herpes#/media/File:Herpes\(PHIL_1573_lores\).jpg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Herpes#/media/File:Herpes(PHIL_1573_lores).jpg)>. Acesso em: 2 jul. 2016.

4. Placas

São elevações sólidas do epitélio da mucosa ou da pele, considerando-se aqui mais sua extensão do que sua elevação, ou seja, são sempre mais extensas do que elevadas. Representam uma série de condições e enfermidades, dentre as quais talvez a “placa sífilítica” na sífilis secundária, com manifestação oral, sua representação mais emblemática, juntamente com as leucoplasias e as placas no líquen plano oral (LPO).

Figura 1.5 | Placa em lábio inferior (líquen plano oral)



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/39/Lichen_planus_lip.jpg>. Acesso em: 2 jul. 2016

5. Mancha (mácula)

Alteração de cor do tecido, sem elevação, refletida na mucosa, elementos dentais ou pele. Essa alteração pode ser em decorrência de alterações metabólicas ou de deposição de substâncias diversas, endógenas e exógenas. Lembramos aqui

que o epitélio da mucosa oral é constituído principalmente por queratinócitos, mas também devemos nos lembrar dos melanócitos, cuja função é a produção de melanina. Muitas das manchas ou “pintas” presentes na mucosa oral são fisiológicas, não representando doença. É o caso, por exemplo, da pigmentação melânica racial e das efélides (“sardas”). Quando de origem vasculossanguíneas, decorrem de seu extravasamento ou de problemas nos vasos sanguíneos. Assim, petéquias, eritema, enantema (eritema em mucosa), rubor, exantema, lividez, teleangiectasia (dilatação congênita ou adquirida de vasos periféricos - arteríolas e capilares), púrpura, equimose, hematoma e cianose são designações que qualificam as manchas.

Figura 1.6 | Mácula (Sarcoma de Kaposi)



Fonte: <<http://www.hiv.va.gov/provider/image-library/ks-hhv-8.asp?post=1&slide=179>>. Acesso em: 13 jul. 2016.

6. Pápula, nódulo e tumor

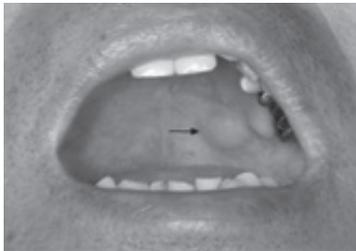
As três lesões fundamentais têm o mesmo conceito. São elevações sólidas do epitélio da mucosa ou pele. Como nas vesículas/bolhas, o que as diferencia é o seu diâmetro. As menores são as pápulas, de diâmetro diminuto, geralmente em torno de 5 mm ou menores. Acima de 5 mm e até 1 cm teremos um nódulo, que pode ser, quanto à sua base, séssil ou pediculado (quando a sua base tem diâmetro menor do que seu maior diâmetro). Um exemplo bem claro em tamanho aumentado seria a sua comparação com um cogumelo do tipo “chapéu de sol”. Massas sólidas com diâmetro maior do que 1 cm são chamadas genericamente de tumor. O termo “tumor”, embora designe uma das lesões fundamentais, é usualmente utilizado, em linguagem das profissões de saúde, como sinônimo de neoplasia. Tanto quanto possível, você, aluno, deverá usar sempre a terminologia mais correta, que é dizer tumor, quando se referir à lesão fundamental e neoplasia quando se referir a um crescimento autônomo, seja benigno ou maligno.

Figura 1.7 | Pápulas (grânulos de Fordyce)



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Gr%C3%A2nulos_de_Fordyce#/media/File:Fospot.jpg>. Acesso em 2 jul. 2016.

Figura 1.8 | Nódulo (Adenoma)



Fonte: <<https://www.lecturio.com/magazine/epithelium/>>. Acesso em: 2 jul. 2016.

Figura 1.9 | Tumor (rânula em assoalho bucal)



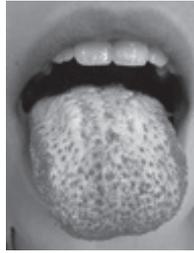
Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ranula#/media/File:Ranula_human_09.jpg>. Acesso em: 2 jul. 2016.



Assimile

Possíveis alterações de cor não mudam a condição de nódulo, da lesão, mas apenas a qualificam. Caro aluno, quando você referir-se a “tumor”, lesão fundamental em algum caso clínico, lembre-se de que ao ouvir essa expressão o paciente poderá ficar muito preocupado e pensar que é portador de uma neoplasia. Deve ser então orientado que nem sempre um aumento de volume sólido (tumor) corresponde a uma neoplasia.

Figura 1.10 | Placa (pseudomembrana – candidíase oral)



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Candid%C3%ADase#/media/File:Human_tongue_infected_with_oral_candidiasis.jpg>. Acesso em: 2 jul. 2016.



Refleta

1. Uma questão para você, aluno, refletir. Todo tumor (lesão fundamental) representa uma neoplasia? Reveja o conteúdo até aqui, pense e responda.
2. Você vai ler e ouvir bastante durante sua vida acadêmica e profissional a seguinte afirmação: “Tal lesão fundamental é patognomônica de tal doença ou condição”. Reflita bastante e crie alguns exemplos, afirmativos e negativos sobre esse tema. Esse termo deve ser utilizado com prudência.



Pesquise mais

Esse trabalho é sobre lesões fundamentais. Vale a pena ler!

HIPÓLITO, Ramon Aluâne; MARTINS, Carlos Roberto. Prevalência de alterações da mucosa bucal em adolescentes brasileiros institucionalizados em dois centros de reeducação. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15; supl. 2;3233-42, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s2/a28v15s2.pdf>>. Acesso em: 3 jul. 2016.



Vocabulário

Patognomônico: do grego *pathós* (doença) + *gnomonikós* (com capacidade de julgar), ou seja, um sinal ou conjunto deles que represente uma doença.

Sem medo de errar

Analisaremos agora o caso do paciente que queixava-se de “feridas” no lábio superior, após terem aparecido pequenas bolhas, umas próximas das outras, que se romperam. Nunca havia sofrido quadro semelhante. As “feridas” eram dolorosas após o rompimento das “bolhinhas”, mas agora estavam indolores. O exame físico revelou mucosa oral e dentes sem problemas aparentes e a presença de ulceração em lábio superior, porção medial, já em fase crostosa de reparação.

Para refletirmos um pouco sobre esse caso, uma questão importante para você, aluno, seria: as úlceras presentes são primárias ou secundárias? O que você pensa a respeito?

Retornando ao caso clínico da consulta e avaliando detidamente as informações obtidas na anamnese, você concluiu que as lesões que primeiro surgiram eram vesículas muito próximas, e que após o seu rompimento, coalesceram-se em uma úlcera (secundária às vesículas). A partir daí, raciocinou limitando as hipóteses diagnósticas para o grupo das doenças vésico-bolhosas: poderiam ser traumas por calor ou químico, reações de hipersensibilidade, doença autoimune ou doença infecciosa viral (lembre-se de que as doenças infecciosas bucais ou manifestações de etiologia bacteriana ou fúngica não se iniciam por vesículas ou bolhas). Somando as informações da anamnese e os dados do exame físico, você elaborou a hipótese principal de estomatite herpética recidivante.



Atenção

Uma decisão crítica em propedêutica estomatológica é tomar a decisão de remeter o quadro clínico examinado a um grupo de enfermidades, dentro das quais está a doença ou condição procurada. Isso deve ser feito sempre após a lesão fundamental presente ter sido qualificada em todos os seus aspectos clínicos (localização, número, morfologia, tempo de evolução, recorrências), dentre outras.

No caso estudado, as lesões fundamentais são de grande importância para o diagnóstico. Lembre-se de que muitas doenças bucais ou manifestações bucais de doenças gerais manifestam-se morfológicamente sempre da mesma maneira. Neste caso, as úlceras sucederam às vesículas, sendo, portanto, secundárias. Então a hipótese para o caso estaria dentro do grupo das doenças vesicobolhosas e não das doenças ulcerativas. Veja como esse detalhe pode mudar o curso da escolha de uma hipótese diagnóstica!

Avançando na prática

A importância da higiene oral

Descrição da situação-problema

No consultório privado onde você trabalha com outros dois colegas, compareceu uma paciente (idade: 32, cor: melanoderma, negra, gestante de 22 semanas) queixando-se de crescimento em gengiva superior, na região de 14 e 15, com evolução de 2 meses, o tamanho atual semelhante ao inicial, sangrante à escovação. Durante a anamnese ela revelou que se tratava de sua segunda gestação, que até o momento da consulta apresentava-se bem, sem intercorrências. O primeiro filho nasceu de parto normal, e a criança, de sexo feminino, atualmente com três anos de idade, evolui bem. A história familiar revelou que os pais estão vivos e saudáveis. A mãe perdeu os dentes precocemente (aos 40 anos), por motivo de doença gengival, usando prótese total completa. Ao exame físico, intraoral, você constatou a presença de um crescimento sólido, de cerca de 1 cm, na gengiva inserida, altura de 15/14, marrom avermelhado, firme, sésil e sangrante ao toque. A paciente apresentava a gengiva livre, eritematosa e presença de placa bacteriana aderida aos elementos dentais nas regiões cervicais-proximais e vestibulares. Perguntada sobre seus hábitos de higiene oral, a paciente referiu que durante a gravidez escovava os dentes após as refeições principais e não utilizava fio dental porque as gengivas sangravam muito e doíam.

O que a higiene oral teria a ver com o quadro clínico apresentado pela paciente?



Lembre-se

Lembrar que, de acordo com a sua implantação na mucosa oral, os nódulos podem ser sésseis (quando o diâmetro de sua base é o seu maior diâmetro e encontra-se totalmente aderido à mucosa) ou pediculados (quando sua base tem um diâmetro menor em relação ao seu maior diâmetro, formando um pedículo ou pedúnculo).

Resolução da situação-problema

Discutindo o caso com seus dois outros colegas, vocês lembraram a quais doenças ou condições aquele nódulo poderia remeter. O aspecto evolutivo da lesão não lembrava uma neoplasia, pois não se constatava crescimento do nódulo, mesmo lento. O fato de sangrar ao toque levou-o a intuir que se tratava de uma condição inflamatória, do tipo de resposta a um agente agressor, constante e de baixa intensidade e, portanto, um processo inflamatório, não neoplásico. A história familiar indicou que a mãe perdera os dentes precocemente, muito provavelmente

em decorrência de doença periodontal. A partir daí, formulou a hipótese de se tratar de um granuloma piogênico. Pelo aspecto e tamanho da lesão, foi indicada uma biópsia excisional, que foi executada após um procedimento de raspagem e polimento coronário e radicular, para eliminar os fatores locais presentes. O laudo histopatológico revelou um processo proliferativo do tecido fibro-conjuntivo, com presença de inúmeros capilares neoformados, ulcerado e com um infiltrado neutrofilico. O diagnóstico foi fechado como granuloma piogênico. Nas lesões proliferativas não neoplásicas, os fatores irritantes de baixa intensidade e longa duração (crônicos) têm importância no desencadeamento da lesão (que é também denominada, reacional). Assim, nesse caso, a higiene oral precária possibilita fazer uma correlação de causa e efeito, auxiliando no diagnóstico clínico.



Faça você mesmo

Construa uma maquete que represente conceitualmente as lesões fundamentais. Utilize materiais como isopor, gesso e tintas de cores diversas para colorir.

Faça valer a pena

1. Qual alternativa é a correta sobre as úlceras em relação às vesículas?

- a) As úlceras sempre sucedem às vesículas.
- b) As úlceras sempre antecedem as vesículas.
- c) As úlceras podem suceder às vesículas.
- d) Não há relação entre úlceras e vesículas.
- e) Sempre ocorrem em concomitância.

2. Sobre as lesões fundamentais, é correta a afirmativa:

- a) Muitas doenças podem expressar-se morfológicamente na cavidade oral pelas lesões fundamentais.
- b) Todas as doenças que se manifestam na cavidade oral o fazem por lesões fundamentais.
- c) Lesões fundamentais são expressas somente na pele, mas não na cavidade oral.
- d) Lesões fundamentais expressam-se na cavidade oral, mas são raras.
- e) Somente as doenças exclusivas da cavidade oral expressam-se por lesões fundamentais.

3. Sobre o tumor (lesão fundamental) na cavidade oral, é correto afirmar que:

- a) Tumor sempre expressa a presença de neoplasia maligna.
- b) Tumor sempre expressa a presença neoplasia, benigna ou maligna.
- c) Tumor sempre expressa neoplasia benigna.
- d) Tumor é utilizado com frequência como sinônimo de neoplasia.
- e) Tumor e neoplasia são sinônimos, pois representam a mesma entidade.

Seção 1.3

Resposta imune às infecções de acometimento bucomaxilofacial

Diálogo aberto

Caro aluno, bem-vindo à Seção 1.3. Anteriormente, você estudou e conheceu as lesões fundamentais em Estomatologia. Veremos, nesta seção, a resposta imune às infecções de acometimento bucomaxilofacial por bactérias, fungos e vírus. O objetivo agora é que você aprenda a reação do organismo, representada pela resposta imune, às agressões pelos micro-organismos (bactérias, fungos e vírus), de interesse em Estomatologia. Para tanto, vamos apresentar a situação-problema.

Você recebe para consulta um paciente (feminino, cor: leucoderma, branca, idade: 25) com queixa de dor em incisivo lateral superior esquerdo (22) e inchaço no "céu da boca". A paciente referiu, durante a anamnese, que acordou sentindo dor no dente referido e sensação de que o dente havia "crescido". A dor era moderada, mas piorava quando o dente "encostava" no antagonista inferior. Referiu sentir "gosto ruim" na boca e notou um crescimento, que quando pressionado, expeliu pus e sangue. Na pré-consulta, apresentou estado febril (37,6 °C), frequência cardíaca (FC) de 92 batimentos por minuto (BPM) e frequência respiratória (FR) de 22 respirações por minuto (RPM).

Diante do quadro, como você descreveria a lesão no palato da paciente? Quais as medidas iniciais que você tomaria para alívio dos sintomas e qual a sua conduta com relação à obtenção do diagnóstico?

Toda agressão ao organismo por micro-organismo provoca uma resposta inicial, composta por uma série de sinais e sintomas, que corresponde à mobilização inicial do sistema imune contra essa agressão.

Não pode faltar

Convivemos com um número muito grande de micro-organismos e boa parte deles é habitante do nosso corpo. A microbiota bucal é bastante extensa e, no geral, o número de indivíduos expostos às infecções é bem superior ao dos que realmente vão apresentar doença.

Quem modula esse equilíbrio da interação do ser humano com os micro-organismos é o sistema imune. Quando o equilíbrio pende para o bom estado geral de saúde, o sistema imune está cumprindo com eficiência o seu papel. Caso ocorra algum problema na imunidade do indivíduo, o equilíbrio é rompido e seu estado passa a ser o de doente.

Resposta imune às infecções

A função do sistema imunológico é a de defender o organismo contra micro-organismos e contra substâncias estranhas de origem não infecciosa, capazes de desencadear uma resposta imune. Entretanto, esses mecanismos que protegem o organismo de agentes infecciosos, neutralizam e eliminam substâncias estranhas, muitas vezes provocando doenças, sendo essas denominadas doenças autoimunes. Dessa maneira, a imunidade é uma reação a agressões de agentes estranhos e sempre é desencadeada independentemente das consequências fisiopatológicas produzidas pelo resultado. As células e moléculas proteicas e enzimáticas, responsáveis pela imunidade, constituem o sistema imunológico, e a sua resposta coordenada de reação às substâncias estranhas denomina-se resposta imunológica. A defesa contra os micro-organismos é mediada pelas reações iniciais da imunidade natural e pelas reações tardias da imunidade adquirida.

1. Imunidade inata (natural)

É o sistema de defesa presente nos indivíduos saudáveis desde o nascimento, preparado para evitar a entrada tanto de micro-organismos quanto daqueles que conseguem penetrar nos tecidos.

1.1 Componentes da imunidade inata

1.1.1 Barreiras físicas

São compostas pela pele íntegra, presença de cílios e muco tecidual.

1.1.2 Barreiras químicas

São compostas pelo pH do organismo, pela lisozima presente nos fluidos orgânicos (lágrima, saliva e muco), capaz de digerir proteínas presentes na membrana de micro-organismos, pelo sistema complemento e suas frações e pelo interferon, produzido por diversos tipos de células.

1.1.2.1 Sistema complemento

Constitui-se de várias frações, tendo atuação fundamental nos processos da imunidade inata. A via clássica de ativação compreende o componente C1, que é formado por três proteínas (C1q, C1r e C1s). Depois de estabelecido o contato com o agente agressor (célula do micro-organismo), o componente C1q se liga ao Ac, dando início a uma reação em cadeia, na qual C1q ativa duas moléculas de C1r, que vão ligar-se a outras duas de C1s, resultando no complexo C1q-C1s-C1r-C1r-C1s (protease). C1s atua em C4 e C2, clivando-as em C4a e C4b, C2a e C2b. Nessa fase, é formada uma enzima (C3 convertase). Após a sua formação, está clivada C3 em C3a e C3b. O C3 é a fração mais abundante no plasma e o componente principal do sistema complemento, pois várias moléculas de C3b podem ligar-se à superfície de um patógeno. A cadeia de ativação segue com C5, C5b, C6, C7, C8 e C9.

1.1.2.2 Interferon

Proteína produzida por leucócitos e fibroblastos, atuando contra a replicação bacteriana e viral e de células neoplásicas. São três os seus tipos principais.

Interferon tipo I: compreende dois tipos específicos. O α é produzido por leucócitos e o β pelos fibroblastos (agressão por vírus). Induz a célula infectada e células das proximidades a produzirem proteínas que agem bloqueando a replicação viral. Usado no tratamento das hepatites virais (B e C) e da esclerose múltipla. Tem a produção estimulada por Interleucinas (1 e 2) e pelo fator de necrose tumoral (TNF).

Interferon tipo II: conhecido como interferon imune e sempre na forma de gama-interferon, sendo produzido por linfócitos T e células natural killer (NK – neutrófilos e macrófagos) quando são estimulados pelas Interleucinas (12 ou 18). O Interferon gama (γ) é responsável por ativar macrófagos, estimular a expressão do complexo maior de histocompatibilidade, crescimento, maturação e diferenciação de muitos tipos de células, aumentar a atividade de células NK, regular a resposta inflamatória, potencializar outros interferons e modular a atividade dos linfócitos B.

Interferon tipo III: ou Interleucinas 28/29 é produzido sempre na forma lambda (λ) por monócitos e células dendríticas (linfócitos apresentadores de antígeno). Nas infecções por vírus, atua em conjunto com a forma alfa, estimulando a produção de proteínas que interferem na replicação viral. Estimula a reprodução de linfócitos. Dependendo do vírus, a maior resposta será de tipo I ou de tipo III.

1.1.3 Células

As células principalmente envolvidas na imunidade inata são as natural killers (NK), os macrófagos e os neutrófilos.

2. Imunidade adquirida

É a proteção que nosso organismo desenvolve contra micro-organismos e substâncias estranhas (não registradas na memória imunológica ou registro do "self", que começa desenvolver-se após o nascimento, com a maturação do sistema imune). A imunidade adquirida evolui durante toda a vida, podendo ser adquirida naturalmente ou artificialmente.

2.1 Ativa

Ocorre quando o indivíduo é exposto a micro-organismos ou substâncias estranhas, e o sistema imune responde.

2.2 Passiva

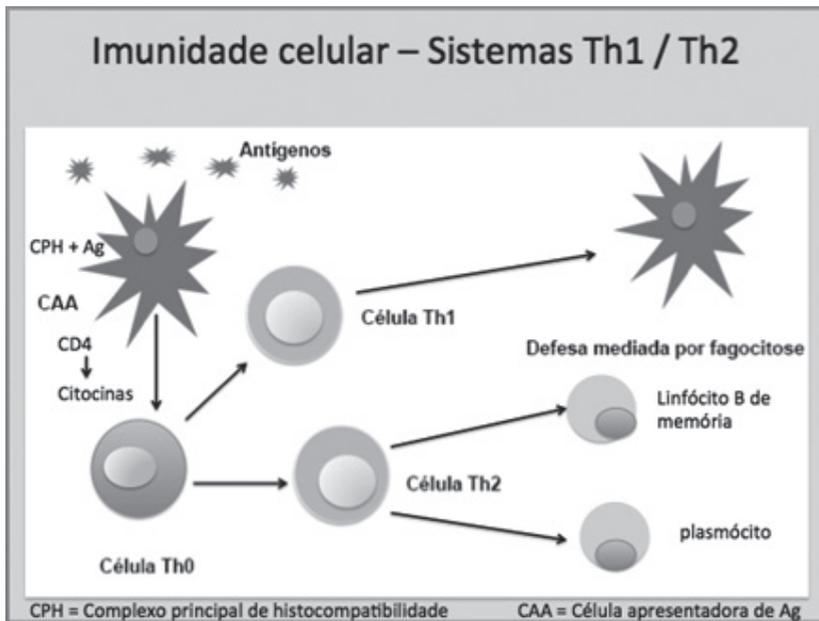
Quando os agentes de imunidade (anticorpos contra patógenos) são transferidos de uma pessoa para outra. O exemplo mais característico é a transferência de anticorpos da mãe para o feto, pela placenta, e para o neonato, por meio do leite. O recém-nascido ainda não possui o registro do self (memória imunológica). Durante a amamentação, os anticorpos da mãe são transferidos à criança e à medida que seu sistema imune desenvolve-se, essa imunização vai sendo registrada. Por isso, é importante que a amamentação ocorra durante um período determinado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a amamentação exclusiva deve ocorrer até os seis meses, devendo, posteriormente dar-se em concomitância com outros alimentos até os dois anos de idade. Isso porque a imunidade passiva dura somente enquanto os anticorpos estão presentes (na maioria dos casos, algumas semanas ou meses). Quando a amamentação é feita durante o período correto (até os dois anos), o sistema consegue registrar em sua "memória" os anticorpos recebidos e ativa mecanismos de defesa nos eventuais contatos futuros. Outro exemplo é a cobertura vacinal.

3. Imunidade celular

Quando um micro-organismo penetra no organismo, é fagocitado por uma célula apresentadora de antígeno (CAA), que pode ser um macrófago ou células dendríticas. Após migrar para o linfonodo e apresentar o antígeno para o complexo principal de histocompatibilidade (CPH) de classe II, vai até o linfócito T CD4+, ligando-se a ele e ativando-o. A partir dessa ativação pode haver duas respostas. A resposta Th1 ou a Th2. Na resposta Th1, o linfócito T CD4 retorna ao tecido inflamado e ativa macrófagos, que aumentam a produção de fatores inflamatórios. Na resposta Th2, ativa linfócitos B, que se transformam em plasmócitos, que iniciam a produção de anticorpos (imunoglobulinas) para neutralizar o antígeno. No caso de haver células no organismo que apresentem mutações (neoplasia, por exemplo) ou vírus, acontecem erros na codificação e apresentação pelo CPH. Quando o linfócito T CD8+ encontrar essa proteína, ele liga-se a ela podendo

eliminá-la de duas maneiras: por granações citotóxicas (perforinas), que originam poros no antígeno, ou pela enzima granzima, que ativa a via das Caspases. Esses dois mecanismos causam a apoptose celular (morte programada da célula). A Figura 1.11 a seguir, mostra esquematicamente esse mecanismo do sistema Th1 / Th2.

Figura 1.11 | Imunidade celular



Fonte: elaborada pelo autor.

4. Imunidade humoral

É uma subdivisão da imunidade adquirida, na qual a resposta imunológica é realizada por moléculas presentes no sangue circulante (anticorpos), produzidos por linfócitos B. Lembramos aqui que a imunidade celular é mediada pelos linfócitos T. Atua no combate a micro-organismos extracelulares e conta com a participação eventual de mastócitos e basófilos, com eliminação de substâncias antimicrobianas por degranulação. A imunidade humoral pode ser classificada em:

Ativa natural: adquirida pela instalação da doença não importando se clínica ou subclínica.

Ativa artificial: adquirida por meio da cobertura vacinal.

Passiva natural: passagem de imunoglobulinas da mãe para o feto por via transplacentária (congênita).

Passiva artificial: passagem de anticorpos específicos (Exemplos: soro antirrábico, antitetânico, antiofídico).



Refleta

Sobre a imunidade celular e a humoral, proponho a você, aluno, uma questão importante para reflexão: como você diria que esses processos desencadeiam-se no organismo? O que acontece primeiro quando ocorre uma agressão biológica (por micro-organismos), a resposta celular ou a humoral?

4.1 As células da imunidade humoral

São glicoproteínas, sintetizadas e secretadas pelos plasmócitos, originados pelos linfócitos B. Estão presentes nos tecidos, plasma e secreções. Após o sistema imune ter contato com antígenos de bactérias, fungos e vírus, dão origem às imunoglobulinas (Igs), que são os anticorpos contra esses antígenos. Sua descrição sumária, classes e funções estão descritas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 | Imunoglobulinas humorais e suas funções

Nome	Tipos	Descrição
IgA	2	Encontrado em áreas de mucosas, como os intestinos, trato respiratório e trato urogenital, prevenindo sua colonização por patógenos. É passado para o neonato via aleitamento. ^[2]
IgD	1	Funciona principalmente como um receptor de antígeno nas células B naïve. ^[3] Suas funções são menos definidas do que as dos outros isotérmicos.
IgE	1	Se liga a alérgenos e ativam os mastócitos - responsáveis pela liberação de histamina - e basófilos. (Reação de hipersensibilidade Inata)=alergia. Também protege contra parasitas helmintos. ^[4]
IgG	4	Participa da opsonização; ativação do sistema de complemento (inflamação e fagocitose); citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpo; inibição por feedback das células B. Além de ser o único tipo de Ig que ultrapassa a barreira placentária ^[4]
IgM	1	Expressa na superfície das células B naïve. Elimina patógenos nos estágios iniciais da imunidade mediada pelas células B antes que haja IgG suficiente - ativação do sistema de complemento. ^{[4][3]}

Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Imunoglobulina>>. Acesso em: 9 jul. 2016.

5. Mecanismos de evasão microbiana à resposta imune

5.1 Mecanismos gerais

Os principais mecanismos de evasão são:

- Penetração e multiplicação nas células do hospedeiro, evitando a ação dos mediadores extracelulares.
- Variação dos antígenos de superfície, dificultando o reconhecimento e a ativação de receptores do sistema imune.
- Revestimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), impedindo o reconhecimento pelos receptores.
- Interferência na modulação de sinais inflamatórios; liberando “iscas” para as glicoproteínas que agem na ativação do reconhecimento do micro-organismo.
- Internalização de células não fagocíticas, para fugir dos mecanismos imunes extracelulares.
- Modulação dos receptores de reconhecimento *toll-like* (TLR), garantindo sua multiplicação.
- Persistência nos macrófagos, sinalizando que a fagocitose não é necessariamente a destruição do micro-organismo.
- Evasão do Sistema Complemento, pela ligação com os inibidores do sistema complemento.
- Evasão da resposta imune inata humoral, pela produção de moléculas anticomplemento de superfície, inibindo a formação da enzima C3 convertase.
- Modulação do mecanismo de apoptose, prolongando a vida da célula mais do que o necessário, garantindo os substratos para seu metabolismo, permanência e multiplicação no organismo do hospedeiro.



Exemplificando

A produção de soros (anatoxinas) é realizada pela inativação das toxinas do micro-organismo, sendo um dos métodos o da inoculação em cavalos, obtendo o soro hiperimune após sua purificação. A partir deles, pode-se produzir as vacinas e os soros antitoxinas. Ao ser introduzida no organismo humano, a anatoxina estimula o organismo a produzir anticorpos contra a toxina, neutralizando seus efeitos. Um exemplo é o uso da anatoxina tetânica, em caso de um ferimento contaminado, que eventualmente possa conter esporos do *Clostridium tetani*. Em um indivíduo que previamente tenha recebido cobertura vacinal, há um estímulo denominado boost, havendo um aumento significativo nos títulos de anticorpos contra a doença. No indivíduo não vacinado e, portanto, sem anticorpos, o soro antitetânico (globulina hiperimune) vai agir neutralizando as toxinas.

5.2 Mecanismos específicos

São os mecanismos de evasão específicos a cada tipo de micro-organismo.

5.2.1 Bactérias

Nas bactérias, quando certas espécies apresentam variedades de sorotipos, variam também os polissacarídeos da cápsula celular, de modo que a cada nova infecção por um subtipo diferente, o organismo não reconhece o antígeno capsular, pois a bactéria só utiliza uma diferente cápsula a cada infecção (*Streptococcus pneumoniae* possui 84 diferentes sorotipos). Na sífilis tardia, o *Treponema pallidum* escapa do linfócito B, danifica os tecidos e constrói uma capa protetora com fragmentos de proteínas do hospedeiro, garantindo sua penetração no sistema nervoso central. Mutações pontuais nos vírus tornam o indivíduo susceptível a nova infecção (deriva antigênica).

5.2.2 Vírus

Dentre os vírus, o do herpes simples (VHS) e o citomegalovírus (CMV) inibem o complexo de apresentação do antígeno (CAA), bloqueando a defesa inicial do hospedeiro. O vírus Epstein-Barr causa imunossupressão no hospedeiro, inibindo o sistema Th1 e por consequência, a produção de interferon, pela ativação do Th2. Os vírus da SIDA (HIV), da herpes simples (VHS) e o vírus da hepatite C (HCV) fazem aumentar o número de linfócitos T reguladores de efeito citotóxico (Treg), diminuindo esse recurso imunológico do hospedeiro. Vírus como o herpes vírus – VHS, varicela-zoster vírus – VZV e Epstein-Barr vírus – EBV - entram em estado de latência, respectivamente, no gânglio de Gasser, gânglios dorsais e linfócitos B-memória, persistindo no hospedeiro.



Assimile

Os interferons induzem a resistência antiviral em células teciduais ainda não infectadas. O vírus, ao replicar-se, ativa o gene que codifica o interferon. Após a síntese proteica, a proteína sai da célula e penetra na corrente sanguínea, chegando às células que ainda não foram infectadas. A proteína liga-se à membrana celular e ativa o gene codificante de proteínas antivirais. Essas proteínas vão impedir a replicação viral, quando o vírus tentar replicar-se nessas células. Os interferons são produzidos na fase inicial do processo infeccioso e constituem a primeira linha de defesa às inúmeras viroses. Os grupos de interferons alfa e beta são produzidos por células infectadas por vírus, e os grupos gama são produzidos por células Natural killers ou linfócitos T ativados.

5.2.3 Fungos

O dimorfismo e variação fenotípica de fungos e leveduras (passagem do estado unicelular para o filamentosos) constituem mecanismos de evasão de *C. albicans* e *P. brasiliensis*. *C. albicans* secreta enzimas (protease e fosfolipase, entre outras), que lisam a parede celular do hospedeiro, facilitando sua viabilidade intracelular contra a imunidade celular inata (primeira barreira). Os fungos de interesse em saúde pública no Brasil, além de espécies do gênero *Candida* e o *Paracoccidioides brasiliensis*, são representados pelo *Criptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. São todos considerados fungos oportunistas e só causam doença se a imunidade celular está comprometida (via sistema Th1). *Candida* é responsável por micoses (levedurosas) superficiais, mas em indivíduos debilitados em seu sistema imune podem disseminar-se por via hemática (candidemia), sendo a quarta causa de morte nos Estados Unidos em pacientes com doenças crônicas graves, internados em UTI. Como é um habitante da mucosa oral e do trato gastrointestinal, esse fato facilita a disseminação nesses pacientes com a imunidade diminuída ou suprimida. É o responsável universal pelo maior número de micoses.



Pesquise mais

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, UNIFESP, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08>>. Acesso em: 9 jul. 2016.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, UNIFESP, v. 50, n. 5, p. 552-80, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>>. Acesso em: 9 jul. 2016.



Faça você mesmo

Sugiro a você, aluno, a atuação em grupo para construir uma tabela comparativa contendo os principais mecanismos de evasão dos micro-organismos, agrupando bactérias, fungos e vírus e realçando os mecanismos comuns e os específicos a cada grupo. Essa tarefa vai auxiliar a sedimentar os conhecimentos que você adquiriu sobre o sistema imune nas infecções.



Vocabulário

Opsonização. é o processo que facilita a ação do sistema imune pela fixação das opsoninas (porções do complemento) na superfície de micro-organismos, possibilitando a realização da fagocitose. Opson, do grego, significa condimento, tempero, molho, ou aquilo que facilita a digestão.

Registro do self: quando o sistema imunológico amadurece, tem a capacidade de memorizar os anticorpos formados pelo contato com agressores biológicos. Antes de sua maturação, o organismo recebe imunização passiva transplacentária, durante a vida intrauterina e pelo leite materno, do nascimento até o fim da amamentação. Esses anticorpos passam a fazer parte da memória imunológica (registro do self).

Receptores toll-like. *toll-like* receptors (TLRs) são os primeiros identificados e melhor caracterizados dentre os receptores de reconhecimento padrão de sinalização (PRRs). Eles iniciam as respostas inflamatórias-chave e também dão forma à imunidade adaptativa.

Sem medo de errar

Voltando à nossa situação-problema, você recebeu para consulta um paciente com queixa de dor em incisivo lateral superior esquerdo (22) e inchaço no “céu da boca”.

Anamnese:

- Acordou sentindo dor no dente referido e sensação de que ele havia “crescido”.
- A dor é moderada, mas piora quando o dente “encosta” no antagonista inferior.
- Sentiu “gosto ruim” na boca e notou um crescimento, que, quando pressionado, expeliu pus e sangue.
- Pré-consulta: estado febril (37,6 °C).
- Frequência cardíaca (FC) de 92 batimentos por minuto (BPM).
- Frequência respiratória (FR) de 22 respirações por minuto (RPM).

Como você descreveria a lesão no palato da paciente? Quais as medidas iniciais que você tomaria para alívio dos sintomas e qual a sua conduta com relação à obtenção do diagnóstico?

Devemos recordar que toda agressão ao organismo por micro-organismos provoca uma resposta inicial, composta por uma série de sinais e sintomas, que correspondem à mobilização inicial do sistema imune contra essa agressão. Você refletiu a respeito, verificando que a paciente apresentava febre, frequência cardíaca aumentada e frequência respiratória no limiar de normal para aumentada. Ao exame físico intraoral, notou que a lesão no palato era um nódulo vermelho arroxeadado, com um ponto de flutuação, que ao ser pressionado, expôs secreção sanguíneo-purulenta, de odor fétido. Raciocinou então que todos esses sinais e sintomas aliados ao fato de que o dente da queixa ser um incisivo lateral superior (cuja raiz volta-se geralmente para palatino), eram respostas a um quadro infeccioso (abscesso periapical). O aumento do metabolismo, como resposta a uma infecção, faz aumentar o débito cardíaco visando melhorar a perfusão do organismo e o aumento da temperatura, estimulando sudorese, com o objetivo de eliminar toxinas. O aumento da frequência respiratória é também demandado pelo aumento do débito cardíaco, com o fim de melhorar a hematose pulmonar, com conseqüente resposta à demanda perfusória. Uma radiografia periapical da região mostrou uma radiolucência difusa em área periapical e aumento do espaço periodontal. A sondagem evidenciou bolsa periodontal profunda e estreita. Com essa hipótese, recomendou que o paciente fosse atendido pelo colega endodontista da clínica, no sentido de drenar o abscesso, tanto pela fístula palatal como pela via radicular, pela abertura do dente afetado, instrumentação inicial e sanificação do conduto radicular. A secreção purulenta indicou a possibilidade de infecção por um anaeróbio Gram-positivo. Foi coletado material purulento da fístula, e foram solicitados cultura e antibiograma.

As medidas sintomáticas foram a prescrição de analgésico/antitérmico (paracetamol, 500 mg, 1 comprimido via oral (V. O.), a cada 6 horas, enquanto houvesse dor/febre, e amoxicilina/clavulonato, 500 mg, 2 comprimidos V. O., inicialmente e após, 1 comprimido a cada 8 horas, durante 7 dias). A associação ao clavulonato de potássio deveu-se ao fato de que bactérias produtoras de betalactamase são resistentes aos antibióticos da família das penicilinas (inclusive a amoxicilina) e não são incomuns nas infecções periapicais. Após o atendimento pelo endodontista, o retorno foi marcado para a semana seguinte. O resultado da cultura evidenciou infecção por Gram-positivos anaeróbios, sensíveis ao clavulonato de potássio. O canal foi obturado, sem intercorrências.



Atenção

Sintomas como febre e outros sinais vitais aumentados (frequência cardíaca e respiratória), associados a aumento de volume com drenagem purulenta, representam sinais de infecção por bactéria piogênica. A localização em tecido mais profundo, como a região periapical, permite supor tratar-se de etiologia por anaeróbio.

Avançando na prática

Mais um dia na policlínica odontológica

Descrição da situação-problema

A sua colega, Dra. Anna Carolina, é uma excelente protesista. No entanto, possui bons conhecimentos em Estomatologia clínica e vocês discutem bastante os casos clínicos dos pacientes que recebem para consulta. Ainda no início da manhã, vocês discutiam a nova aquisição da clínica: um microscópio óptico, com oculares e objetivas, que, combinadas, possibilitavam aumentos de até 1240 x, com imersão. Em sua primeira consulta do dia, a Dra. Carol atendeu uma paciente (nome: M. A. G. | sexo: feminino, idade: 47, leucoderma, branca,) portadora de prótese total superior (PTS), queixando-se de ardor sob a área palatina coberta pela PTS há uns 20 dias. Na pré-consulta, seus sinais vitais foram: PA – 123 X 70; FR – 17 RPM; temperatura – 36,4 °C. Na anamnese, relatou que a ardência começou após ter sofrido uma infecção respiratória e ter se submetido a antibioticoterapia durante 15 dias. Referiu ainda ter observado uma placa esbranquiçada, disseminada pela região palatina e que a placa cedia à escovação, deixando uma área avermelhada, mas retornava a cada 3 ou quatro dias. Excetuando o período da infecção respiratória, apresentava bom estado geral (BEG). Os antecedentes familiares não foram contributórios para o quadro clínico. Solicitou sua presença para discutir o caso e saber se a hipótese diagnóstica que aventara iria concordar com a sua.

Você examinou a paciente e concordou com o diagnóstico clínico da Dra. Carol. Sugeriu um exame complementar, que poderia ser feito na própria clínica.

Qual foi a hipótese diagnóstica da Dra. Carol? Qual o exame complementar sugerido por você? Qual foi o diagnóstico final? Existe correlação entre os sinais vitais da paciente tomados na pré-consulta com o quadro clínico que ela apresentava?



Lembre-se

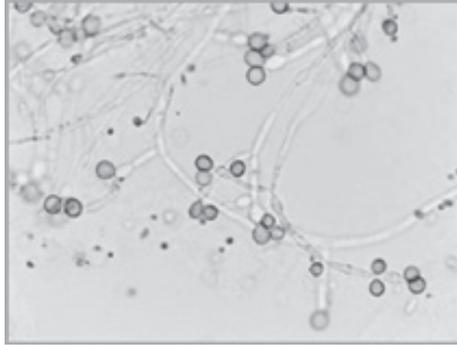
Caro aluno, vamos recordar um pouco as lesões fundamentais? A paciente referiu ter observado uma placa esbranquiçada em sua região palatina. Isso é correto? Então, lembre-se que placa é uma elevação sólida, mais extensa do que elevada e que **não pode** ser removida à raspagem. Na verdade, quando observa-se uma “placa” que cede à raspagem, sua denominação correta é **pseudomembrana**.

Resolução da situação-problema

A hipótese formulada pela Dra. Carol foi Candidíase pseudomembranosa. O exame complementar que você sugeriu à Dra. Carol foi um exame micológico direto. Para isso, coletou material da região do palato da paciente e realizou um esfregaço em lâmina. Aplicou solução de potássio (KOH a 10%) e observou ao microscópio, a presença de inúmeras células ovais e filamentos, que em maior aumento (200 x) revelaram ser não segmentados (pseudo-hifas). Uma imagem parecida com a que você observou ao microscópio, pode ser mostrada na Figura 1.12. O diagnóstico final foi de candidíase pseudomembranosa, concordando com as hipóteses clínicas.

No caso de infecção superficial por *Candida albicans*, os fenômenos imunológicos de agressão e defesa são de ordem local, não mobilizando o metabolismo. Por esse motivo, os sinais vitais da paciente estavam normais e estáveis. Alterações nos sinais vitais acontecem no caso de pacientes imunocomprometidos, quando uma candidose pode evoluir para casos graves de candidemia. A situação difere de uma infecção por bactéria patogênica, em paciente imunoestável, em que os sinais vitais são contributórios para o diagnóstico. Devemos lembrar agora que pacientes idosos são menos responsivos, diante de uma infecção bacteriana, podem apresentar normalidade nos sinais vitais, mas em outros, como confusão mental, por exemplo. Discutindo a respeito do caso, você disse à Dra. Carol que muito provavelmente o tratamento com antibiótico durante 15 dias para debelar a infecção respiratória provocou um desequilíbrio na microbiota oral da paciente. Como *Candida albicans* é uma levedura oportunista, a ausência de micro-organismos competidores facilitou sua instalação e a infecção instalou-se. Como tratamento para a paciente, após discutir a respeito, você indicou um derivado imidazólico (Miconazol, gel oral). A Dra. Carol orientou a paciente para executar uma criteriosa higiene da PTS, aplicando o gel em sua base (como se fosse uma moldeira), e em toda a área infectada da superfície palatina colocando a PTS, repetindo o procedimento 3 x ao dia, durante 15 dias. Recomendou, também que dormisse utilizando a PTS. Foi marcado retorno duas semanas depois, e a paciente retornou sem sinais da candidíase. Apenas uma observação sobre os derivados imidazólicos como o cetoconazol, miconazol, voriconazol e outros azólicos: são fungistáticos, ao contrário dos derivados poliênicos (anfotericina B e nistatina), que são fungicidas.

Figura 1.12 | Observação de formas unicelulares e filamentosas de *Candida albicans* ao microscópio



Fonte: <http://www.controllab.com.br/pdf/diagnostico_micologico_por_imagem.pdf>. Acesso em: 9 jul. 2016.



Faça você mesmo

Proponho agora a você, aluno, pesquisar sobre a microbiota oral em geral (bactérias, fungos e outros micro-organismos presentes na mucosa orofaríngea) e construir uma tabela dos grupos de micro-organismos, indicando se são aeróbios ou anaeróbios, Gram-positivos ou Gram-negativos, e que doenças, potencialmente poderão causar. Assim, poderá conhecer melhor os micro-organismos com os quais vai conviver no dia a dia de sua atividade clínica. Essa tarefa poderá ser exercitada individualmente ou em grupo. Peça orientação ao professor a respeito.

Faça valer a pena

1. Qual a alternativa corresponde ao sistema imune inato?
 - a) É o registro do "self", que se inicia na fase fetal.
 - b) É o sistema imune presente no indivíduo, desde o nascimento.
 - c) É o sistema imune recebido após cobertura vacinal.
 - d) É o sistema imune humoral.
 - e) É o sistema imune celular.

2. Quais os três tipos de células principalmente envolvidos na imunidade inata?
 - a) Células dendríticas, linfócitos B e IgA.
 - b) Macrófagos, Cd4 e neutrófilos.

- c) Células natural killers (NK), neutrófilos e macrófagos.
- d) Células natural killers (NK), células progenitoras e linfócitos.
- e) Macrófagos, plasmócitos e células dendríticas.

3. Com relação à mediação, o sistema imune celular é mediado por _____ e o sistema humoral por _____. Assinale a alternativa que preenche corretamente as lacunas:

- a) Linfócitos T; neutrófilos B
- b) Linfócitos B; linfócitos B
- c) Linfócitos T; linfócitos T
- d) Linfócitos B; linfócitos T
- e) Linfócitos T; linfócitos B

Seção 1.4

Imunopatologia das doenças infecciosas de acometimento bucomaxilofacial

Diálogo aberto

No ambulatório clínico da unidade de especialidades odontológicas, onde você trabalha como estomatologista, compareceu um paciente (nome: L. F. C., sexo: masculino, cor: leucoderma, branca, idade: 26) com queixa de incômodo na cavidade oral, em decorrência de um “crescimento” em lábio inferior e no dorso da língua, com 15 dias de evolução. Referiu ainda coceira em tronco e abdômen pela presença de “urticárias” nessa região. Disse que procurou o seu dentista há uma semana, que diagnosticou o problema como alérgico e prescreveu:

- Corticoide tópico 3 x ao dia – aplicação na mucosa oral.
- Antialérgico (loratadina) cápsula V.O. ao dia, por 7 dias.

Não houve alteração para melhora nos dias subsequentes. Na pré-consulta, apresentou sinais vitais estáveis (PA: 120 x 70; FC: 82 BPM e FR: 18). A história familiar revelou pais vivos e saudáveis. No exame extraoral, foi notada linfadenopatia (aumento no volume dos linfonodos) submandibular e cervical superficial, com gânglios pequenos, móveis e palpáveis. Apresentava lesões eritematosas circulares e pouco elevadas (placas urticariformes) em região de tórax, abdômen e região dorsal. O lábio inferior apresentava, na porção anterior, uma placa pouco elevada, com ulceração de bordas elevadas, endurecidas e fundo serofibrinoso. Foi também verificada a presença de placas na região dorsal da língua, pouco elevadas e não ulceradas.

Qual o significado das placas em lábio e língua? A reação alérgica tem a ver com o quadro bucal? Quais exames complementares foram solicitados?

Nesta seção, iremos estudar, dentro do amplo capítulo que trata das imunopatologias nas doenças infecciosas, as reações de hipersensibilidade na resposta imune à agentes infecciosos de interesse estomatológico. Assim, nossos objetivos concentram-se em conhecer os processos infecciosos nos pacientes em

geral e, em especial, nos imunodeficientes ou imunossuprimidos, e como se dá a associação entre os processos infecciosos e a autoimunidade.

Não pode faltar

Quando o organismo é agredido por micro-organismos (bactérias, fungos e vírus), a mobilização do sistema imune esperada é a eliminação do agente e interrupção da doença. Entretanto, veremos que algumas vezes, por falhas no mecanismo imune ou por propriedades dos micro-organismos, na tentativa de evadir-se das defesas, podem ocorrer fenômenos não ligados à doença específica.

1 Infecção e autoimunidade

1.1 Mecanismos que impedem a autoimunidade

A tolerância imunológica é a falta de resposta a antígenos do organismo. É um processo ativo, ocorrendo nos órgãos linfoides centrais, como o timo (linfócito T) e a medula óssea (linfócitos B), com o objetivo de impedir que o sistema imunológico reaja contra antígenos do próprio organismo. Após essa indução da tolerância central, os linfócitos T e B migram para a periferia, onde passam pelo processo de tolerância periférica. Esses antígenos, aos quais é ativada a tolerância, são classificados como tolerogênicos ou tolerógenos, que os diferenciam dos imunógenos (antígenos), capazes de resposta imune. Falhas no mecanismo de autotolerância podem resultar na ocorrência de doenças autoimunes, tanto por via central, como periférica.

1.2 Como as infecções podem gerar eventos de autoimunidade

Existem evidências de que a ocorrência de algumas doenças autoimunes podem estar associadas à infecção bacteriana, fúngica ou viral. Essas infecções estimulam a produção de anticorpos e linfócitos T, direcionados contra os antígenos de micro-organismos parecidos com proteínas do próprio organismo, que levam a reações cruzadas com os componentes dos tecidos. Alguns exemplos são candidíase, diabetes tipo I, vírus Epstein-Barr e esclerose múltipla, estreptocócicas orofaríngeas (por estreptococos do grupo β) e glomérulo-nefrite aguda.

1.3 Patogênese da autoimunidade nas infecções

No timo, os linfócitos TCD4 e TCD8 tomam contato com um grande número de antígenos memorizados (self), apresentados pelas células dendríticas ou por células do epitélio do timo (timócitos). Ocorre então a expressão do gene AIRE (*autoimmune regulator*), expresso principalmente nas células epiteliais do timo,

promovendo a expressão de vários antígenos teciduais, visando “ensinar” ao linfócito o que deve ser reconhecido como “self” ou não “self”, na periferia do organismo.



Pesquise mais

Vale a pena ler essa aula de reações imunológicas: Montassier, Hélio José. **Reações de hipersensibilidade**. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-13--reacoes-de-hipersensibilidades.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2016.

2. Tipos de reação autoimune nas infecções

As reações de autoimunidade nas infecções seguem o padrão clássico das reações imunes.

2.1 Reações do tipo I

Podem acontecer nas infestações por helmintos (vermes parasitas) e também por infecções bacterianas. O mediador celular principal é o eosinófilo e, nesses casos, o hemograma vai apresentar uma eosinofilia. São também participantes dessa reação as interleucinas (citocinas), 3 e 5, assim como os leucotrienos (lipídios, vasoconstritores musculares). Como os mediadores aqui não são IgE (reação tipo I clássica), não há a ocorrência de choque anafilático, sendo as expressões clínicas mais leves.

2.2 Reações do tipo II (citotóxicas)

Podem ser desencadeadas por anticorpos que se ligam à células e à matriz extracelular, que são identificados por antígenos estranhos, relacionados com autoantígenos. O fenômeno citotóxico pode ocorrer por lise das células e fagocitose mediada pelo sistema complemento (por exemplo, anemia hemolítica do recém-nascido por sensibilização do sangue do feto Rh+ pelo sangue da mãe Rh-); ativação de neutrófilos e outros leucócitos, pelos quimiotáticos do sistema complemento (glomerulonefrite). Essa não é rara a partir de infecções orofaríngeas por estreptococos do grupo β e lisando as células do glomérulo renal (unidade funcional do rim). Reações citotóxicas podem acontecer também nas infecções pelo vírus da dengue, nas parvovirose e nas infecções por protozoários (malária), causando púrpuras trombocitopênicas importantes.



Exemplificando

Pacientes com lesão em válvulas cardíacas (principalmente a válvula mitral) devem receber antibioticoterapia profilática antes de procedimentos odontológicos invasivos, evitando a ocorrência das endocardites bacterianas, que podem levá-lo à morte. Por isso, a anamnese é uma parte do exame clínico tão importante quanto o exame físico.

2.3 Reações do tipo III (reação de imune complexos)

Anticorpos contra antígenos solúveis formam os denominados imune complexos, que se depositam na periferia dos vasos sanguíneos em vários tecidos, causando lesão tecidual pela ativação do sistema complemento, cujas frações serão responsáveis pela quimiotaxia de neutrófilos. Isso acontece no eritema multiforme e mesmo na síndrome de Stevens-Johnson, após infecção pelo Herpes vírus. Esse tipo de resposta também ocorre na tuberculose e na hanseníase, causando o que se conhece como eritema nodoso. Infecções por *Staphylococcus aureus*, a exemplo das reações tipo II, podem causar glomerulonefrite, agora por imune complexos (Reação tipo III).



Assimile

Vale a pena você, caro aluno, assimilar: o eritema multiforme, doença mucocutânea com manifestações orais, comumente causada por ação de drogas (dipirona e outras), pode ocorrer também após infecção pelo herpes vírus (VHS).

2.4 Reações do tipo IV (hipersensibilidade retardada mediada por linfócitos T)

Nesses casos, a reação não é mediada por IgE (imediata), mas sim por linfócitos T. São conhecidas essas reações pela persistência de antígenos estranhos no organismo. É o caso das reações às infecções crônicas de tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) e Hanseníase (*Mycobacterium leprae*). É oportuno lembrar que a tuberculose pode causar lesões orais, sendo a clássica representada pelo sinal de Trelat (úlceras indolores, na mucosa oral, de evolução crônica, permeadas por um conjunto de manchas amareladas).



Refleta

Refleta sobre esta situação: muitas vezes você vai diagnosticar uma doença ou reação autoimune. Ela pode ter ocorrido em decorrência de infecção por micro-organismo não detectada e tratada! Como evitar?

3. Autoimunidade na imunodeficiência e imunossupressão

Conceitualmente a imunodeficiência pode ser primária (congenita) ou secundária (adquirida), quando fatores ambientais a promovem (vírus HIV-1). A imunodepressão é induzida propositalmente por radiação ou drogas imunossupressoras (para transplante de medula, por exemplo, drogas para controlar a rejeição em órgãos transplantados). O HIV é capaz de infectar os linfócitos T auxiliares (T helper cells - células T auxiliares), que modulam a resposta imune, além de células dendríticas e macrófagos. Outro tipo de célula, o linfócito T (CD8+), constitui a defesa do indivíduo em consequência da infecção pelo HIV. As células T (CD8+) são células citotóxicas, responsáveis pela eliminação celular de micro-organismos ou células parasitadas por vírus.



Faça você mesmo

Construa uma tabela relacionando tipo de infecção de interesse estomatológico, agente etiológico (por grupo de micro-organismo), tipo de reação imunológica e órgão (s) alvo (s).

As células com marcador (CD4+), após a invasão viral (principalmente os linfócitos T), vão expressar, na superfície, partículas da proteína viral, reconhecidas pelos linfócitos T (CD8+), acarretando a sua destruição. Na circulação de indivíduos saudáveis, a quantidade de T CD4+ é o dobro da de T (CD8+). A partir do período assintomático, a relação entre T (CD4+) / T (CD8+) inverte-se na maior parte dos soropositivos para o HIV. O HIV penetra no citoplasma e a proteína transcriptase reversa transcreve o genoma de RNA viral em DNA pró-viral de fita dupla, que se integra no genoma humano, iniciando o processo de transcrição do HIV no genoma. Por estímulos pelos genes regulatórios, ocorre a replicação e saída do HIV para o citoplasma sob forma de proteínas virais, ocorrendo então a quebra pela protease, para posteriormente serem liberadas na circulação como vírions infectantes. O indivíduo soropositivo para o HIV, na fase da doença, é vitimado por infecções oportunistas, dentre estas a Candidíase, causada notadamente pelas espécies *albicans* e *dublinskiensis*, grande interesse estomatológico, pois funciona como um indicador biológico do grau da imunodeficiência do indivíduo infectado.



Vocabulário

Leucotrienos: lipídios vasoconstritores da célula muscular na inflamação.

Período prodrômico: numa doença infecciosa, é a fase onde os sintomas são inespecíficos (febre, mal-estar, fadiga, sudorese) e antecede o quadro clínico.

Rash: surto insidioso de lesões urticariformes na pele.

Sem medo de errar

Na situação-problema apresentada, a associação dos dados anamnéticos do paciente permitiram que você suspeitasse de manifestação oral de uma doença Infecciosa sexual transmissível (DST). A sífilis adquirida, em seu estágio recente secundário, geralmente apresenta lesões orais e embora sejam muito polimorfas, podem apresentar-se preferencialmente sob forma de placas (como o paciente, que apresentava placas em lábio e dorso da língua). O quadro alérgico, caso a hipótese esteja correta nesse caso, corresponde a uma reação de hipersensibilidade ao *Treponema pallidum* (agente etiológico da sífilis) no seu pico de reprodução na corrente sanguínea (bacteriemia). Para confirmar ou não o diagnóstico, você solicitou VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*), o exame sorológico inicial de triagem para sífilis. O resultado mostrou forte positividade com títulos de 1/128. O paciente foi diagnosticado como portador de sífilis recente secundária e encaminhado ao colega médico da clínica, que prescreveu penicilina benzatina, 2.400.000 U.I. por via intramuscular profunda (duas injeções de 1.200.000 U. I. concomitantes), com repetição uma semana depois, e solicitação de exame VDRL e FTA-Abs (Fluorescent Treponemal Antibody-Absorption), 10 dias após o término do tratamento. No retorno, 20 dias após, o paciente não apresentava mais as lesões orais nem o rash (surto insidioso) cutâneo. O VDRL foi negativo e o exame específico FTA-Abs foi positivo (cicatriz sorológica). A sífilis é uma das doenças de notificação compulsória. O médico preencheu o formulário de notificação e o encaminhou ao Serviço de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde.



Atenção

Lembre-se de que a sífilis, uma doença infecciosa, que está atualmente aumentando a sua frequência, é diagnosticada com bases clínicas. Portanto, ao se deparar com uma lesão que não consiga enquadrar nos grupos de doenças a que conduzem as lesões fundamentais, pense em sífilis e não tenha receio de solicitar exames de triagem (VDRL) ou reações sorológicas para sífilis (RSS), mesmo que o paciente negue vida sexual não protegida.

Avançando na prática

Feridas em mucosas, labial, oral e alergia

Descrição da situação-problema

Um paciente (idade: 26, sexo: masculino, cor: melanoderma) procurou atenção odontológica, queixando-se de feridas em lábio superior e lesões “alérgicas”

nas palmas das mãos e antebraços. Questionado na anamnese, referiu que o quadro começou com pequenas bolhas no lábio superior, que se romperam, originando as úlceras presentes. Três dias após, apresentou “coceira” na palma da mão e antebraços, notando o aparecimento de áreas de centro avermelhado e circundadas por halo mais claro. História médica e familiar não forneceram elementos que auxiliassem na busca do diagnóstico. Ao exame físico, extraoral, evidenciaram-se lesões eritematosas nas palmas das mãos e antebraços, em forma de alvos, com centro vermelho arroxeadado e periferia eritematosa menos intensa em relação ao centro da lesão. Ao exame físico, intraoral, notaram-se úlceras em lábio superior, circunscritas à região anterior medial. A mucosa oral apresentava-se com ulcerações disseminadas por gengiva (bastante eritematosa), língua, assoalho e mucosa jugal.

O que devemos fazer com vistas à obtenção do diagnóstico? Trata-se de apenas uma “doença”?



Lembre-se

Pacientes portadores de estomatite herpética recidivante podem ser acometidos por uma reação de hipersensibilidade do tipo III (reação de imune complexos precipitados na periferia de vasos, manifestada clinicamente como uma vasculite, com diversos graus de gravidade), conhecida clinicamente como eritema polimorfo (multiforme), até uma reação disseminada, grave, denominada síndrome de Steven-Johnson, que exige hospitalização imediata, pois pode levar à morte. O eritema multiforme pode se desencadear concomitantemente ao quadro de herpes recidivante ou após o quadro clínico.

O surto pode ser exclusivamente oral ou apresentar lesões em outras mucosas e também cutâneas (lesões “em alvo”). Quando for atender um paciente com estomatite herpética recidivante, lembre-se de pesquisar bem sua história médica pregressa e observar se além do quadro oral, apresenta alguma lesão cutânea.

Resolução da situação-problema

Para a resolução desta situação-problema, devemos considerar o quadro clínico, além de seus antecedentes médicos. A presença de ulcerações labiais, após o surgimento de vesículas, sugere herpes simples recidivante. Como não havia relatos anteriores do paciente, pode-se supor que seja o primeiro surto e que na infância ele sofreu um quadro de estomatite herpética primária. As lesões disseminadas na mucosa oral, bem como na pele (em forma de alvo) sugerem uma reação de hipersensibilidade ao VHS. O exame complementar solicitado

foi sorologia para VHS, com pesquisa de IgM e IgG. O resultado mostrou títulos altos das duas imunoglobulinas, evidenciando o herpes recidivante em curso (IgM positiva). Após a doença, negativa-se a IgM e persistem os altos títulos de IgG. As lesões em mucosa oral e pele fazem parte do quadro de eritema multiforme, que é uma reação de hipersensibilidade ao VHS. O paciente foi encaminhado ao médico, que instituiu tratamento com dexametazona, comprimidos, 1 CP(4 mg) V. O. a cada 8 horas, por uma semana, e aciclovir, 1 CP (200 mg) V. O. oral a cada 12 horas por uma semana. No retorno 20 dias depois, o paciente encontrava-se sem a presença das lesões e novo sorológico mostrou negatividade para IgM e altos títulos de IgG circulante.



Faça você mesmo

Caro aluno, pesquise e componha uma apresentação em PowerPoint, indicando as doenças infecciosas de interesse estomatológico que podem desencadear reação de hipersensibilidade ou autoimunidade. Separe por grupo de micro-organismos (bactérias, fungos e vírus), explicando os mecanismos das possíveis reações.

Uma discussão em grupo a partir dessa apresentação contribuirá bastante para a fixação do conteúdo visto nesta seção.

Faça valer a pena

1. Qual das alternativas abaixo expressa o conceito correto de tolerância imunológica?

- Processo passivo, que ocorre nos órgãos linfoides da periferia do organismo, visando impedir que o sistema imune reaja contra antígenos estranhos ao organismo.
- Processo passivo, que ocorre nos órgãos linfoides centrais (timo e medula óssea), visando impedir que o sistema imune reaja contra antígenos bacterianos presentes no organismo.
- Processo ativo, que ocorre nos órgãos linfoides centrais (timo e medula óssea), visando impedir que o sistema imune reaja contra antígenos próprios do organismo.
- Processo passivo, que ocorre nos órgãos linfoides da periferia do organismo, visando impedir que o sistema imune reaja contra antígenos próprios do organismo.

e) Processo ativo, que ocorre nos órgãos linfoides centrais (timo e medula óssea), visando impedir que o sistema imune reaja contra antígenos bacterianos presentes no organismo.

2. Na tolerância imunológica, quais células comandam esse mecanismo, respectivamente, no timo e na medula óssea?

- a) Linfócitos T e linfócitos B
- b) Linfócitos B e linfócitos T
- c) Linfócitos T e células dendríticas
- d) Linfócitos B e células dendríticas
- e) Linfócitos T (CD4) e linfócitos T (CD8)

3. O vírus do herpes simples (VHS) está envolvido em que tipo de reação de hipersensibilidade no ser humano?

- a) Reação do tipo I (anafilaxia imediata)
- b) Reação do tipo II (efeito citotóxico)
- c) Reação do tipo IV retardada
- d) Reação do tipo III (precipitação de imune complexos)
- e) Reação do tipo IV imediata

Referências

- BARBOSA, H. S.; CÔRTE-REAL, S. **Biologia celular e ultraestrutura**. Disponível em: <http://www.epsv.fiocruz.br/sites/default/files/capitulo_1_vol2.pdf>. Acesso em: 30 jun. 2016.
- CRUVINEL, W. de M. et al. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, UNIFESP, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08>>. Acesso em: 9 jul. 2016.
- CRUVINEL, W. de M. et al. Sistema Imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, UNIFESP, v. 50, n. 5, p. 552-80, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>>. Acesso em: 9 jul. 2016.
- HIPÓLITO, R. A.; MARTINS, C. R. Prevalência de alterações da mucosa bucal em adolescentes brasileiros institucionalizados em dois centros de reeducação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15; supl. 2, p. 3233-42, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s2/a28v15s2.pdf>>. Acesso em: 3 jul. 2016.
- KIGNEL, S. et al. **Estomatologia: bases do diagnóstico para o clínico geral**. 2. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2013. 321-45 p.
- MARCUCCI, G. **Fundamentos de odontologia: estomatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 125 -160 p.
- MONTASSIER, H. J. **Reações de hipersensibilidade**. 2015. Disponível em: <<http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-13--reacoesde-hipersensibilidades.pdf>>. Acesso em: 14 jul. 2016.
- NEVILLE, B. W. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- PALOMARI, D. M. **Microbiologia e imunologia geral e odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 2013. 112-20p. v. 1.
- PALOMARI, D. M. **Microbiologia e imunologia geral e odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 2013. 45-76p. v. 2.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. Cap. 14 – 400-27 p.; Cap. 15 – 429-48 p.

Principais doenças imunológicas, bacterianas, fúngicas e virais com manifestação bucomaxilofacial

Convite ao estudo

Caro aluno, na Unidade 1 você conheceu e estudou as lesões fundamentais e as interações entre microrganismos e o ser humano. Agora, na Unidade 4, você vai conhecer e identificar as infecções bacterianas, fúngicas e virais de interesse estomatológico e as doenças imunológicas com manifestação bucomaxilofacial.

O objetivo de nosso presente estudo é que você conheça e identifique as principais infecções bacterianas e as doenças imunológicas e suas manifestações bucais, assim como seja capaz de identificar seus quadros clínicos, suas características gerais, prevenção, condutas e exames dos quais podemos lançar mão para diagnosticá-las corretamente.

Para início dos estudos da unidade, vamos introduzir a seguinte situação da realidade: na clínica odontológica em que trabalha, você é chamado para atender alguns casos. Na Seção 2.1 iremos acompanhar o atendimento de um paciente de sexo masculino, branco, com 36 anos de idade, queixando-se de “feridas na boca” com início há 20 dias, indolores, mas que incomodam ao mastigar. Na Seção 2.2 o atendimento será de uma paciente de sexo feminino, branca, com 37 anos, encaminhada por um colega seu, com queixa de sensação de queimação na mucosa jugal de ambos os lados. Na Seção 2.3 acompanharemos J. L. C., uma criança de 7 anos de idade, branca, de sexo feminino, trazida pela mãe, com queixa de pontos brancos espalhados pela mucosa oral, principalmente no

dorso da língua. E por fim, na Seção 2.4, o caso acompanhado será de M. C. F., uma paciente de sexo feminino, 56 anos, branca, com queixa de “feridas” no lábio superior, com duração de quatro dias.

Nesta unidade você conhecerá as principais doenças imunológicas, bacterianas, fúngicas e virais com manifestação bucomaxilofacial. Estudará suas características clínicas, a patogênese, bem como as especificidades relativas aos agentes etiológicos e mecanismos imunes a elas relacionados. Verá, também, a maneira correta de diagnosticá-las e seu tratamento.

Bom aproveitamento nos estudos!

Seção 2.1

Infecções bacterianas de interesse estomatológico

Diálogo aberto

Recordando, o paciente que você foi chamado para atender é branco, de sexo masculino, com 36 anos de idade, queixando-se de “feridas na boca” com início há 20 dias, indolores, mas que incomodam ao mastigar. Na pré-consulta, apresentou pressão arterial (PA) de 120 x 85, frequência cardíaca de 87 (BPM), frequência respiratória de 25 (MPM) e temperatura de 36,9 °C. Durante a anamnese, você notou que o paciente estava dispneico (com “falta de ar”). Perguntado a respeito, respondeu que há vários dias se sentia dessa maneira e sentia cansaço e inapetência, com sensação de “empachamento” (“estômago cheio”) ao se alimentar. Apresentava tosse frequente, curta e não produtiva. Perguntado sobre hábito de fumar, negou. Ao exame físico intraoral, apresentava úlceras agrupadas em mucosa jugal e palato mole, indolores e circundadas por manchas amareladas. Refletindo sobre o quadro clínico do paciente, você ligaria a sintomatologia geral com o quadro oral? Quais exames complementares seriam importantes para o diagnóstico?

Não pode faltar

1. Classificação taxonômica e aspectos gerais de bactérias que causam infecções de interesse em estomatologia

1.1 Gênero *Staphylococcus*

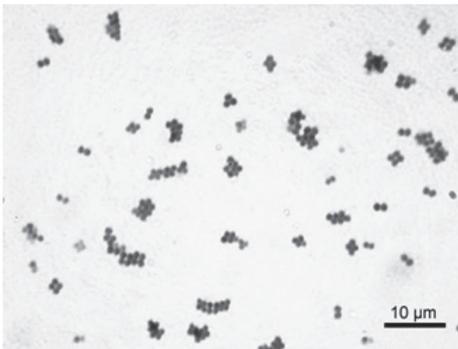
Abriga espécies distribuídas na pele e mucosas (orofaríngeana), podendo ser isoladas de água e alimentos. Algumas espécies são oportunistas no ser humano (toxinas extracelulares). Os estafilococos são organismos esféricos e de diâmetro uniforme, anaeróbios facultativos. Nas coleções purulentas se apresentam sob a forma de “cachos de uva” (Figura 2.1). São Gram+. Infecções estafilocócicas incluem contaminação de feridas cirúrgicas (abscessos e osteomielites supurativas). Em

geral, são responsáveis por foliculites, piodermites, septicemias potencialmente fatais e intoxicações alimentares. Várias espécies do gênero produzem penicilinase, sendo resistentes às penicilinas comuns.

1.2 Gênero *Streptococcus*

São cocos que se apresentam em pares ou fileiras, curtas ou longas (Figura 2.2). Suas dimensões variam de 0,6 a 1 μ . São Gram+ e catalase negativos, sendo esta uma distinção importante com relação aos estafilococos (apesar de haver estafilos catalase negativos). A maioria das espécies é constituída por anaeróbios facultativos, e algumas exigem meio enriquecido com CO₂. São classificados de acordo com sua propriedade de provocar hemólise, em alfa-hemolíticos (hemólise incompleta), beta-hemolíticos (hemólise total) ou gama (não provocam hemólise). Foram classificados por Lancefield segundo os antígenos de sua parede celular, em grupos, sendo que do ponto de vista de interesse em Odontologia, no grupo A, destaca-se o *Streptococcus pyogenes*, beta-hemolítico e responsável pela faringite estreptocócica, escarlatina, infecções de pele (celulites) e septicemias graves. No grupo B, destaca-se o *Streptococcus agalactiae*, beta ou gama-hemolítico (pode causar infecções associadas ao diabetes, inclusive abscessos dentoalveolares graves). Os pneumococos são alfa-hemolíticos (*Streptococcus pneumoniae*) e causam pneumonias graves. Existe um grupo (*Streptococcus viridans*) que congrega várias espécies com características semelhantes, e estas têm grande importância em estomatologia por serem frequentes nos dentes e gengiva, podendo causar abscessos e endocardite. O *Streptococcus mutans* fermenta a sacarose com produção de ácidos que desmineralizam o esmalte, sendo considerado o agente etiológico da cárie dentária.

Figura 2.1 | Estafilococos



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Staphylococcus>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Figura 2.2 | Estreptococos



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Streptococcus>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

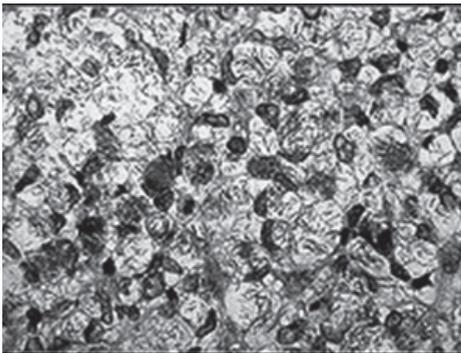
1.3 Gênero *Mycobacterium*

Congrega duas espécies de grande interesse em saúde pública por serem responsáveis por doenças de grande repercussão no Brasil e em várias partes do mundo. Apesar de se comportarem como os Gram+, não se coram, sendo denominadas álcool-ácido resistentes. O *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch) causa a tuberculose e o *Mycobacterium leprae* (Figura 2.3), a hanseníase. Essas duas doenças são de notificação compulsória e endêmicas em algumas regiões brasileiras.

1.4 Gênero *Actinomyces*

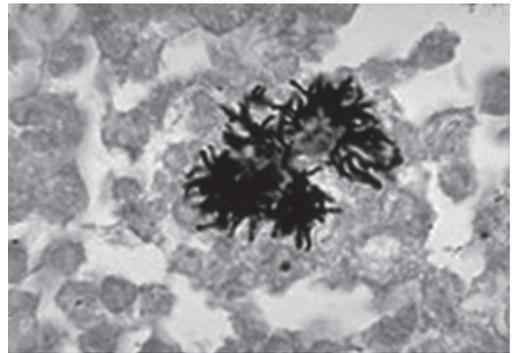
Actinobactérias são Gram+, anaeróbias ou anaeróbias facultativas, não esporuladas. Isoladas são esféricas à semelhança dos cocos. Suas colônias formam estruturas parecidas com as hifas dos fungos daí o nome da doença da qual são causadoras, a actinomicose, não ter nada a ver com micose. São consideradas patógenos oportunistas, especialmente de infecções bucais. O mais importante em estomatologia é o *Actinomyces israelii* (Figura 2.4), e várias outras espécies do gênero podem desencadear a actinomicose.

Figura 2.3 | *Mycobacterium leprae*



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Mycobacterium>>. Acesso em: 5 out. 2016.

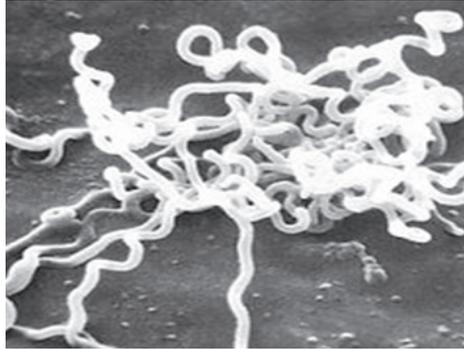
Figura 2.4 | *Actinomyces israelii*



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Actinomyces>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

1.5 Gênero *Treponema*

Congrega bactérias Gram- em formato de espiral (espiroquetas) e são os agentes causais da sífilis (*T. pallidum* – Figura 2.5), da boubá e de doenças de pele, ossos e cartilagens (*T. pertenue*), além da pinta, que produz manchas por todo o corpo (*T. carateum*), e da bejel (*T. pallidum endemicum* - sífilis endêmica). Anaeróbias facultativas, são bactérias móveis, executando movimentos do tipo “saca-rolhas”.

Figura 2.5 | *Treponema pallidum*

Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Treponema_pallidum>. Acesso em: 20 jul. 2016.

2. Infecções bacterianas de interesse em estomatologia

A microbiota bucal congrega um número bastante grande de microrganismos, incluindo fungos, vírus e bactérias. Estas últimas pertencem a diversos gêneros e espécies, e suas características dependem dos subnichos da mucosa oral, onde se adaptaram e se desenvolveram. Assim, na superfície da mucosa oral, predominam os aeróbios, em sua maioria Gram-positivos. Nos conteúdos subgingivais e porções mais profundas, são encontrados principalmente os Gram-negativos e anaeróbios facultativos, estritos e microaerófilos. Na dependência do equilíbrio dessa microbiota competitiva, diversos fatores podem causar alterações, resultando na morte de algumas espécies, superdesenvolvimento de outras e introdução de bactérias não usualmente componentes da microbiota oral.

2.1 Estreptococcias e Estafilococcias

Dentre as infecções estreptocócicas de interesse em estomatologia, destacam-se as causadas pelo *Streptococcus pyogenes* (grupo A beta-hemolítico), que comumente produzem faringoamigdalites purulentas. Quando mal conduzidas ou mesmo não diagnosticadas, podem evoluir para a escarlatina, doença cutâneo-mucosa, cujas lesões incluem eritemas em várias regiões cutâneas, com exceção das regiões palmo-plantares. Na mucosa oral, instala-se no dorso da língua (Figura 2.6) uma lesão eritematosa (vermelho-cereja) e descamante, muito característica. No palato mole ocorrem petéquias (manchas hemorrágicas), conhecidas como manchas de Forchheimer. Tanto as amigdalites como a escarlatina podem evoluir para casos graves de febre reumática ou mesmo endocardite bacteriana, caso o paciente possua lesão prévia em válvulas cardíacas. A sintomatologia inclui febre de 38°C ou mais, disfagia (dificuldade de deglutir), artralgia e mal-estar geral. O diagnóstico é baseado na sintomatologia e no quadro clínico, sendo reforçado por esfregaço (Gram), cultura de secreção orofaríngea e antibiograma. O tratamento

é feito com antibioticoterapia, de modo que as penicilinas são as primeiras escolhas, seguidas de eritromicina, amoxicilina e azitromicina. Já há casos descritos de resistência à eritromicina, daí a importância do exame de cultura e antibiograma.

As infecções por estafilococos de interesse em estomatologia incluem os abscessos e osteomielites supurativas, por contaminação de feridas cirúrgicas. São mais suscetíveis às pessoas com baixa imunidade, por exemplo, decorrente de diabetes não controlada, podendo evoluir, como nas estreptococcias, para febre reumática, endocardites e septicemias. O exame de cultura e antibiograma é de grande importância no diagnóstico, visto que *Staphylococcus aureus* é resistente a várias penicilinas. O diagnóstico é feito com base no quadro clínico e cultura, e o tratamento, com base no resultado do antibiograma.

Figura 2.6 | Escarlatina



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Escarlatina>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Figura 2.7 | Petéquias (manchas de Forschheimer)



Fonte: <<http://www.proyectopapis.es/2013/12/varicela-saramion-y-rubeola.html>>. Acesso em: 21 jul. 2016.

2.2 Tuberculose (TB)

Doença infecciosa de incidência universal, constitui a oitava causa de óbito por doenças infecciosas no Brasil. A infecção tem predileção pelos pulmões, mas pode incidir em outros órgãos, como rins, ossos, pele, mucosa oral e linfonodos (escrófulo). Provoca uma inflamação granulomatosa. Pacientes com algum tipo de deficiência nos linfócitos T são particularmente suscetíveis à infecção primária ou reativação de infecção latente. As lesões orais não são frequentes, mas quando ocorrem são representadas por nódulos ou úlceras, muitas vezes circundadas por manchas ou pápulas amareladas (sinal de Trelat). Para o diagnóstico é fundamental o Rx de tórax, exame de escarro (pesquisa do *Mycobacterium tuberculosis*) e

biópsia no caso de lesões orais. O hemograma pode apresentar monocitose na série branca. O histológico apresenta um quadro de inflamação granulomatosa e presença de necrose caseosa central. O tratamento é multiquimioterápico e inclui o uso de quatro medicamentos (isoniazida, etambutol, rifampicina e pirazinamida), sendo de longa duração. O paciente é considerado curado após três exames de escarro com baciloscopia negativa. O teste tuberculínico (reação intradérmica de Mantoux) é utilizado para revelar contato prévio do paciente com a bactéria.



Assimile

O cirurgião-dentista deve sempre prestar muita atenção na história médica de seus pacientes. Aqueles que usam algum tipo de droga imunossupressora para controle de artrite reumatoide, doença de Chron, psoríase e outras doenças autoimunes, estão particularmente sujeitos à tuberculose e outras doenças infecciosas.

2.3 Hanseníase

Antigamente considerada uma doença social pelas lesões mutilantes que produz em suas fases tardias, a hanseníase levava à segregação dos pacientes. A denominação antiga, lepra, não é mais utilizada. É uma doença granulomatosa e classificada clinicamente como tuberculoide, borderline e lepromatosa. Doentes com alta imunidade celular adquirem a forma borderline, que exibe poucas lesões e baciloscopia negativa. Pacientes com baixa imunidade apresentam a forma lepromatosa, com várias lesões e baciloscopia positiva. É uma doença não letal, mas altamente incapacitante, levando à insensibilidade nas lesões cutâneas e incapacidade motora pela invasão de nervos periféricos. As lesões orais são mais frequentes na forma lepromatosa e incluem a presença de nódulos em lábios, língua e palato. O diagnóstico é realizado com bases clínicas e exames bacteriológicos, histopatológico (infiltrado crônico mononuclear), histoquímica (coloração Fite-Faraco cora a bactéria em vermelho), imuno-histoquímica (CD-68 positivo para presença de macrófagos) e reação intradérmica (lepromina), que é negativa nas formas lepromatosas e positiva na tuberculoide.



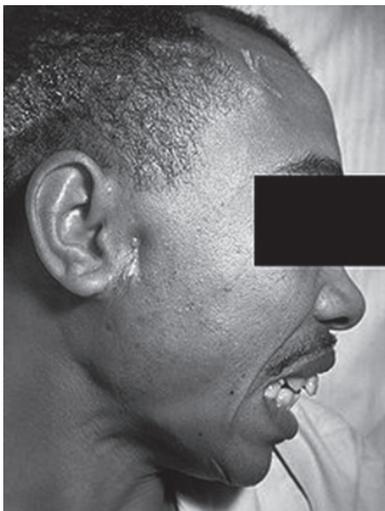
Exemplificando

Os sinais vitais do paciente permitem uma visão atualizada do seu estado geral de saúde. Alguns profissionais preferem que estes sejam verificados por auxiliar, antes da consulta (pré-consulta). Outros, preferem executar essa ação durante o exame físico geral. Independentemente de qual dos métodos seja escolhido, não se pode abrir mão de verificar em todas as consultas os sinais vitais, por causa das informações importantes que proporcionam ao profissional.

2.4 Actinomicose

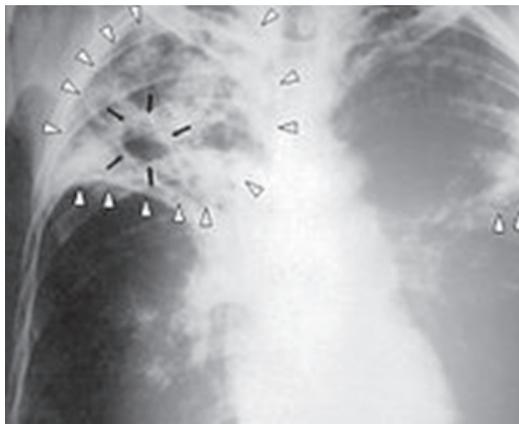
A maioria dos casos ocorre na região cervicofacial, e o abscesso com supuração elimina colônias de bactérias (Gram+), amareladas e sólidas, conhecidas como grânulos de enxofre somente por sua aparência. O microrganismo penetra o tecido por uma região lesionada, (gengiva, dentes com grande destruição, feridas cirúrgicas). A lesão se caracteriza por uma área endurecida, lenhosa, com área central abscedada, flutuante. A infecção pode promover fístulas. Ocorre mais nas áreas submandibular, submentoniana, nasogeniana e acima do ângulo mandibular (Figura 2.8). O diagnóstico é feito com base em aspectos clínicos, histológicos (o histopatológico revela fibrose periférica e grandes coleções de leucócitos. As colônias presentes adquirem padrão de roseta radiante, com presença de neutrófilos circundando as bactérias) e cultura com isolamento, que requer cultivo anaeróbico em meios semisseletivos. As penicilinas são a primeira escolha no tratamento, seguidas por amoxicilina e clindamicina.

Figura 2.8 | Actinomicose cervicofacial



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Actinomicose>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Figura 2.9 | Tuberculose pulmonar (Rx de tórax)



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Tuberculose>>. Acesso em: 21 jul. 2016.

2.5 Sífilis

Doença infecciosa causada pelo *Treponema pallidum*. Pode ser congênita (via transplacentária no quarto mês de gestação) ou adquirida, sendo a forma adquirida a mais comum. Classificada entre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), é dividida em três fases: primária, secundária e terciária. Uma classificação mais moderna agrupa as duas primeiras fases em recente e a última em tardia. Ainda é bastante frequente no Brasil. A lesão primária denomina-se cancro sífilítico e se desenvolve na região de inoculação da bactéria. Pode durar até três ou quatro

semanas. Quando não diagnosticada na fase primária, evolui para o período secundário, com lesões orais em mais de 70% dos pacientes. Embora possam ocorrer em qualquer região da mucosa, as lesões são mais incidentes em lábios, língua, palato e mucosa jugal. Geralmente são placas mucosas de morfologia diversa. Nessa fase, a sorologia (VDRL) já é positiva e o paciente pode exibir rash cutâneo, que corresponde à reação de hipersensibilidade (reação tipo III) à bacteremia presente. A fase terciária é marcada por lesões no sistema nervoso (neurosífilis) e cardiovascular. O diagnóstico é feito com bases clínicas, exame sorológico e microscopia de campo escuro. O histopatológico é útil no caso de não haver hipótese de sífilis (infiltrado plasmofílico perivasculare, com exocitose e ulcerações, muitas vezes evidenciando endarterite nos planos mais profundos).



Refleta

Pacientes com sífilis congênita apresentam incisivos em forma de barril e molares em forma de amoras, em decorrência da infecção ocorrer no período de formação dos germes desses dentes (quarto ou quinto mês de gestação).



Pesquise mais

RIBEIRO, B. B. et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. *Odonto*, v. 20, n. 39, p. 61-70, 2012. Disponível em: <<http://www.bibliotekevirtual.org/revistas/Metodista-SP/ODONTO/v20n39/v20n39a07.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Sem medo de errar

Recordando a situação-problema apresentada, o paciente que você foi chamado para atender (branco, do sexo masculino, com 36 anos de idade) queixava-se de “feridas na boca” com início há 20 dias, indolores, mas que incomodam ao mastigar. Na pré-consulta, apresentou pressão arterial (PA) de 120 x 85, frequência cardíaca de 87 (BPM), frequência respiratória de 25 (MPM) e temperatura de 36,9°C. Durante a anamnese, você notou que estava dispneico (com “falta de ar”). Perguntado a respeito, respondeu que há vários dias se sentia dessa maneira e sentia cansaço e inapetência, com sensação de “empachamento” (“estômago cheio”) ao se alimentar. Apresentava tosse frequente, curta e não produtiva. Perguntado sobre hábito de fumar, negou. Ao exame físico intraoral, apresentava úlceras agrupadas

em mucosa jugal e palato mole, indolores e circundadas por manchas amareladas. Avaliando o quadro clínico e o estado geral do paciente, você, pensando nas lesões orais (sinal de Trelat), na dispneia do paciente e em sua tosse, correlacionou todo o quadro com a mesma doença e formulou a hipótese de que se tratava de doença infecciosa com manifestação bucal (Tuberculose). Aqui cabe um comentário importante: muitas doenças infecciosas com manifestação bucal podem ser diagnosticadas pelo cirurgião-dentista, sendo tratadas por médicos. A tuberculose é uma delas. Nesse caso, você teria duas opções: a primeira seria o encaminhamento do paciente ao médico, com um relatório clínico evidenciando sua hipótese diagnóstica. A segunda seria a solicitação de Rx de tórax, intradermorreação com tuberculina e hemograma completo (na TB a série branca apresenta uma monocitose), e encaminhamento ao médico, já com os resultados dos primeiros exames. O paciente deve ser informado da hipótese e orientado a retornar um ou dois meses depois, para avaliação do quadro bucal e certeza de que está sob cuidados médicos. No caso de você trabalhar em Unidade Básica de Saúde, ou em policlínica de especialidades médico-odontológicas, essa tarefa fica facilitada pela presença do profissional médico, com o qual poderá discutir pessoalmente a respeito do caso.



Atenção

A chave para a resolução da situação-problema é avaliar corretamente a sintomatologia geral do paciente e correlacioná-la à história médica, à sintomatologia geral e ao quadro bucal apresentado. Nunca se deve tomar a cavidade oral como um órgão dissociado do resto do organismo. Diagnóstico é um processo, e não um evento fortuito.

Avançando na prática

Num posto de saúde de cidade do interior de São Paulo

Descrição da situação-problema

Você é chamado para atender M. R. S., um paciente de sexo masculino, 34 anos, lavrador, negro, com queixa de "inchaço no rosto" após extração dentária. Na anamnese, relatou que extraiu um dente molar inferior na clínica odontológica que costuma frequentar, após sentir fortes dores. Dois dias após a extração o rosto começou a inchar, e agora, passada uma semana, apresenta um "furúnculo". Na pré-consulta apresentou sinais vitais dentro da normalidade, com exceção da temperatura, que estava elevada (38°C). Referiu mal-estar e cansaço. Ao exame físico extraoral, apresentava lesão compatível com abscesso na região submandibular esquerda (região de molares), apresentando a periferia endurecida

e a porção central avermelhada, quente com flutuação e abertura ulcerada de fístula, mas sem drenagem aparente. Ao exame intraoral, apresentava os dentes em mau estado de conservação e higiene precária. Observou-se ferida alveolar correspondente a exodontia recente do 37 e gengiva inflamada na região. Qual hipótese diagnóstica foi aventada? Que exames complementares foram solicitados? E qual foi o diagnóstico final?



Lembre-se

Aqui deve ser considerado o tipo de secreção obtida na drenagem do abscesso, ou seja, se era uma secreção purulenta comum aos abscessos dentoalveolares ou se havia alguma característica diferente que pudesse contribuir para a hipótese diagnóstica. A drenagem extraoral deve também ser levada em consideração para o diferencial.

Resolução da situação-problema

Após antisepsia extraoral e intraoral, e aplicação de uma anestesia infiltrativa circundando o abscesso, se procedeu à drenagem, com a introdução de tesoura romba no orifício da fístula. O abscesso drenou uma substância amarelo-esverdeada, à semelhança de grãos de enxofre. Foi coletado material para ser enviado ao laboratório para cultura e antibiograma. A fístula foi irrigada com soro fisiológico, até não se obter mais material purulento. Foi então colocado um dreno de penrose (dreno de borracha, tipo látex, utilizado em cirurgias para manter o orifício de drenagem ativo). Após anestesia (ptérigo), foi executada no local da exodontia a curetagem e toaleta do alvéolo, até se conseguir preenchê-lo com sangue. Foi executada sutura em cruz, com fio de seda 3-0, pouco tensionado, para cooptar as bordas e manter a estabilidade do coágulo. A hipótese diagnóstica foi de actinomicose cervicofacial. Foi prescrita Amoxicilina, sendo duas cápsulas de 500 mg V.O. como dose de ataque e uma cápsula a cada 8 horas durante uma semana. No retorno, uma semana após, o paciente apresentava melhora do quadro, sem drenagem e sem o edema inicial, e o exame de cultura revelou a presença de *Actinomyces israelii*, fechando o diagnóstico de Actinomicose. O antibiograma revelou boa sensibilidade a penicilina, amoxicilina, clindamicina e minociclina. Foi recomendada a manutenção do medicamento por mais 10 dias, na mesma dosagem.



Faça você mesmo

Elabore um cartaz (pôster) descrevendo as principais infecções bacterianas de interesse estomatológico, suas características gerais, etiologia e diagnóstico. Ele será muito útil nas discussões de casos clínicos.

Faça valer a pena

1. Qual alternativa expressa a doença causada por *Streptococcus pyogenes*?

- a) Sífilis.
- b) Escarlatina.
- c) Antraz.
- d) Febre maculosa.
- e) Tifo.

2. Espécies de qual gênero produzem penicilinase, sendo resistentes às penicilinas comuns?

- a) *Streptococcus*.
- b) *Mycobacterium*.
- c) *Actinomyces*.
- d) *Staphylococcus*.
- e) *Treponema*.

3. Qual das doenças a seguir, causada por estreptococos, pode evoluir para uma endocardite bacteriana em pacientes com lesão prévia em válvula cardíaca?

- a) Tuberculose.
- b) Sífilis.
- c) Paracoccidiodomicose.
- d) Actinomicose.
- e) Escarlatina.

Seção 2.2

Doenças imunológicas com manifestação bucomaxilofacial

Diálogo aberto

Caro aluno, na seção anterior você estudou as infecções bacterianas de interesse estomatológico, e nesta seção iremos estudar as doenças imunológicas com manifestação bucomaxilofacial. Na clínica odontológica em que trabalha, você é chamado para atender alguns casos. Sua segunda paciente, do sexo feminino, branca, com 37 anos, foi encaminhada por um colega seu, com queixa de sensação de queimação na mucosa jugal de ambos os lados. Na anamnese, revelou ser uma pessoa ansiosa, já tendo feito uso de medicamentos ansiolíticos, prescritos por médico. Atualmente não faz uso de nenhuma medicação. Seus sinais vitais (pulso, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória) apresentaram-se dentro da normalidade. Ao exame intraoral, foram notadas placas esbranquiçadas distribuídas em malha, com pontilhado à semelhança de leite coalhado, na mucosa jugal de ambos os lados, circundadas por pequenas áreas erodidas, parecidas com as da Figura 2.10.

Figura 2.10 | Lesão semelhante à apresentada pela paciente



Fonte: elaborada pela autora.

Em dorso de língua, foi observada placa esbranquiçada de três centímetros, que não cedeu à raspagem. A paciente informou que sentia ardor na mucosa jugal de ambos os lados, que se exacerbava quando ela ingeria alimentos condimentados ou quentes. Não apresentava lesões cutâneas nas áreas observadas, e questionada a respeito, negou queixa de ardor ou outros sintomas em outras mucosas. Qual foi a hipótese diagnóstica para esse caso? Quais são os exames complementares necessários para o esclarecimento das lesões? E o tratamento indicado para o caso?

Não pode faltar

Diagnóstico e conduta clínica na Ulceração Aftosa Recorrente

A ulceração aftosa recorrente (UAR), em termos gerais, é considerada uma doença inflamatória, com distribuição universal, estando relacionada em sua etiologia a uma resposta celular, mediada por linfócitos T, que por alguma anormalidade provoca uma exacerbação na resposta Th1. Clinicamente, a UAR se caracteriza por úlceras na mucosa oral, de formato arredondado ou ovalado, única ou múltiplas, circundadas por halo eritematoso e cobertas por um exsudato serofibrinoso ou fibrinopurulento. Existem três formas clínicas de UAR: menor, maior e afta herpetiforme. A afta menor (minor ou de mickulicz) é a mais prevalente (70% dos casos). A afta maior (Sutton ou Peradenite mucosa) é clinicamente mais grave, demorando semanas ou meses para se reparar. É muito dolorosa e diminui a qualidade de vida dos pacientes. O tipo herpetiforme é representado por úlceras diminutas, mas em grande número (pode chegar a 100). Do ponto de vista da gravidade, pode ser classificada como leve (até 5 episódios/ano), moderada (11 episódios/ano) ou grave (um episódio/mês). Não existem exames complementares para auxílio ao diagnóstico, sendo este baseado em quadro clínico e história de recidivas. Deve-se ter cuidados no diagnóstico, pois várias doenças podem apresentar UAR no seu curso clínico (Doença de Chron, colites ulcerativas, lúpus eritematoso, síndrome de Behçet, entre outras). Histologicamente, o quadro é de um infiltrado inflamatório crônico inespecífico, na lâmina própria, podendo exibir ulceração com infiltrado rico em neutrófilos, passível de ser confundido com uma úlcera traumática. É considerada uma doença multifatorial, com ação de agentes microbiológicos, imunológicos e genéticos, que parecem interagir em concomitância ou não para sua instalação.



Assimile

O diagnóstico da ulceração aftosa recorrente é realizado com base no quadro clínico somado aos dados de anamnese (história familiar, história de recorrências e fatores desencadeantes).

Diagnóstico e conduta clínica no Líquen Plano Oral (LPO)

Trata-se de doença inflamatória cutaneomucosa, crônica e mediada por linfócitos T, cuja etiologia ainda não foi esclarecida. É mais incidente a partir dos 50 anos de idade, mas não são raros os casos em crianças. Afeta as mucosas, particularmente a oral e genital (raramente outras mucosas). Até 70% dos pacientes apresentam lesões orais, sendo que até 30% destes são exclusivamente afetados na boca. Incide mais em mulheres. Se apresenta sob várias formas clínicas, inclusive bolhas (mais raramente). As lesões são simétricas e bilaterais e acometem com mais frequência a mucosa jugal (onde aparecem em forma de placas esbranquiçadas, em estrias reticulares, pontilhadas, denominadas estrias de Wickham), a gengiva (onde podem se apresentar como gengivite descamativa), os lábios e o dorso lingual. As chamadas reações liquenoides, por contato com restaurações, são parecidas e não se diferenciam clinicamente. O quadro histológico mostra acantose, ocorrendo liquefação (degeneração vacuolar) da basal, com infiltrado inflamatório denso de linfócitos T em forma de banda, maturação normal do epitélio e proeminências anatômicas com aparência de dentes de serra. São conhecidos os corpos de Civatte (células apoptóticas), e no limite do epitélio com o conjuntivo, queratinócitos degenerados (necrose de liquefação). Há diversos estudos correlacionando LPO com hepatite infecciosa C, mas até agora eles são inconclusivos para colocar o vírus (HVC) como fator importante na doença. O tratamento é feito com corticoides tópicos em orabase (propionato de clobetasol a 0,05%, valerato de betametasona a 0,05% e acetato de triamcinolona a 0,1%). A Imunofluorescência Direta (IFD) é útil para diferenciação de outras doenças autoimunes. Nesse caso, vai mostrar deposição de IgA, IgG, IgM ou C3, além de fibrinogênio em padrão desordenado ao longo da membrana basal.



Pesquise mais

Recomenda-se a leitura do seguinte trabalho de revisão:

CANTO, A. Líquen Plano Oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 85. n. 5, p. 669-675, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a10.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2016.



Vocabulário

Corpos de Civatte – No histológico, representam queratinócitos em degeneração e são encontrados no líquen plano oral (LPO).

Diagnóstico e conduta clínica na Síndrome de Behçet (SB)

A síndrome de Behçet (SB) é uma doença inflamatória sistêmica, de acometimento vascular e causa ainda desconhecida, caracterizada por úlceras orais recorrentes, úlceras genitais, uveíte e lesões cutâneas. A apresentação comum é a de ataques recorrentes de inflamação aguda. Embora a maior parte de suas manifestações seja considerada benigna e autolimitada, surtos repetidos de inflamação ocular podem levar à cegueira, principal sequela da síndrome. De incidência rara em grande parte do mundo, a SB incide mais na antiga “Rota da Seda” – faixa que se estende da bacia do Mediterrâneo ao extremo Oriente. A Turquia apresenta as maiores prevalências, tendo sido Hulusi Behçet quem reconheceu o caráter sistêmico da síndrome. Atualmente considerada um modelo de vasculite (reação de imunocomplexos), a SB parece apresentar na sua gênese suscetibilidade genética (na qual se destaca a associação com o HLA-B51, antígeno de histocompatibilidade) em interação com fatores ambientais desencadeantes (inclusive bactérias do gênero *Streptococcus*).

Úlceras aftosas orais representam a manifestação inicial da SB em 80% dos casos, usualmente precedendo em alguns anos as demais manifestações da síndrome. As lesões típicas são dolorosas, menores que 10 mm e se reparam sem deixar cicatrizes em cerca de 10 dias. O exame histológico revela vasculite, embora esse achado não esteja presente em todas as lesões. As lesões clássicas de EB são perivasculite obliterante necrosante e trombose venosa com reação linfocitária em capilares, veias e artérias. O infiltrado celular é frequentemente de distribuição perivascular; neutrófilos e linfócitos T CD4 + estão presentes em todo o *vasa vasorum* (vasos sanguíneos diminutos, na periferia das paredes de grandes vasos, que têm a função de nutrição, da área perivascular). A trombose é frequentemente vista nesses casos.

Diagnóstico e conduta clínica no Pênfigo e Penfigoide Cicatricial

Pênfigos e penfigoides são doenças autoimunes, vesicobolhosas e mucocutâneas, representadas por reações de autoanticorpos contra, respectivamente, as desmogleínas Dsg3 dos desmossomos intraepiteliais (acantólise) e os hemidesmossomos na zona de membrana basal. Grande parte dos casos apresenta lesões na mucosa oral, representadas por vesículas e bolhas que ao se romperem deixam úlceras secundárias de gravidade variável. O diagnóstico é feito com base em quadro clínico, dados anamnéticos e exames, que incluem o histopatológico, a imunofluorescência direta e a imunofluorescência indireta, além de sorologia de dosagem de autoanticorpos circulantes (IgG) contra Dsg1 e Dsg3 nos pênfigos. No caso dos penfigoides, dependendo do tipo, teremos sorologia positiva para grupos específicos de antígenos nos hemidesmossomos. Assim, no *penfigoide* cicatricial os antígenos são BPAG2, lamininas, 5 e 6 e integrina. No *penfigoide* bolhoso os antígenos agem contra BPAG1 e 2 e laminina 5.



Refleta

Caro aluno, depois de ter visto e estudado várias doenças autoimunes e inflamatórias e suas características, qual é o conceito que você faz de autoimunidade, comparado ao processo de resposta inflamatória? Você já deve ter percebido que a diferença é muito sutil, pois os mediadores do processo inflamatório são os mesmos. Apenas se diz que dada doença é autoimune quando se consegue identificar claramente um anticorpo produzido pelo organismo (autoanticorpo), que vai agir contra alguma estrutura do próprio organismo, em prejuízo deste.

Diagnóstico e conduta clínica no Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

O LES é uma doença autoimune do tecido conectivo, de causa não esclarecida, que afeta qualquer parte do organismo. Assim como em outras doenças autoimunes, há um ataque por autoanticorpos das próprias células do corpo, resultando em inflamação e dano tecidual. É mais comum em mulheres negras e latinas (com incidência de 1:245). A classificação inclui três tipos: lúpus eritematoso sistêmico (LES), lúpus eritematoso crônico discoide (LECD), com lesões exclusivamente cutâneas, e lúpus induzido por drogas, com as mesmas características do LES. Os sintomas incluem: febre; mal-estar; inflamação nas articulações, no pulmão e nos linfonodos; artralgas; manchas avermelhadas e úlceras na mucosa oral semelhantes a aftas. As manifestações imunes incluem diminuição das células T citotóxicas, decréscimo dos T reguladores, aumento do número de T CD4+ e linfócitos B por defeitos na apoptose, resultando em aumento da atividade das citocinas Th2.

O diagnóstico inclui pesquisa de autoanticorpos anti-Sm e anti-DNA de dupla hélice (dsDNA), que são altamente específicos. O fator antinúcleo é positivo. O hemograma pode evidenciar anemia normocítica, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia. Como é uma doença inflamatória, a velocidade de hemossedimentação está aumentada (VHS).

Diagnóstico e conduta clínica no Eritema Multiforme e na Síndrome de Stevens-Johnson

O eritema multiforme ou polimorfo é uma reação de hipersensibilidade do tipo III (precipitação de imunocomplexos na periferia de vasos sanguíneos, originando infiltrado inflamatório perivascular a vários agentes – vírus do herpes simples, drogas e cosméticos). É uma doença vesicobolhosa cutâneo-mucosa, mas pode se expressar apenas em mucosa oral, no caso de reação a drogas tóxicas, enxaguantes orais ou alimentos. A lesão cutânea é característica, sendo denominada lesão em alvo (lesões eritematosas ou ulceradas, com o centro mais

pálido, imitando um alvo). Na mucosa oral, é representada por bolhas ou vesículas, que se rompem dando origem a úlceras, podendo ocorrer em qualquer parte da mucosa. A síndrome de Stevens-Johnson representa uma forma grave do eritema multiforme, com uma vasculite generalizada, e exige internação do paciente, podendo ser fatal se não cuidada a tempo.

Diagnóstico e conduta clínica na Síndrome de Sjögren (SJ)

É uma doença inflamatória das glândulas salivares, caracterizada por xerostomia, xeroftalmia e aumento de glândulas parótidas, associada à presença de autoanticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Está associada ao aumento dos níveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) de IL-1RA, antagonista da interleucina-1. Por outro lado, a síndrome de Sjögren é caracterizada pela diminuição dos níveis de IL-1ra na saliva, o que poderia explicar a inflamação e xerostomia. Pacientes com síndrome de Sjögren secundária muitas vezes apresentam sinais e sintomas de suas doenças reumáticas primárias, dentre as quais estão o LES, a artrite reumatoide e a esclerose sistêmica. A biópsia de lábio (glândulas labiais menores) é de grande valia no diagnóstico. O histopatológico revela a presença de focos linfocíticos. Outras evidências são: lipossustituição, fibrose glandular, atrofia acinar e alteração na relação acinar/ductal. A mensuração do fluxo salivar também é útil no diagnóstico (< 0,2 ml / minuto). A utilização do corante rosa bengala nos olhos pode revelar dano ocular. O tratamento é sintomático e consiste na administração de saliva artificial e lágrima artificial.



Exemplificando

Pacientes portadores de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, LES e outras, podem apresentar, concomitantemente, a síndrome de Sjögren. Nesses casos ela é denominada SJ secundária.

Sem medo de errar

Voltando à situação-problema, vamos lembrar que você atendeu uma paciente de sexo feminino, branca, com 37 anos, encaminhada por um colega seu, com queixa de sensação de queimação na mucosa jugal de ambos os lados. Na anamnese, revelou ser uma pessoa ansiosa, já tendo feito uso de medicamentos ansiolíticos, prescritos por médico. Atualmente não faz uso de nenhuma medicação. Seus sinais vitais (pulso, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória) apresentaram-se dentro da normalidade. Ao exame intraoral, foram notadas placas esbranquiçadas distribuídas em malha, com pontilhado à semelhança de leite

coalhado, na mucosa jugal de ambos os lados, circundadas por pequenas áreas erodidas. Em dorso de língua, foi observada placa esbranquiçada de três centímetros, que não cedeu à raspagem. A paciente informou que sentia ardor na mucosa jugal de ambos os lados, que piorava quando ela ingeria alimentos condimentados ou quentes. Não apresentava lesões cutâneas nas áreas observadas, e questionada a respeito, negou queixa de ardor ou outros sintomas em outras mucosas.

Diante desse quadro e após analisar as informações coletadas e examinar a paciente, foi feita a hipótese diagnóstica de líquen plano oral (LPO). Foi procedida uma biópsia incisional em área das lesões na mucosa jugal e o anatomopatológico confirmou o diagnóstico de líquen plano oral. O tratamento do líquen oral é instituído quando as lesões são sintomáticas. Para o paciente assintomático, é indicado somente o acompanhamento. Foi prescrita pomada de propionato de clobetazol a 1% em aplicações tópicas 4 vezes ao dia, durante 30 dias, e foi marcado um retorno para avaliação, quando se verificou que as lesões haviam regredido bastante e a paciente estava assintomática.



Atenção

Nem sempre o LPO se apresenta clinicamente com o quadro clássico, o que dificulta seu diagnóstico. Quando se deparar com lesões brancas em diversos pontos da mucosa (língua, gengiva e mucosa jugal), sem exposição aparente a agentes irritativos, você deve sempre pensar nessa possibilidade como hipótese clínica.

Avançando na prática

Numa policlínica de especialidades odontológicas

Descrição da situação-problema

Você atendeu um paciente de sexo masculino, com 39 anos de idade, branco, com queixa de úlceras dolorosas em diversos pontos da mucosa, que se iniciaram há 10 dias e impedem sua alimentação normal. O paciente relatou que foi fumante durante 20 anos e há 6 meses abandonou o hábito. Na história médica, relatou ter sofrido alguns surtos de aftas na adolescência, mas não com a intensidade presente. O exame intraoral mostrou a presença de quatro úlceras em mucosa jugal, face interna de lábios inferiores e palato, com bordas elevadas, periferia eritematosa e centro fibrinopurulento. Você correlacionaria a história dos hábitos do paciente com o quadro atual? Quais são as hipóteses diagnósticas e os exames complementares indicados para a resolução do quadro? Qual é o tratamento indicado?



Lembre-se

O hábito de tabagismo induz a uma hiperqueratose na mucosa oral, como resposta à irritação causada pelos agentes químicos do fumo. De alguma maneira, essa hiperqueratose parece proteger a mucosa oral das UAR. Não é raro um ex-fumante sofrer crises de ulceração aftosa recorrente há algum tempo após abandonar o hábito. Devemos estar atentos a esse fato e pesquisar com bastante ênfase a história dos hábitos de nossos pacientes.

Resolução da situação-problema



Faça você mesmo

Construa um quadro das principais doenças inflamatórias com componente autoimune, resumindo características clínicas, diagnóstico diferencial e tratamento. Separe as doenças já estabelecidas como autoimunes das inflamatórias com componente autoimune, mas que ainda não podem ser comprovadamente designadas como doenças autoimunes. Use o quadro nas discussões de casos clínicos em grupo, envolvendo essas doenças.

Ao pensar nas hipóteses diagnósticas para a resolução do quadro apresentado pelo paciente, você correlacionou o fato de ele ser ex-tabagista com o surto de ulcerações na mucosa oral. Pensou em ulceração aftosa recorrente, na forma clínica de Aftas de Sutton. Então, fez o diagnóstico com base clínica, em vista do histopatológico não ser útil na contribuição para o diagnóstico das UAR. Como não existe tratamento curativo para UAR, você instituiu um tratamento sintomático, com a aplicação de enxaguante oral à base de gluconato de clorhexidina, três vezes ao dia, para evitar infecções secundárias. Recomendou dieta livre de condimentos e prescreveu pomada de propionato de clobetazol a 0,1% em aplicações tópicas 4 vezes ao dia. Informou ao paciente que se os surtos apresentarem recidivas frequentes, há de se cogitar a prescrição de um medicamento sistêmico para modular a imunorreação (dapsona, talidomida, isotiaprina, levamisole, dentre outros).

No retorno, um mês depois, foi verificado que o paciente respondeu bem ao tratamento, não apresentando mais o quadro ulcerativo. Foi então recomendado seguimento semestral ou nova consulta caso ele apresentasse recidiva nesse intervalo.

Faça valer a pena

1. Qual é o tipo de ulceração aftosa recorrente mais comum na prática clínica?

- a) Estomatite herpetiforme.
- b) Aftas de Sutton.
- c) Peradenite mucosa recorrente.
- d) Ulceração aftosa recorrente tipo menor.
- e) Ulceração aftosa recorrente tipo major.

2. Qual é a etiologia mais aceita para as ulcerações aftosas recorrentes?

- a) Etiologia multifatorial.
- b) Etiologia bacteriana.
- c) Etiologia autoimune.
- d) Etiologia hereditária.
- e) Etiologia inflamatória.

3. Na forma clássica de LPO, qual é o sinal clínico mais importante, tido por alguns como "patognomônico da doença"?

- a) Formações de Serres.
- b) Dentes de Hutchinson.
- c) Estrias de Wickham.
- d) Sinal de Nikolsky.
- e) Corpos de Civatte.

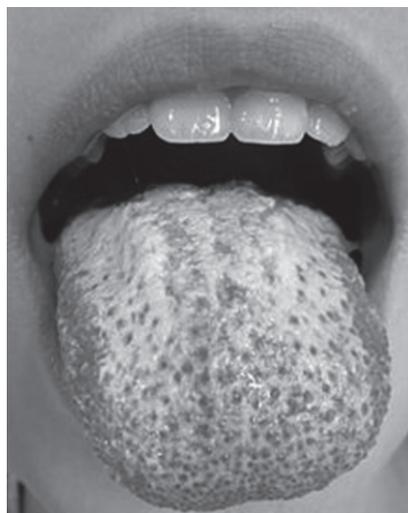
Seção 2.3

Infecções fúngicas de interesse estomatológico

Diálogo aberto

Caro aluno, na seção anterior você conheceu e estudou as doenças imunológicas com manifestação bucomaxilofacial, e aprendeu como interpretar corretamente os quadros na mucosa oral relacionados a esses tipos de afecções. Nesta seção, veremos que o sistema imune tem muito a ver com as infecções fúngicas de interesse estomatológico, porque muitas delas têm etiologia fúngica e em condições de saúde imunológica não causariam doença, vivendo em nosso organismo, como saprófitas (utilizam substratos do meio para nutrição, sem causar danos ou benefícios ao hospedeiro). Para isso, vamos retomar a situação de realidade: na clínica odontológica em que trabalha, você é chamado para atender alguns casos. Assim, você atende J. L. C., uma criança de 7 anos de idade, branca, de sexo feminino, trazida pela mãe, com queixa de pontos brancos espalhados pela mucosa oral, principalmente no dorso da língua (semelhante ao aspecto da Figura 2.11 a seguir).

Figura 2.11 | imagem semelhante ao dorso da língua da paciente



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Candidíase_oral>. Acesso em: 28 jul. 2016.

Diante do quadro apresentado, como podemos descrever a lesão no dorso lingual? Quais seriam as possíveis hipóteses diagnósticas?

Não pode faltar

Micoses da pele (cutâneas), do tecido subcutâneo (sob a epiderme), profundas (sistêmicas) e oportunistas

Micoses do tecido cutâneo

Ocorrem quando fungos invadem a pele, a porção rica em queratina do folículo piloso ou a unha. Causam manchas cutâneas, lesão tonsural no pelo (queda do cabelo ou do pelo) e lesão do leito ungueal. São ocasionadas por fungos (dermatófitos) e leveduras do Gênero *Candida*, embora outras espécies possam, também, promover essas doenças. Esses fungos utilizam a queratina como nutriente, fazendo parte de alguns gêneros principais (segundo os critérios de reprodução): *Microsporum*, *Tricophyton* e *Epidermophyton*, entre outros. A transmissão se dá via animal-homem, homem-homem e solo-homem. As micoses cutâneas (tinhas) mais comuns são em couro cabeludo: a tinha de cabelos (*T. Schoenleinii*) e a tinha tonsurante (*T. Tonsurans*), caracterizando-se pelo aparecimento de múltiplas placas, as quais provocam a queda do cabelo (nessas placas são visíveis os cotos do cabelo). Na pele, a tinha afeta locais livres de pelos (glabra), sendo a forma mais incidente. A tinha dos pés (conhecida como "pé de atleta") produz vesículas nos espaços entre os dedos ou lesões descamativas nas porções plantares. A candidíase cutânea (de pele) é causada por *Candida*, principalmente *C. albicans*. Apesar de ser habitante autóctone do trato gastrointestinal do ser humano e de outros mamíferos, *C. albicans* pode causar lesões extraorais e em outras mucosas (genital).

Micoses do tecido subcutâneo (sob a epiderme)

A infecção por um fungo após um trauma é a característica principal das micoses de pele mais profundas (na camada subcutânea). A infecção se inicia como um aumento de volume (nódulo ou tumor) ou lesão supurada na pele, superficialmente ou mais profundamente, localizada no tecido subcutâneo (o fungo usa a via linfática para sua disseminação). Na esporotricose, os agentes etiológicos (espécies de *Sporothrix schenckii*) são fungos que alteram seu desenvolvimento alternando entre as formas miceliana e leveduriforme. A transmissão se dá por traumatismo causado por vegetais que contêm o fungo ou por meio de lesões originadas a partir da contaminação por animais que carregam o fungo (o gato, por exemplo). Pode ocorrer no início uma lesão nodular no ponto de contágio. Em seguida, podem surgir outras lesões similares em outras partes do corpo, dependendo da distribuição dos vasos linfáticos contendo os fungos. Micetomas

são produzidos pelos *Actinomyces aeróbios*, ou também por fungos que podem produzir grânulos no organismo (como na actinomicose cervicofacial), e estes se caracterizam por um misto de filamentos bacterianos ou de hifas fúngicas, respectivamente. Os agentes responsáveis por essas infecções habitam em regiões onde existe possibilidade de associação a vegetais, obtendo assim substratos para sua nutrição. A coloração dos grânulos pode ser importante na identificação do microrganismo. O traumatismo permite a invasão. Após infecção, o paciente pode apresentar tumefação com formação de abscessos, fístula e eliminação de grãos. A micose geralmente se localiza nos pés, nas pernas e nos braços.

Micoses sistêmicas (profundas) e oportunisticas

Candidíase disseminada pode ser causada por espécies do gênero *Candida*, que são fungos da microbiota normal do corpo humano. Nos imunocomprometidos (por desnutrição e outras doenças espoliativas), a ocorrência de candidíase é alta, em suas variadas formas clínicas. Terapias longas com uso de corticosteroides, com antibióticos e drogas imunossupressoras, facilitam a instalação de candidíases, principalmente das formas disseminadas. Nestes casos, a morbidade é considerável. Duas ponderações importantes devem ser aqui destacadas: a presença de *Candida* em recém-nascidos é sempre considerada candidíase (os recém-nascidos ainda não possuem o sistema imune capaz de se defender de inúmeras infecções, contando apenas com os anticorpos recebidos da mãe, através da amamentação). As candidíases (candidoses) orais se apresentam clinicamente sob as formas: eritematosa (atrófica crônica ou aguda), pseudomembranosa (estomatite cremosa ou "sapinho"), queilite angular e hiperplásica (há controvérsias sobre essa forma clínica, visto que *Candida* produz queratinase – exoenzima – e é frequentemente isolada de lesões hiperqueratóticas, sendo a queratina um substrato nutricional). As formas eritematosas são frequentes em indivíduos em bom estado de saúde geral (BEG), portadores de próteses totais superiores mal adaptadas. A queilite angular pode decorrer da perda de dimensão vertical em portadores de próteses totais, mas ocorre também nas imunodeficiências (diabetes não controlado, câncer, AIDS, entre outras).



Refleta

Candida albicans, mais do que um patógeno oportunista, é um valioso sinalizador biológico nas candidíases pseudomembranosas, sendo útil para se pesquisar possíveis doenças de base (diabetes, câncer e AIDS). Após o advento da AIDS, uma nova espécie do gênero *Candida* foi identificada (*C. dubliniensis*), sendo bastante frequente em indivíduos soropositivos para o HIV.



Pesquise mais

OLIVEIRA, J. C. Identificação de fungos. **Micologia Médica ao Microscópio – Respostas**. 2015. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/pdf/micologia_medica_microscopio_vol04.pdf>. Acesso em: 5 out. 2016.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista22-1-2010/4-%20Candidiase.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.

A paracoccidiodomicose é a micose profunda mais importante em nosso meio. Sua etiologia é causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, fungos cuja forma invasora é a levedura. Acomete, principalmente, pessoas que passam boa parte do tempo trabalhando com a terra. A infecção se dá a partir da inalação do fungo ou pela reativação de uma lesão primária preexistente. Acomete o pulmão, a mucosa oral, os linfonodos e outros órgãos.

A histoplasmose é uma micose profunda ocasionada pelo *Histoplasma capsulatum*, fungo habitante do ar. Ao inalar o fungo, o pulmão é invadido. Inicialmente, a doença pode ter sintomas semelhantes a uma virose (gripe comum, por exemplo). O organismo se defende, promovendo uma reação imune que tem como resultado uma necrose caseosa, como na tuberculose (formação de nódulos calcificados no pulmão – complexo primário). O fungo é encontrado na cidade e no campo, afetando pessoas que adentraram grutas (com fezes de morcegos) ou que tiveram ou tenham contato eventual ou frequente com algumas espécies de aves (pombos e galinhas).

As micoses oportunistas são creditadas a fungos que invadem os tecidos (como formas filamentosas), possuem meios de entrada diversos e provocam lesões com supuração.

Diagnóstico clínico-laboratorial das doenças fúngicas de interesse odontológico

Esporotricose: o diagnóstico definitivo é feito através do exame histopatológico das lesões ou pelo isolamento em cultura do fungo a partir de amostras coletadas de lesões.

Micetomas: o diagnóstico é conseguido pela confirmação dos grânulos das lesões, e a identificação do fungo pode se dar através do estudo da micromorfologia dos grânulos e da cultura do microrganismo.

Paracoccidiodomicose: o diagnóstico pode ser feito através do histopatológico

(HE, PAS, Grocott), de exame microscópico direto de material clínico, como raspados de mucosa oral com estomatite moriforme (característica da paracoccidioidomicose), e de sorologia contra os antígenos do *P. brasiliensis*. A cultura do fungo também é utilizada para fins de diagnóstico. No histopatológico são vistos microabscessos, macrófagos e células gigantes multinucleadas, além da presença do fungo ("roda de leme" e/ou "orelhas do Mickey"). Na lâmina própria ocorre um processo inflamatório crônico, do tipo granulomatoso, no qual os granulomas são geralmente bem conservados e sem necrose central.

Histoplasmose: o método diagnóstico eficiente, mas muito demorado, é o isolamento do fungo em cultivo em meio de cultura apropriado (*ágar Sabouraud dextrose*). Quadro semelhante ao da paracoccidioidomicose é evidenciado também na histoplasmose, para a qual pode-se utilizar, igualmente, HE, PAS e Grocott.

Candidíase: o subsídio laboratorial ao diagnóstico é realizado pelo micológico direto e cultivo da levedura em *ágar Sabouraud dextrose*, adicionado de cloranfenicol (para inibir o crescimento bacteriano), a partir da coleta de *swabs* de mucosa oral, genital, raspados de pele e unha e coloração Gram (Gram-positiva). A candidíase raramente exige histopatológico, mas quando este exame é necessário, mostra microabscessos numerosos na paraqueratina, com exibição de paraqueratose e projeções epiteliais alongadas.



Assimile

Nas candidíases orais, com exceção de pacientes imunocomprometidos, o tratamento deve ser sempre tópico.

Uso dos agentes antifúngicos na Odontologia

As candidíases orais respondem muito bem às terapias tópicas com a aplicação de poliênicos (nistatina) ou imidazólicos (cetoconazol, miconazol). A terapia sistêmica deve ser reservada aos casos de candidoses em indivíduos imunocomprometidos, e inclui o uso do poliênico Anfotericina B (fungicida) e de azólicos (cetoconazol, itraconazol, voriconazol), fungistáticos, além das equinocandinas. Estes se prestam também ao tratamento das outras micoses disseminadas, profundas e oportunistas em pacientes debilitados. Em casos de paracoccidioidomicose, o tratamento varia de acordo com protocolos desenvolvidos, levando em consideração o estado imune do paciente, a característica de comportamento clínico da doença e a resposta inicial do paciente. São utilizados medicamentos diversos, como derivados sulfamídicos (sulfametoxazol e trimetoprim), anfotericina B, itraconazol, voriconazol e outros.



Exemplificando

A anfotericina B (fungicida potente) age sobre o metabolismo do ergosterol da célula fúngica. Por não ser uma droga seletiva, é muito tóxica também para o ser humano, sendo administrada somente com o paciente internado em hospital e na ineficácia de outros antifúngicos de uso sistêmico.



Faça você mesmo

Caro aluno, faça um quadro comparativo entre as micoses superficiais (locais e disseminadas) e as micoses profundas, citando os agentes etiológicos, o quadro em mucosa oral (quando for o caso) e as manobras diagnósticas. Essa tarefa vai facilitar a compreensão dos estudos desta seção.



Vocabulário

Exoenzimas: são enzimas produzidas na parte externa da membrana e fazem parte do mecanismo de penetração da levedura na célula hospedeira.

Sem medo de errar

Voltando agora à situação-problema do início desta seção, você examinou J. L. C., uma menina de 7 anos de idade, branca, de sexo feminino, trazida pela mãe, com queixa de pontos brancos espalhados pela mucosa oral, principalmente no dorso da língua. A anamnese revelou que a criança havia sofrido uma infecção respiratória e havia sido tratada com antibioticoterapia durante 15 dias (amoxicilina, suspensão, 5 ml, 250 mg, V.O. a cada 8 horas), e no momento da consulta encontrava-se em bom estado geral (BEG), exceto pelas lesões bucais, que apresentavam ardência. O exame intraoral revelou a presença de pseudomembrana em dorso de língua, além de pontos esbranquiçados em palato e mucosas jugais. Ambos os tipos de lesão eram facilmente removidos por raspagem leve, com espátula de madeira, exibindo um leito eritematoso. Com base na história médica e no quadro clínico, você formulou a hipótese de candidíase pseudomembranosa transitória, por desequilíbrio da microbiota bucal após antibioticoterapia. Realizou, então, uma higienização da mucosa oral da paciente, e prescreveu nistatina solução para aplicação tópica (sobre a mucosa afetada) 4 vezes ao dia, orientando a mãe sobre os procedimentos de higienização oral, importantes antes de cada aplicação. Parte do material raspado foi espalhado em esfregaço sobre lâmina de vidro, fixado em álcool-éter e encaminhado para exame citológico.

O citológico revelou a presença de inúmeras hifas de *Candida albicans*, além de formas unicelulares (blastósporos). Em seu retorno, duas semanas após o atendimento, a criança não apresentava mais o quadro de candidíase (candidose) pseudomembranosa.



Atenção

A forma clínica de candidíase pseudomembranosa é caracterizada pela presença de uma pseudomembrana, branco-amarelada ou branco-acinzentada (estomatite cremosa), facilmente removível da mucosa por raspagem (com espátula de madeira, por exemplo). Quando exuberante e disseminada, pode representar imunodeficiência grave por doença de base (diabetes tipo I não controlada, câncer e SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) ou transitória (antibioticoterapia, corticoterapia, entre outras). Nesses casos, muita atenção deve ser dada à história médica, pregressa e atual do paciente portador.

Avançando na prática

Em uma unidade de saúde de cidade do interior de SP

Descrição da situação-problema

No posto de saúde em que trabalha como cirurgião-dentista, você recebeu para consulta M. C. S., paciente do sexo masculino, branco, com 42 anos de idade, lavrador e pequeno produtor em seu sítio, na zona rural da cidade. Ele queixava-se de irritação e ardência na boca. Referia cansaço ao esforço físico e tosse curta, persistente e não produtiva (sem expulsão de muco respiratório). Como você descreveria a lesão oral? Qual é a hipótese diagnóstica?



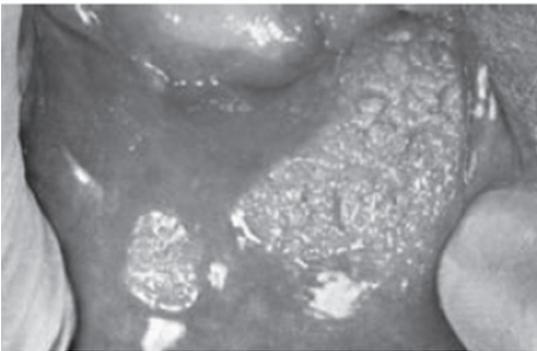
Lembre-se

A teoria da infecção por *P. brasiliensis* através do hábito de mascar “gravetos” e o fungo penetrar, inicialmente, na mucosa oral (gengiva), e posteriormente migrar para os pulmões, está há muito em desuso. Atualmente, se sabe com bastante certeza que a infecção pelo *P. brasiliensis* se dá por via respiratória (inalação do fungo). Este se aloja nos pulmões, ocorrendo uma reação de complexo primário, como na tuberculose (necrose caseosa, aprisionando o microrganismo). Em decorrência de diversas situações que provoquem queda na imunidade, o fungo, em estado latente no foco primário, pode se disseminar para outros órgãos, inclusive a mucosa oral, causando a paracoccidiodomicose. Esta doença infecciosa não é contagiosa, ou seja, ela não passa de indivíduo para indivíduo.

Resolução da situação-problema

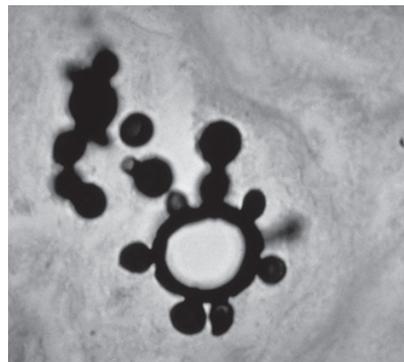
Vamos retornar à consulta do paciente M. C. S., de sexo masculino, branco, com 42 anos de idade, lavrador e pequeno produtor em seu sítio, na zona rural da cidade, com queixa de irritação e ardência na boca e cansaço ao esforço físico com tosse curta, persistente e não produtiva (sem expulsão de muco respiratório). Ao exame físico extraoral você notou linfadenopatia submandibular, com linfonodos não muito volumosos, móveis e não doloridos à palpação. Ao exame intraoral você notou várias áreas ulceradas, exibindo um pontilhado hemorrágico, à semelhança de morangos (Estomatite moriforme), principalmente em gengiva, palato e face interna da mucosa do lábio inferior (semelhante à Figura 2.12). Analisando os dados de anamnese e quadro clínico, você formulou a hipótese de paracoccidioidomicose. Coletou material da lesão gengival, realizou esfregaço em lâminas e fixou com spray fixador, à disposição no consultório do posto de saúde. Solicitou exame citológico das lâminas e relatou o caso ao colega médico do posto de saúde. Este, ao examinar o paciente, revelou que a ausculta pulmonar evidenciava frêmito em base pulmonar esquerda. Solicitou Rx de tórax e concordou com a hipótese diagnóstica, confirmada, posteriormente, pelo citológico (Figura 2.13) e pelo Rx. O tratamento instituído foi uma associação de trimetoprim com sulfametoxazol, em comprimidos.

Figura 2.12 | Estomatite moriforme na paracoccidioidomicose



Fonte: <http://www.controllab.com.br/pdf/topicos_micologia_4ed.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2016.

Figura 2.13 | *P. brasiliensis* ("roda de leme" em citológico – Grocott)



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Paracoccidioidomicose>>. Acesso em: 28 jul. 2016.



Faça você mesmo

Faça uma apresentação em PowerPoint ou similar, com o título: "Micoses de interesse estomatológico". Enfatize as características clínicas, os exames complementares para o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico.

Faça valer a pena

1. Paciente com 50 anos, lavrador, apresenta quadro bucal de "estomatite moriforme". Qual seria a hipótese diagnóstica mais correta?

- a) Candidíase eritematosa.
- b) Candidíase pseudomembranosa.
- c) Histoplasmose.
- d) Paracoccidioidomicose.
- e) Criptococose.

2. Paciente com 32 anos, de sexo masculino, branco, apresenta quadro oral de placa branco-acinzentada em palato, removível por raspagem simples. Revela história de asma brônquica e faz uso de corticoide tópico em "spray" pelo menos três a quatro vezes por semana. Qual é a hipótese diagnóstica mais provável para o caso?

- a) Paracoccidioidomicose.
- b) Candidíase pseudomembranosa crônica.
- c) Candidíase pseudomembranosa aguda.
- d) Candidíase eritematosa crônica.
- e) Candidíase eritematosa aguda.

3. Paciente de sexo feminino, negra, com 63 anos de idade, portadora de prótese total completa em mau estado de conservação, há 12 anos apresenta lesões em palato (pontos eritematosos disseminados pela mucosa que corresponde à área chapeável da prótese superior). É hipertensa controlada e sua pressão arterial aferida na consulta foi de 125 x 82. Qual é a hipótese diagnóstica provável para o quadro clínico?

- a) Candidíase eritematosa crônica.
- b) Candidíase eritematosa aguda.
- c) Candidíase pseudomembranosa crônica.
- d) Candidíase pseudomembranosa aguda.
- e) Candidíase hiperplásica.

Seção 2.4

Infecções virais de interesse estomatológico

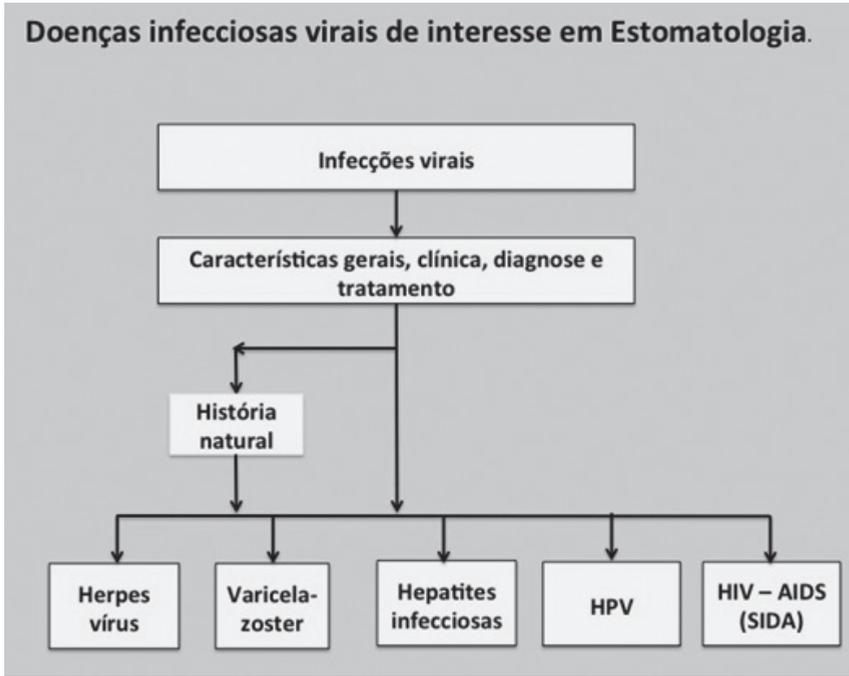
Diálogo aberto

Caro aluno, nas seções anteriores, você estudou as infecções bacterianas e as doenças imunológicas e fúngicas de interesse em Estomatologia, incluindo suas características clínicas e exames complementares para o seu diagnóstico. Na seção atual vamos conhecer e estudar as infecções virais de interesse em odontologia. Para isso, vamos neste momento à seguinte situação-problema:

Na clínica odontológica em que trabalha, você é chamado para atender alguns casos. Dessa vez, você atende M. C. F., uma paciente de sexo feminino, 56 anos, branca, com queixa de “feridas” no lábio superior, com duração de quatro dias. A paciente refere que logo após retornar de um fim de semana na praia, notou o aparecimento de “bolinhas” cheias de líquido no local indicado na queixa. No dia seguinte, elas romperam dando origem às feridas, que são sintomáticas (sente ardor no local). A história familiar revelou pai falecido há dois anos (câncer de intestino) e mãe viva e saudável. Na pré-consulta, seus sinais vitais estavam estáveis e dentro da normalidade (PA: 115 x 70; FC: 80 BPM; FR: 17). Qual foi a hipótese diagnóstica e quais exames complementares são necessários para o diagnóstico?

Nesta Seção 2.4, iremos estudar e conhecer as principais características clínicas e histopatológicas (quando pertinentes) das infecções virais de interesse em Estomatologia, bem como nossa ação para diagnosticá-las corretamente. Estudaremos a história natural das infecções pelos vírus do herpes simples (VHS) e da varicela-zoster (VZV), bem como as características gerais clínicas e histopatológicas das hepatites infecciosas (VHA, VHB, VHC) e SIDA (AIDS), quando aplicadas ao diagnóstico (Figura 2.14).

Figura 2.14 | Doenças infecciosas de interesse em Estomatologia



Fonte: elaborada pelo autor.

Não pode faltar

Infecção pelo Herpes Vírus Humano (VHS)

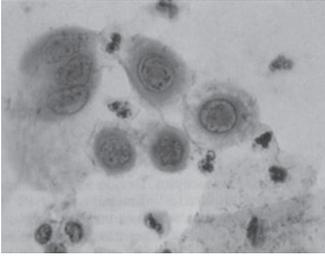
Praticamente toda a população tem contato com o vírus do herpes simples humano em idades bem precoces, geralmente durante a primeira infância. Em mais de 99% dos infectados na primoinfecção, a doença evolui subclínicamente, de modo que os infectados permanecem imunizados de modo perene. Em menos de 1% dos infectados, ocorre a gengivoestomatite herpética primária, com o quadro clínico clássico, que inclui o aparecimento de vesículas disseminadas pela mucosa oral e perioral, que após curto período se rompem, dando origem a ulcerações secundárias, que em um período de 10 a 14 dias se reparam sem deixar cicatrizes. A sintomatologia geral é a que ocorre na maioria das viroses humanas (febre, mal-estar geral, inapetência, fadiga, dores no corpo). Em casos excepcionais de crianças desnutridas ou com imunodeficiências graves, pode ocorrer a infecção disseminada pelo organismo, com quadros gravíssimos, inclusive no sistema nervoso central (meningites por VHS). Nessa pequena fração da população que sofreu a estomatite herpética primária (gengivoestomatite herpética primária), o vírus permanece em estado latente no gânglio de Gasser (do quinto par craniano

– nervo trigêmeo). Na adolescência, por queda momentânea da imunidade (luz solar em excesso, estresse emocional, problemas hormonais em mulheres, entre outros), o vírus é ativado e retorna ao local da primeira infecção ou periferia, e inicia-se o ciclo da estomatite herpética recorrente ou recidivante. Os locais mais comuns incluem a porção média anterior dos lábios e mucosa nasal, podendo ocorrer em outras áreas próximas. O quadro clássico é o de vesículas, que se rompem um ou dois dias depois, deixando ulcerações secundárias, que logo se coalescem (se juntam), formando uma úlcera única, que em prazo variável (10 a 14 dias) evolui para a reparação sem sequelas cicatriciais. Normalmente, quem sofre de estomatite herpética recorrente percebe (por uma sintomatologia fugaz), na fase prodrômica da doença (fase sem sintomas clínicos), que dentro de um ou dois dias vai sofrer o surto (aura). Existem duas variedades de vírus: o VHS1 (herpes extragenital) e o VHS2 (herpes genital). Os vírus tipos 1 e 2 pertencem à família Herpesviridae, sendo parentes próximos do citomegalovírus (CMV), do vírus varicela Zoster (VZV) e do Epstein-Barr vírus (EBV). Os tipos 1 e 2 são vírus DNA e variam entre si em sua estrutura. O diagnóstico é conseguido pelo quadro clínico somado aos dados da anamnese. A sorologia (IgG e IgM) contra VHS1 e VHS2 mostra, durante o quadro clínico, altos títulos de IgM e IgG. À medida que o quadro clínico avança para a cura, baixam os títulos de IgM e aumentam os títulos de IgG. Posteriormente, negativa-se a IgM e permanece a IgG com altos títulos. A biópsia só é realizada nos casos em que o profissional não reconhece a doença e formula hipóteses clínicas diferentes. Nesse caso, o histopatológico revela infiltrado inflamatório mononuclear e presença de células gigantes multinucleares, evidenciando inclusões virais. O hemograma, em torno de uma semana após a instalação do quadro clínico, vai mostrar linfocitose (aumento no número de linfócitos) e presença de virócitos (macrófagos degenerados). O citológico também é útil para mostrar a degeneração comum nessa virose (inclusões virais eosinofílicas). As Figuras 2.15, 2.16 e 2.17 mostram, respectivamente, um esfregaço de material coletado de lesão de herpes recorrente e quadros na mucosa labial. O tratamento com antivirais do herpes oral deve ser preferencialmente tópico (aciclovir, valaciclovir, famciclovir).

Aciclovir: um esquema efetivo em adultos e crianças (aciclovir creme 5%, cinco vezes ao dia por 4 dias, iniciado logo após o diagnóstico), inclusive nos quadros recorrentes.

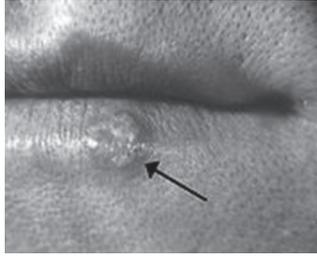
O tratamento sistêmico (maiores de 12 anos) inclui: valaciclovir (2 g V.O., duas vezes ao dia por 1 dia) e famciclovir (250 mg V.O., três vezes ao dia por 5 dias).

Figura 2.15 | Coilocitos (VHS)



Fonte: <http://antonini.med.br/geral/alteracoes_celulares_causadas_por_infeccao_viral.html>. Acesso em: 5 out. 2016.

Figura 2.16 | Herpes labial



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Herpes>>. Acesso em: 1 ago. 2016.

Figura 2.17 | Herpes labial



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Herpes>>. Acesso em: 1 ago. 2016.

Infecção pelo vírus varicela-zoster

O agente causador da varicela é um vírus RNA, da mesma família do vírus do herpes simples humano (*Herpetoviridae*). O recém-nascido de mãe vacinada ou que contraiu a varicela (catapora) recebe imunização passiva pelo leite, que dura até os seis meses de idade. A história natural da doença é semelhante à do herpes vírus. O contato inicial se dá por via direta (vias aéreas superiores – partículas do vírus em aerossóis) ou por objetos contaminados (via indireta). Raramente a catapora é transmitida via contato com as lesões cutâneas. O vírus possui alta infecciosidade e o primeiro contato produz a varicela (catapora), que é uma doença do grupo das vesicobolhosas (Figura 2.18). A doença confere imunização perene contra a catapora. É importante salientar que a catapora pode se associar à síndrome de Reye, que acomete crianças e jovens (adolescentes) que utilizam a aspirina (AAS) durante a fase clínica aguda da catapora, levando a comprometimento hepático e cerebral fulminante (causa edema cerebral). Boa parte dos óbitos se deve a essa associação e nem todos são orientados a respeito. A vacinação se faz a partir de um ano de idade, pela tetra vacina (sarampo, rubéola, caxumba e varicela).



Pesquise mais

Aprofunde seus conhecimentos sobre o herpes simples e sobre as estomatites por meio dos trabalhos indicados a seguir: GELLER, M.; GELLER, M. et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST**, v. 24, n. 4, p. 260-266, 2012. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista24-4-2012/8-Herpes%20Simples%20Atualizacao%20Clinica.pdf>>. Acesso em: 5 out.2016.

COSTA, G. G. O. **Estomatites**. 2005. Disponível em: <http://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_37.pdf>. Acesso em: 2 ago. 2016.

O diagnóstico é feito com base clínica, a partir da sintomatologia e das lesões cutâneas e na mucosa oral (não são raras). A sorologia revela, na fase aguda da doença, altos títulos de IgM circulantes, que diminuem com a cura e desaparecem algum tempo depois, permanecendo altos títulos de IgG. Após a catapora, o vírus pode permanecer em estado latente num gânglio nervoso. Um segundo surto, geralmente na idade adulta, provoca o zoster, uma infecção vesicobolhosa e cutâneo-mucosa, que acompanha o trajeto de um nervo sensitivo superficial, raramente ultrapassando a linha média do local atingido (Figura 2.19). Conhecido popularmente como “cobreiro”, o zoster de repetição em adultos revela imunidade diminuída e exige investigação de doença de base, não sendo raro em linfomas e outras doenças, inclusive na AIDS. O diagnóstico, igualmente, é feito com base clínica e informações da história médica. A sorologia para zoster revela, durante o curso da doença, altos títulos de IgM, que baixam após a cura, permanecendo altos títulos de IgG.

Figura 2.18 | Varicela (catapora) Figura 2.19 | Zoster



Fonte: <<http://www.esperandobebem.com.br/catapora-em-bebes-sintomas-e-tratamento/>>. Acesso em: 5 out. 2016.



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Herpes-zóster>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Figura 2.20 | Papiloma oral



Fonte: <<http://estomatologiaonlinep.blogspot.com.br/2015/06/papiloma-escamoso-verruga-vulgar-e.html>>. Acesso em: 2 ago. 2016..



Assimile

Deve ser enfatizado que crianças portadoras de varicela **NÃO** devem utilizar **AAS** (aspirina) para combater febre ou dor, pela associação do uso desse medicamento à síndrome de Rey (comprometimento hepático e cerebral).

Infecção pelos vírus da Hepatite

A hepatite A é causada pelo vírus HAV (RNA da família dos picornavírus). Seus sintomas incluem febre, mal-estar, náusea, inflamação hepática e desconforto abdominal. A via de contaminação é a fecal-oral, em locais com condições precárias de saneamento básico, pelo contato sexual. Surtos epidêmicos podem ocorrer por água ou comida contaminada. A contaminação por transfusão sanguínea é rara, mas pode acontecer. A evolução é benigna e a imunização após a doença é perene.

A hepatite B é uma doença altamente incapacitante, estimando-se em 350 milhões de indivíduos portadores crônicos do vírus da hepatite B no mundo. Destes, 50% correm o risco de morte por cirrose e hepatocarcinoma. Nos adultos, a maioria desenvolve infecção aguda (5-10% dos casos cronicam). Quando ocorre na infância tende a se cronicar. Em 1 a 2% dos casos ocorre a hepatite fulminante, de alta morbidade e mortalidade.



Exemplificando

A transmissão de agentes infecciosos entre os pacientes e a equipe, dentro de um ambiente clínico, é denominada **infecção cruzada**. O meio de evitá-la é o uso correto de medidas de biossegurança para o atendimento de **todos os pacientes**, não apenas os portadores de doenças infecciosas.

Os sintomas incluem anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal, hepatomegalia icterícia e urina escura (cor de "borra de café"), e transaminases (TGO, TGP e LDH) aumentam significativamente no curso agudo da doença. A transmissão é parenteral-percutânea ou mucosa, através de sangue ou outros fluidos orgânicos (saliva, sêmen, fluido vaginal, leite materno). Os profissionais de saúde correm risco 2 a 10 vezes maior de contaminação, devendo sempre trabalhar com protocolos recomendados de biossegurança, além de receber a vacina após a sorologia (uma dose para títulos altos de IgG anti HBV e duas doses para quem possui baixos títulos). A hepatite C é a forma mais grave, pois uma boa porcentagem evolui para câncer do fígado. Se propaga pelo sangue e seus derivados (quando usados em grandes quantidades). O diagnóstico das hepatites B e C é feito principalmente com biópsia de fígado e sorológicos, dos quais o mais sensível é a técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) RT (real time), que consegue detectar em torno de 400 cópias de vírus no organismo. A atenção aos portadores de hepatites exige: consultas marcadas no fim do dia; adiar tratamento eletivo até infecção estar resolvida; luvas e máscara duplas; reduzir o número de instrumentos que causam aerossóis; atenção para medicamentos hepatotóxicos. O diagnóstico das hepatites virais inclui a seguinte sorologia:

Para o vírus da Hepatite A: Anti-HAV IgM (anticorpos IgM contra o vírus da hepatite A); Anti-HAV (anticorpo total, IgG+IgM, contra a hepatite A). Para o vírus da Hepatite B (HBV): HBsAg (antígenos de superfície do vírus da hepatite B); Anti-HBs (anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B); Anti-HBc IgM (anticorpo IgM contra o antígeno core do vírus da hepatite B); Anti-HBc (detecta anticorpo total, IgG+IgM, contra o antígeno core do vírus da hepatite B); Hbe-Ag (antígeno "e" do vírus da hepatite B); Anti-Hbe (anticorpo contra o antígeno "e" do vírus da hepatite B). Para o vírus da Hepatite C (HCV): Anti-HCV (anticorpo contra o vírus da hepatite C).



Refleta

Você acredita que uma simples punctura acidental com agulha para anestesia odontológica contaminada por sangue de paciente portador de hepatite B possa transmitir a doença? Pesquise e reflita a respeito.

Infecção pelo HPV

O HPV (*Human Papilloma vírus*) é um vírus DNA não envelopado, da família *Papillomaviridae*. São conhecidos mais de 200 subtipos, dos quais o 16, o 18, o 31 e o 45 estão incriminados no câncer de colo de útero (vale lembrar que já existe vacinação disponível para meninas dos 9 aos 13 anos). Na cavidade oral, causam lesões únicas (Figura 2.20) ou múltiplas (pápulas), pequenas, em formato de “dedos de luva” ou “couve-flor”. Alguns subtipos estão ligados atualmente ao carcinoma epidermoide de orofaringe (subtipos 2, 11, 16 e 18). Os subtipos 13 e 32 estão relacionados à hiperplasia epitelial focal (doença de Heck), que ocorre em crianças indígenas da América do Sul. O diagnóstico é feito com base clínica e histopatológico, que revela proliferação papilar e digitiforme do tecido epitelial com hiperqueratose, em estroma fibrovascular. Observa-se a presença de coilócitos, que são inclusões virais do HPV. A transmissão sexual causa o condiloma acuminado, ou “verruca venérea”, que também pode ocorrer na mucosa oral.

Infecção pelo HIV

O HIV pertence ao gênero *Lentivírus*, da família *Retroviridae* (retrovírus), de estrutura RNA, do qual se conhecem dois tipos: o HIV1, mais prevalente e infeccioso, e o HIV2, mais confinado ao continente africano. Este foi identificado no Brasil em 2010 e parece ser mais resistente que o HIV1 às drogas antirretrovirais. O contágio se realiza pelo sangue e sêmen, embora o HIV tenha sido isolado de todos os fluidos humanos. Após a invasão pelo HIV, as células com marcador (CD4+), principalmente os linfócitos T, expressam na superfície partículas da proteína viral, reconhecidas pelos linfócitos T (CD8+), causando a sua destruição. Na circulação de indivíduos saudáveis, a quantidade de T CD4+ é o dobro da de T (CD8+). A partir da doença, a relação entre T (CD4+) / T (CD8+) se inverte. Este penetra no citoplasma, faz a transcriptase reversa (enzima) e transcreve o genoma de RNA viral em DNA pró-viral de fita dupla, que se integra ao genoma humano, iniciando o processo de transcrição do HIV no genoma. Sob estímulo dos genes regulatórios, ocorre a replicação e saída do HIV para o citoplasma sob forma de proteínas virais, ocorrendo, então, a quebra pela protease, para, posteriormente, serem liberadas na circulação como virions infectantes. O indivíduo soropositivo para o HIV, na fase da doença, é vitimado por infecções oportunistas, e dentre estas, a candidíase causada notadamente pelas espécies *albicans* e *dublinskiensis* tem grande interesse estomatológico, pois funciona como um indicador biológico do

grau da imunodeficiência do indivíduo infectado. Outras doenças oportunistas, de natureza fúngica, bacteriana e viral, podem se instalar, sempre com sintomatologia e quadros exacerbados, devido à imunossupressão da imunidade celular. O diagnóstico é feito atualmente por testes bastante rápidos e confiáveis, sorológicos e moleculares. O teste rápido DPP Bio-Manguinhos HIV 1 e 2 (a partir de fluido oral, sangue total e plasma) está sendo produzido pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Outros testes incluem a RT-PCR (reação em cadeia de polimerase em tempo real), com altas sensibilidade e especificidade. Os principais exames iniciais ainda utilizados no diagnóstico da SIDA (AIDS), após os testes rápidos de triagem, incluem o ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) e o *Western Blotting*.

Sem medo de errar

Vamos retornar à situação-problema, ou seja, à consulta de M. C. F., uma paciente de sexo feminino, 56 anos, branca, que se queixava de “feridas” no lábio superior, com duração de quatro dias. A paciente referia que logo após retornar de um fim de semana na praia notou o aparecimento de “bolinhas” cheias de líquido no local indicado na queixa. No dia seguinte, elas romperam dando origem às feridas, que são sintomáticas (sente ardor no local). O exame físico revelou ulcerações em lábio superior, na fase de início de reparação (crostas). Este, somado às informações de anamnese, possibilitou a hipótese diagnóstica de herpes, embora em sua história médica progressa a paciente tivesse negado quadros anteriores semelhantes. Foi solicitado sorológico contra HSV, tipos 1 e 2, e o resultado mostrou títulos altos de IgM e IgG contra HSV1. O diagnóstico foi de estomatite herpética recorrente de primeiro surto. Vários fatores desencadeantes, capazes de diminuir transitoriamente a imunidade, são relacionados ao desencadeamento dos surtos (estresse emocional, luz solar em excesso, dentre outros). No caso da paciente, o surto ocorreu após exposição prolongada ao sol. A paciente foi orientada quanto à possibilidade de novos surtos, tendo sido prescrita aplicação tópica de aciclovir pomada, quatro vezes ao dia, durante 10 dias. Ressalta-se que nessa fase o tratamento tópico não é tão efetivo quanto o iniciado na fase prodômica (assintomática), sendo este capaz de abortar o surto clínico.



Atenção

O ponto crítico para o diagnóstico do herpes labial recidivante está na observação do quadro clínico aliado às informações da anamnese (história médica progressa e atual e história dos hábitos).

Avançando na prática

No consultório privado

Descrição da situação-problema

Você recebe J. L. B., um paciente do sexo masculino, de 26 anos, branco, com queixa de “feridas” muito dolorosas no “céu da boca”, que apareceram há cinco dias, logo após romperem pequenas bolhas que haviam surgido dois dias antes. As feridas são muito dolorosas e incomodam muito, impedindo a mastigação. Na história médica referiu estar com boa saúde, tendo sofrido algumas doenças comuns na infância (coqueluche e varicela). Na pré-consulta apresentou sinais vitais normais, com exceção da temperatura (37,5°C) e frequência cardíaca (94 B.P.M). Qual é a hipótese diagnóstica e em que você se baseou para formulá-la? Quais os exames complementares para o diagnóstico?



Lembre-se

O zoster segue sempre o trajeto de um nervo sensitivo superficial, respeitando seu trajeto e nunca ultrapassando a linha média. Pode deixar como sequelas neurites de duração e intensidade variáveis.

Resolução da situação-problema

O exame físico intraoral mostrou úlceras na porção média do palato duro esquerdo, avançando até a porção anterior (rugosidades palatinas), sem, entretanto, cruzar a linha palatina mediana. Havia um halo eritematoso circundando as lesões, que apresentavam o centro com exsudato serofibrinoso. Questionado sobre fatores emocionais, referiu estar passando por um período muito difícil, após rompimento do noivado há um mês. Referiu também emagrecimento (4 kg).

Diante do aspecto da lesão, aos dados de anamnese e à história atual de estresse emocional intenso, foi formulada a hipótese de zoster oral. Foi solicitada sorologia contra zoster (IgG e IgM), que se revelou positiva em altos títulos para ambos os anticorpos. O diagnóstico foi fechado como zoster. O paciente foi medicado com aciclovir (200 mg), 1 comprimido a cada 12 horas, durante 7 dias. Medidas de higiene local foram instituídas, com a aplicação de solução colutória de benzidamina 3 vezes ao dia, em bochechos leves. Também foi sugerido acompanhamento psicológico, caso o estresse emocional perdurasse. Foi marcado retorno em duas semanas, e quando o paciente foi examinado novamente, as lesões apresentavam boa melhora, mas a sensibilidade ainda era sentida. Foi prescrito, então, um conjunto de vitaminas do complexo B (B1, B6, B12), injetável 5000 U.I. por via parenteral (uma injeção intramuscular profunda a cada 3 dias, em um total de 6 injeções), com boa resolução do quadro.



Faça você mesmo

Faça um quadro demonstrativo das principais infecções virais de interesse em Estomatologia. Indique o nome da doença, o agente etiológico, suas principais características, o quadro clínico, as manifestações bucais, o diagnóstico e o tratamento. Utilize-o nas discussões em grupo e submeta-o à apreciação dos colegas para críticas e sugestões.

Faça valer a pena

1. Sobre a história natural da infecção pelo herpes vírus humano, é correto dizer que:

- a) Mais de 99% dos infectados na infância manifestam a estomatite herpética primária.
- b) Menos de 1% dos infectados na infância manifestam a estomatite herpética primária.
- c) A totalidade dos indivíduos infectados na infância apresenta a infecção subclínica.
- d) A totalidade dos indivíduos infectados na infância manifesta a estomatite herpética primária.
- e) A totalidade dos indivíduos infectados na infância adquire resistência perene.

2. Sobre o vírus do herpes simples humano (VHS), é correto afirmar:

- a) É um vírus DNA.
- b) É um vírus RNA.
- c) É um vírus misto (parte externa DNA e parte interna RNA).
- d) É um vírus misto (parte externa RNA e parte interna DNA).
- e) Seu capsídeo é RNA.

3. O vírus do herpes simples humano (VHS) produz uma doença do grupo das:

- a) Ulcerativas.
- b) Nodulares.
- c) Vesicobolhosas.
- d) Tumorais.
- e) Maculares.

Referências

- BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista22-1-2010/4-%20Candidiase.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.
- CANTO, A. M. et al. Líquen plano oral (LPO): diagnóstico clínico e complementar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 5, p. 669-675, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a10.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.
- COSTA, G. G. O. **Estomatites**. 2005. Disponível em: <http://forl.org.br/Content/pdf/seminarios/seminario_37.pdf>. Acesso em: 4 ago. 2016.
- GELLER, M. et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis - DST**, v. 24, n. 4, p. 260-266, 2012. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista24-4-2012/8-Herpes%20Simples%20Atualizacao%20Clinica.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.
- KIGNEL, Sergio et al. **Estomatologia**: bases do diagnóstico para o clínico geral. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2013.
- MARCUCCI, G. **Fundamentos de odontologia**: estomatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- NEVILLE. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- OLIVEIRA, J. C. Identificação de fungos. **Micologia Médica ao Microscópio – Respostas**. 2015. Disponível em: <http://www.controllab.com.br/pdf/micologia_medica_microscopio_vol04.pdf>. Acesso em: 5 out. 2016.
- RIBEIRO, B. B. et al. Importância do reconhecimento das manifestações bucais de doenças e de condições sistêmicas pelos profissionais de saúde com atribuição de diagnóstico. **Odonto**, v. 20, n. 39, p. 61-70, 2012. Disponível em: <<http://www.bibliotekevirtual.org/revistas/Methodista-SP/ODONTO/v20n39/v20n39a07.pdf>>. Acesso em: 5 out. 2016.

Prática laboratorial dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças infecciosas de interesse estomatológico

Convite ao estudo

Prezado aluno, bem-vindo! Nesta unidade estudaremos os exames anatomopatológicos, desde sua correta solicitação, passando pelos princípios do seu processamento e aprendendo a interpretar seus resultados.

O objetivo é que você, aluno, conheça alguns exames complementares disponíveis para serem usados no auxílio de se realizar o diagnóstico de uma doença ou alteração que o seu paciente possa apresentar.

Nesta seção, vamos conhecer o exame histológico e o exame de imunohistoquímica, e como esses exames auxiliam o profissional, quando devem ser solicitados, como se obter a amostra de tecido para ser analisada e a sua forma de conservação correta, além de noções básicas de processamento e coloração.

Para uma consulta em uma clínica especializada em Estomatologia e Patologia Bucal, os cirurgiões dentistas e os patologistas interagem discutindo os casos que são atendidos na clínica, possibilitando uma integração entre o ambiente clínico e laboratorial.

Uma paciente mulher de 50 anos de idade, N. R. S. compareceu à clínica com queixa de lesão nodular em palato posterior, assintomática e com aproximadamente quatro meses de evolução. A paciente trouxe para a consulta uma radiografia panorâmica, demonstrando ausência de qualquer envolvimento ósseo. No exame clínico, foi observada lesão nodular de coloração azulada e flutuante. Com base nessas informações vamos refletir sobre qual a conduta que o cirurgião-dentista deve realizar para elucidar o caso.

Nesta seção, vamos estudar alguns exames complementares, tais como exame anatomopatológico e de imuno-histoquímica, e como estes auxiliam o cirurgião-dentista na elaboração de um diagnóstico, garantindo assim a elucidação do caso clínico, tratamento e prognóstico adequados.

Seção 3.1

Exame anatomopatológico na odontologia

Diálogo aberto

Sobre a paciente N. R. S., de sexo feminino, leucoderma (branca), 50 anos de idade, com queixa de lesões no “céu da boca”, procedeu-se ao exame minucioso da mucosa oral, observando-se lesão nodular de aproximadamente 3 cm de diâmetro, com coloração de fundo azulada e levemente flutuante à palpação. A paciente relata que notou o surgimento da lesão há aproximadamente quatro meses, quando ao passar a língua sentiu uma “bolinha no céu da boca”. A lesão cresceu durante esses quatro meses, mas ela não sentiu qualquer sintomatologia dolorosa. Na radiografia trazida pela paciente não se observou qualquer alteração óssea. Dentro desse contexto qual é a hipótese diagnóstica? Quais são os diagnósticos diferenciais e os exames complementares que devem ser realizados? O que se espera ver no resultado desses exames e como eles podem influenciar o diagnóstico final, tratamento e prognóstico?

Por meio do estudo do conteúdo desta seção poderemos entender melhor a correlação entre as alterações e doenças bucais apresentadas pelos pacientes e seu correto processo de diagnóstico e o uso de exames anatomopatológicos para auxiliar o profissional na condução do caso.

Não pode faltar

Os exames complementares constituem uma importante ferramenta a ser utilizada na odontologia, fornecendo informações necessárias para auxiliar o cirurgião-dentista a realizar o diagnóstico de uma determinada doença. A solicitação ou realização deve ser feita levando em consideração as informações obtidas durante a anamnese e o exame físico do paciente, sabendo exatamente o que pretende se obter com o exame.

São denominados exames complementares, aqueles exames que complementam os dados da anamnese e exame físico para a confirmação das hipóteses diagnósticas. Podendo ser exames laboratoriais (sangue, urina), exames de imagem (panorâmica, RX periapical), citologias e biópsia entre eles.

1. Exame anatomopatológico

Nesta seção vamos abordar o exame anatomopatológico que é aquele que o médico patologista avalia e emite um laudo de um material biológico de um paciente, que pode ser retirado por biópsia, cirurgia, punção aspirativa com agulha fina, citologia esfoliativa, entre outros. Consiste da avaliação macro e microscópica desses fragmentos de tecidos ou órgãos.

1.1 Análise macroscópica

A análise macroscópica consiste na análise da peça biológica removida do paciente, possibilitando ao patologista responsável pelo caso escolher a área mais representativa e adequada da lesão para sua posterior inclusão no bloco de parafina.

1.2 Análise microscópica

É a análise do tecido após a inclusão no bloco de parafina, e obtenção de cortes finos, o suficiente para que se obtenha peças translúcidas à luz do microscópio, possibilitando assim a análise da peça.



Assimile

A análise macroscópica abrange tudo o que é possível de se enxergar a olho nu, com a vista desarmada, já a análise microscópica engloba todos os corpos que só são possíveis de serem vistos com o auxílio de instrumentos ópticos.

2. Processamento histológico

A análise anatomopatológica é de extrema importância na odontologia, auxiliando o cirurgião-dentista na elaboração de um diagnóstico, de modo que o laudo emitido por ele tem grande importância para o tratamento do paciente, pois auxilia o cirurgião-dentista a definir a melhor conduta para cada caso. Para compreender bem como funciona essa análise é de grande importância conhecer um pouco a respeito do processamento histológico e das etapas percorridas desde a remoção do tecido por meio de uma biópsia, até a transformação desta em uma lâmina para análise microscópica pelo patologista.

2.1 Obtenção da amostra e fixação

Eleger em primeiro lugar a área a ser biopsiada de forma que esta seja a região mais representativa da lesão. Armazenar a peça cirúrgica em solução fixadora para posterior envio para o laboratório de análise anatomopatológica.

2.2 Desidratação, inclusão e microtomia

O tecido é desidratado por meio de soluções alcoólicas, depois incluído em um meio de sustentação que mantém juntas as células e as estruturas intercelulares; normalmente o material utilizado é a parafina, com a obtenção de um bloco de parafina com a amostra do tecido no seu interior. Os blocos passam pelo micrótomo obtendo com isso secções finas que são coletadas em lâminas de vidro.

2.3 Coloração do tecido

Para se realizar a coloração do tecido é preciso tratá-lo para remover a parafina e hidratá-lo, só assim torna-se possível a coloração. A coloração visa contrastar as estruturas teciduais. A maioria dos corantes age na interação entre os radicais ácidos ou básicos dos elementos químicos usados como corantes com os dos tecidos.

2.4 Lâminas

Após a coloração as lâminas são montadas, ou seja, os fragmentos são protegidos pela cobertura com lamínulas de vidro.

Depois dessas etapas de processamento, o material se encontra pronto para ser observado ao microscópio de luz.



Pesquise mais

CAPUTO, L. F. G.; GITIRANA, L. B.; MANSO, P. P. A. **Técnicas histológicas:** conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/img/capitulo_3_vol2.pdf>. Acesso em: 11 abr. 2016.

2.5 Coloração

O tecido humano não possui cor, por isso se torna necessário o uso de diversos corantes para a avaliação das células, colorindo de forma diferente o núcleo e o citoplasma. Após a coloração é possível identificar-se ao microscópio tecidos normais e diferenciá-los dos tecidos doentes ou com tumor.

2.5.1 Coloração por hematoxilina-eosina (HE):

Para serem estudados ao microscópio, a maioria dos cortes histológicos devem ser corados, pois a maioria dos tecidos são incolores.

A maioria dos corantes se comporta como compostos ácidos ou básicos. Existem várias técnicas que evidenciam os componentes teciduais e os distinguem entre si. As técnicas ocorrem por um processo físico-químico ou puramente físico e variam conforme a modalidade, ação, grau de ação e número de corantes.

Uma das colorações mais usadas na histologia é a Hematoxilina-Eosina ou HE.

A hematoxilina é um corante básico, ou seja, tem afinidade por substâncias ácidas (basófilas). Sendo assim, ela cora células e tecidos como nucléolos, RNA ribossômico, matriz extracelular, entre outros, em uma tonalidade azul.

A eosina é um corante ácido, tendo afinidade por substâncias básicas (acidófila), que cora estruturas ricas em proteínas como citoplasma, filamentos citoplasmáticos, fibras do colágeno e fibras extracelulares, corando as estruturas em tonalidade de vermelho ou rosa.

Nas células coradas com HE, os ácidos nucleicos presentes no núcleo são corados pela hematoxilina, dando ao núcleo um tom azul-arroxeadado. Já a eosina, por sua vez, é atraída pelos elementos básicos das proteínas do citoplasma da célula, corando-os de róseo a vermelho.

Essa coloração é usada para se avaliar características estruturais, permitindo o reconhecimento de tecidos normais e de numerosas alterações teciduais, uma vez que ela não é capaz de revelar todos os componentes celulares.



Refleta

Aproveite esse momento para relembrar a importância de se saber a indicação para a realização da biópsia:

- Lesão persistente por mais de dez dias.
- Impossibilidade de diagnóstico pela história clínica e exame clínico.

Além da coloração por Hematoxilina-Eosina existem outros tipos de colorações empregados na odontologia, entre eles: azul de metileno, cora mastócitos, os grânulos do citoplasma na cor vermelho-púrpura, enquanto que o resto do tecido é corado no tom azul; azul de toluidina; coloração por prata, que cora estruturas como as fibras reticulares dos linfonodos, e associação de corantes, entre outros.



Pesquise mais

ABRAHAMSOHN, P. A. **MOL Microscopia on-line**. Módulo 1 – conceitos básicos. Disponível em: <<http://www.icb.usp.br/mol/1basico33a.html>>. Acesso em: 11 abr. 2016.

JARDIM, E. C. G. et al. Uso de técnicas de análise imuno-histoquímica em odontologia. **Arch Health Invest**, v. 2, n. 1, p. 40-49, 2013. Disponível em: <<https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwipk87w8rPMAhVEvZAKHcReD8UQFggdMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.archhealthinvestigation.com.br%2Findex.php%2FArcHI%2Farticle%2Fdownload%2F86%2F95&usq=AFQjCNGTIAQy8wBuCAKrEUumKquZBmuKUW&sig2=kzzejV3xls3xNTZYha57rg>>. Acesso em: 11 abr. 2016.

3. Imuno-histoquímica

Imuno-histoquímica ou IHQ é o método de diagnóstico que identifica antígenos nos tecidos, utilizando o princípio da ligação específica entre anticorpos e antígenos a serem analisados, marcando com corante a reação selecionada, e assim, identificando e classificando células específicas. Esse método de diagnóstico é rotineiramente utilizado para diagnosticar células anormais, por exemplo, as encontradas em neoplasias, a partir de amostras de esfregaço ou amostra de tecido.

A visualização do complexo antígeno-anticorpo é possível pela adição de um fluorocromo conjugado ao anticorpo, que pode então ser observado ao microscópio, ou alternativamente uma enzima, cujo produto de reação pode igualmente ser visualizado.

São utilizados marcadores moleculares específicos que caracterizam acontecimentos celulares particulares, como a, proliferação ou apoptose (morte celular).

A observação de uma interação antígeno-anticorpo pode ocorrer de diferentes maneiras. Mais comumente, um anticorpo conjuga-se com uma enzima, que por sua vez, irá catalisar uma reação que irá gerar coloração. De modo alternativo, o anticorpo pode ser marcado com um fluoróforo (componente de uma molécula que a torna fluorescente).

É uma técnica excelente de detecção que possui a vantagem de ser capaz de mostrar exatamente onde uma determinada proteína está localizada no tecido examinado. É forma efetiva de examinar os tecidos e analisar a diferenciação entre

proliferação benigna e maligna, identificar o tecido de origem de uma neoplasia, subtipagem, pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas lesões, identificação de estruturas, organismos e materiais secretados pelas células, bem como a identificação de agentes infecciosos.



Assimile

Antígeno ou **antigênio** é toda substância que ao entrar em um organismo é capaz de iniciar uma resposta imune. Podem ser a molécula de uma bactéria, vírus, fungos, toxinas ou mesmo componentes inofensivos como alimentos, pólen ou células de outro organismo que sejam identificados como uma ameaça ao organismo. E os anticorpos são proteínas específicas usadas pelo sistema imunológico para identificar e neutralizar um corpo estranho (antígeno) como bactérias, vírus ou células tumorais. Essa interação sinaliza uma ação para que outros componentes do sistema imunológico destruam, por exemplo, microrganismos ou células tumorais.

3.1 Processamento para imuno-histoquímica (IHQ)

A preparação das amostras para a análise imuno-histoquímica varia de acordo com o tecido que será avaliado, e também, do propósito do estudo. São realizados cortes na peça com o auxílio de um micrótomo e, posteriormente, colocados em lâminas.

Previamente, são preparadas lâminas de controle, com resultados já conhecidos, que podem ser fabricadas com tecidos do próprio paciente ou de outro indivíduo. Isto é feito para tentar reduzir faltas de padronização de processamento e fixação. Para a detecção IHQ de antígenos nos tecidos, existem duas estratégias: método indireto e método direto.

3.1.1 Método direto

Método de coloração de um passo, no qual um anticorpo marcado se encontra reagindo diretamente com um antígeno que está na amostra analisada.

Vantagens: simples e rápido.

Desvantagens: perda de sensibilidade e baixa amplificação do sinal.

3.1.2 Método indireto

Utiliza-se de dois anticorpos: um primário não marcado que reage com o antígeno presente no tecido, e um anticorpo secundário marcado, capaz de reagir com o anticorpo primário.

Vantagens: maior sensibilidade e possibilidade de marcar o anticorpo secundário com um corante fluorescente ou uma enzima.



Atenção

Corantes ácidos pigmentam estruturas de características básicas que são chamados acidófilas, já os corantes básicos pigmentam estruturas de características ácidas que são chamadas basófilas; os núcleos apresentam basofilia, e citoplasmas acidofilia.



Exemplificando

Um grande problema encontrado pelo patologista durante a análise anatomopatológica é a presença de artefatos e degradação do tecido analisado. Você sabe como evitar esses erros de forma simples?

Esses erros são evitados se fixarmos o material biopsiado de forma correta:

1. Imersão do material em solução fixadora o mais rápido possível. Na odontologia usualmente utilizamos o formol a 10% que tem como função paralisar o metabolismo celular, preservando as estruturas do tecido.
2. A amostra deve ser armazenada em frasco hermeticamente fechado com o volume de fixador de no mínimo 10 vezes maior que o volume da amostra tecidual coletada.

O corante utilizado na IHQ atua fixando-se eletiva ou seletivamente em determinadas estruturas celulares, conferindo a elas diferentes graus de absorção da luz incidente, e possibilitando a identificação e o estudo de suas alterações pelo patologista com o auxílio do microscópio. Em alguns casos, os anticorpos não são inteiramente específicos e podem reagir de maneira cruzada com mais de um antígeno, ou pode haver resultados tanto falso-positivos quanto falso-negativos, ambos resultantes de altos níveis de coloração de fundo e adsorção.

A imuno-histoquímica é muito utilizada em casos de tumores indiferenciados, em caso de metástase em casos que não se sabe a linhagem celular de determinada lesão, casos de dúvida de invasão ou não de tumores ou para direcionamento terapêutico.



Refleta

Antes de solicitar um exame complementar pense:

*Se o resultado obtido no exame for positivo?

*Se o resultado obtido no exame for negativo?

Se para ambas as perguntas a sua resposta for a mesma, então não solicite o exame!

Com o resultado desses exames, tanto o histológico como a imuno-histoquímica, o cirurgião-dentista direciona o tratamento adequado ao paciente.

Sem medo de errar

Sobre a paciente N.R.S. apresentada no início desta seção, nós podemos complementar a anamnese e exame clínico com os exames complementares de punção aspirativa por agulha fina, seguida de biópsia da lesão. Na realização da punção foi possível observar presença de conteúdo dentro da cavidade, a biópsia possibilitou uma amostra tecidual para análise anatomopatológica.

O laudo histológico da peça fornecido pelo patologista veio descrito da seguinte forma:

- Presença de células escamosas com forma poligonal e formando pontes intercelulares.
- Presença elevada de células mucosas que apresentam formas variadas com citoplasma espumoso abundante que se corou positivamente por mucina.
- Presença de células intermediárias com formato basaloide.
- Presença de pouca atipia celular e formação cística.

Com base nas informações do laudo histológico, o patologista realizou o exame de imuno-histoquímica para avaliação da expressividade do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), um marcador para esse tipo de lesão, e que ajuda na sua classificação histológica, o que é de extrema importância para o tratamento e prognóstico do caso.

Com base nas informações coletadas durante as anamneses, exame clínico, exame histológico e imuno-histoquímica foi possível chegar ao diagnóstico final de carcinoma mucoepidermoide.

Para o diagnóstico da lesão não se faz necessária a realização do exame de imuno-histoquímica, porém, por se tratar de uma lesão apresenta três graus histológicos:

*Baixo grau

*Grau intermediário

*Alto grau

A categorização em cada grau implica um tipo de tratamento específico e prognóstico. A imuno-histoquímica foi realizada para se evitar que o paciente não recebesse o tratamento mais adequado.

Dentro desse contexto, qual é a hipótese diagnóstica? Quais são os diagnósticos diferenciais e os exames complementares que devem ser realizados? O que se espera ver no resultado desses exames e como eles podem influenciar o diagnóstico final, tratamento e prognóstico?

Analisando ambos os laudos dos exames complementares chegamos ao diagnóstico de que a lesão apresentada pela paciente N.R.S. era um carcinoma mucoepidermoide de baixo grau de malignidade, uma vez que este apresentou formação cística, pouca atipia celular e abundância de células mucosas. Tumores de baixo grau de malignidade possuem aparência clínica semelhante a tumores benignos, com integridade do epitélio de revestimento e pouca sensibilidade dolorosa. O que caracteriza um bom prognóstico para o paciente, sendo o tratamento proposto a excisão cirúrgica completa com margem de segurança.



Atenção

Sempre lembrar que os exames anatomopatológicos são métodos auxiliares na elaboração do diagnóstico final e este é de responsabilidade do cirurgião-dentista por meio da união das informações obtidas por intermédio da anamnese e do exame clínico.

Avançando na prática

Um dia na clínica de estomatologia do serviço público

Descrição da situação-problema

Durante uma manhã de atendimento no serviço público de saúde compareceram três pacientes para atendimento. O paciente M. A. S., sexo masculino, trinta anos de idade, compareceu com a queixa de linha rugosa em bochecha. No exame clínico foi observado, linha rugosa bilateral, sem sintomatologia dolorosa, esbranquiçada,

paralela à linha de oclusão e sem saber especificar o tempo de duração. O paciente R. R. N., sexo masculino, 5 anos de idade, apresentou queixa de lesão em região interna de lábio inferior, com duração de 3 semanas, que aumentou e diminuiu de volume durante o período. No exame clínico foi observada tumefação de característica flácida à palpação e aparência de conteúdo líquido no seu interior, medindo 0,5 cm. A paciente F. N. V., sexo feminino, 54 anos de idade, com queixa de lesão bilateral em região posterior de mucosa bucal, sem sintomatologia apresentou períodos de remissão da lesão, e não soube especificar o tempo de duração. Ao exame clínico foram observadas lesões bilaterais, esbranquiçadas e presença de discretas linhas brancas formando um entrelaçado. Com base nessas informações, quais são as possíveis hipóteses diagnósticas para cada caso? Quais exames complementares devem ser realizados?



Lembre-se

Biópsia excisional: quando a lesão é removida em sua totalidade (geralmente quando se trata de lesão pequena e com características benignas).

Biópsia incisional: quando é feita a remoção de um ou vários fragmentos representativos da lesão (quando se busca examinar várias regiões de uma lesão extensa). É sempre indicado em lesões com suspeita de malignidade.

Resolução da situação-problema

A hipótese diagnóstica do paciente M. A. S. é de linha alba que consiste em uma linha branca de queratinização friccional, a qual fica localizada na mucosa jugal paralela à linha de oclusão, não apresentando a necessidade de exame complementar. O diagnóstico é realizado com base na anamnese e no exame clínico e não apresenta necessidade de tratamento.

A hipótese diagnóstica, no segundo caso, do paciente R. R. N. é de mucocèle, que é uma lesão cística benigna, com conteúdo salivar em seu interior, causada pelo rompimento do ducto de glândulas salivares menores, geralmente durante um trauma local, sendo que o exame complementar indicado é a biópsia excisional com remoção da glândula menor salivar, a qual está causando a lesão e envio do material para o laboratório.

A hipótese diagnóstica, no terceiro caso, do paciente F. N. V. é de líquen plano reticular e o exame complementar se torna necessário para se confirmar essa hipótese. Deve ser realizada a biópsia incisional para análise anatomopatológica.



Faça você mesmo

Faça uma tabela listando as principais indicações para a realização da biópsia e quando esta deve ser incisional ou excisional.

Faça valer a pena

1. A biópsia é um exame complementar que possibilita a avaliação anatomopatológica de determinada doença ou alteração oral.

Qual é a indicação correta para a realização de uma biópsia?

- a) Lesões traumáticas com uma semana de duração.
- b) Lesões diagnosticadas pelo cirurgião-dentista por meio da anamnese e exame clínico.
- c) Lesão com 3 dias de duração e aspectos de lesão aftosa recorrente.
- d) Lesão com 12 dias de duração sem a possibilidade de diagnóstico por meio de anamnese e exame clínico.
- e) Lesões de herpes recorrente já diagnosticado anteriormente.

2. Um fator importante na análise anatomopatológica é a fixação da peça coletada para análise de forma correta.

Qual é a forma correta de se preservar a peça após uma biópsia?

- a) A peça deve ser armazenada em álcool 70 %.
- b) A peça deve ser armazenada em formol 100%, sendo que a quantidade deve ser 10 vezes maior que o volume da peça.
- c) A peça só deve ser armazenada após o fim da cirurgia e em formol 10%.
- d) A peça deve ser armazenada imediatamente após sua remoção em formol 10% e a quantidade deve ser igual ao volume da peça, evitando deixá-la submersa.
- e) A peça deve ser armazenada imediatamente após sua remoção em formol 10% em quantidade abundante para que a peça se encontre submersa.

3. A coloração por hematoxilina-eosina abundantemente utilizada na odontologia tem como característica principal:

- a) A hematoxilina é um corante básico que cora as estruturas básicas presentes no tecido.
- b) A eosina é um corante básico que cora as estruturas ácidas presentes nos tecidos.
- c) A eosina é um corante que tem afinidade por substâncias basófilas.
- d) É a coloração mais utilizada na odontologia, sendo usada para se avaliar todos os componentes celulares.
- e) A hematoxilina é basófila e a eosina acidófila.

Seção 3.2

Exames complementares nas doenças fúngicas

Diálogo aberto

Caro aluno, na seção anterior estudamos os exames anatomopatológicos, a sua correta indicação e a interpretação destes. Retomando a rotina da clínica que recebe diversos pacientes diariamente, vamos estudar um pouco as doenças fúngicas com acometimento oral.

Na clínica especializada em estomatologia e patologia bucal, compareceu uma paciente M. A. M., mulher de 46 anos, moradora da zona rural, com queixa de queimação em região de palato, com duração de 5 meses. A paciente referiu já ter passado no posto de saúde perto da sua casa e o médico receitado fluconazol 50 mg por 5 dias, mas que após o tratamento não observou melhora. O exame clínico intrabucal mostrou mancha plana avermelhada em região de palato duro em íntimo contato com prótese total superior. A paciente relatou que usa a mesma prótese há mais de 12 anos. Sem qualquer alteração ou problema de saúde geral, apenas realizou um tratamento para uma dor de garganta persistente com antibiótico, há aproximadamente 6 meses, mas não lembra qual era o medicamento.

Diante dos dados da anamnese e das características clínicas, qual a hipótese diagnóstica pensada? Qual exame complementar se deve solicitar para o correto diagnóstico da doença? E qual é o tratamento adequado para a paciente?

Com a leitura desta seção do livro didático, você, aluno, estará pronto para responder a essas perguntas e preparado para enfrentar situações semelhantes na prática clínica, portanto, aplique-se ao estudo de todo o conteúdo. Bons estudos!

Não pode faltar

A identificação dos fungos é feita quase que exclusivamente por meio da sua morfologia, tanto macro como microscopicamente, sendo a sua unidade estrutural a hifa e o conjunto de hifas é denominado micélio, que pode ser do tipo vegetativo, quando tem como função a assimilação de alimentos e fixação em

substratos ou frutificação que serve à reprodução dos fungos. O micélio vegetativo também pode se reproduzir. A estrutura de dispersão principal são os esporos, que por meio de dispositivos especiais, essas estruturas entram em contato com várias vias de dispersão, sendo a principal via o ar atmosférico. Quando os fungos se encontram em um ambiente favorável, com nutrientes adequados, crescem e colonizam.

Vamos estudar, nesta seção, três diferentes doenças causadas por fungos que apresentam envolvimento da cavidade bucal, suas características, peculiaridades, aspectos clínicos e histológicos, tratamentos e a importância do cirurgião-dentista no curso e resolução das mesmas.

1. Candidíase:

Candidose ou candidíase é uma infecção fúngica oportunista envolvendo as espécies do gênero *Candida*, sendo que a espécie mais frequente e patogênica da cavidade oral é a *Candida albicans*. É um fungo dimórfico que pode se apresentar na forma de leveduras esféricas ou alongada, denominada "hifa". O dimorfismo é uma característica comum em fungos que causam doenças, a forma de levedura não é invasiva, diferentemente da forma de hifa, que está relacionada com invasão tecidual no hospedeiro. A *C. albicans* é um componente endógeno da microbiota bucal, sendo que sua manifestação na cavidade oral representa um processo oportunista e normalmente ocorre quando o paciente está com alguma deficiência do seu sistema imune ou com alguma doença de base. Pode ser dividida em subaguda, aguda ou crônica. O envolvimento pode ser localizado ou generalizado. Sua prevalência é maior no grupo de pacientes idosos debilitados, recém-nascidos prematuros e nos desnutridos. Pacientes em tratamento com o uso prolongado de antibióticos, principalmente os de largo espectro de ação, corticoides e os anticoncepcionais favorecem a instalação de candidose. Um dos principais requisitos para sua instalação é a umidade, sendo por isso facilmente detectada em pacientes principalmente com o uso de prótese total superior, o que cria um ambiente favorável para sua instalação. Clinicamente se apresenta como lesões úmidas recobertas por uma pseudomembrana esbranquiçada que quando removida apresenta um fundo eritematoso. Suas formas clínicas são:

1.1 Candidíase pseudomembranosa: popularmente conhecida como sapinho; é a forma mais frequente e se caracteriza pela presença de placas brancas aderentes na mucosa bucal, que lembram leite coalhado. Essas placas são facilmente removidas à raspagem e a mucosa abaixo delas pode se apresentar normal ou eritematosa. Pode acometer qualquer área da cavidade bucal, sendo seus sítios de predileção a língua, mucosa jugal e palato. Normalmente são assintomáticas.

1.2 Candidose eritematosa: mancha plana de cor vermelha. Essa forma é mais comum no palato e na face dorsal da língua, causando a despilação da mesma.

1.3 Candidose multifocal crônica: se caracteriza pela presença de duas ou mais lesões de candidose eritematosa.

1.4 Quelite angular: é o nome dado à candidose eritematosa quando ela está localizada em região de comissura labial, clinicamente se apresenta como lesão ulcerada ou fissurada, uni ou bilateral. Frequentemente está associada a uma coinfeção pelo *Staphylococcus aureus*. É mais comum em pacientes idosos por conta de estes apresentarem uma diminuição na dimensão vertical de oclusão (DVO), o que provoca sulcos mais pronunciados no ângulo da boca favorecendo o acúmulo de saliva na região.

1.5 Estomatite protética: associada ao uso de prótese total e clinicamente se apresenta como áreas eritematosas. A causa dessa lesão ainda é controversa, ainda não se tem certeza se a condição é causada por invasão tecidual ou apenas uma reação do tecido pela presença de inúmeros microrganismos na superfície da prótese.

1.6 Candidose hiperplásica: a manifestação hiperplásica da candidose é o tipo menos comum e apresenta lesões brancas que não são removíveis à raspagem devido à hiperqueratose. Estão normalmente localizadas na região anterior da mucosa jugal e não podem ser diferenciadas de uma lesão leucoplásica.

1.7 Diagnóstico da candidíase: é realizado primeiramente pelo profissional por meio do exame clínico e com o uso do exame complementar de citologia esfoliativa.

- **Citologia esfoliativa:** amostra da lesão obtida por raspagens de células superficiais de uma lesão com o uso de swabs orais (bastões em forma de cotonete com a extremidade de uma escova). Tem como vantagem ser um método simples e feito sem a necessidade de anestesia, de rápida execução e barato. Suas limitações estão no fato de só servir para diagnóstico de lesões superficiais e não servir para diagnóstico de lesões malignas.

- **Método direto:** realizado no microscópio onde é possível se observar a formação de pseudo-hifas e blastoconídeos, tem como vantagens o baixo custo, rápido, sensível, eficaz e reprodutível, porém, como desvantagem apresenta o fato de que as amostras não podem ser armazenadas, realizado através do cultivo de amostras em meios de cultura ricos para o crescimento de *Candida albicans*.

- **Método indireto:** realizado por meio de colorações específicas. Para isso a amostra colhida do paciente deve passar por algumas etapas até a coloração e visualização em microscópio.

- **Método de Grocott:** coloração popular na histologia, sendo indicado para a detecção de fungos, por colorir carboidratos, desta forma a coloração garante uma cor marrom à parede celular dos fungos que é composta de polissacarídeos.

- **Método PAS:** método de coloração pelo ácido periódico de Schiff. É amplamente usado para se identificar glicogênio (carboidratos) nos tecidos. A reação do ácido periódico oxida de forma seletiva os resíduos de glicose, produzindo aldeídos que reagem com o reagente de Schiff e produz uma cor púrpura-magenta. O método é principalmente utilizado para coloração de estruturas contendo uma alta proporção de carboidratos, de modo que no fungo estes estão presentes em abundância na parede celular, e a parede deste ganha coloração avermelhada e o núcleo fica em tons de azul. A citologia esfoliativa com posterior coloração PAS é um meio rápido e eficiente para o diagnóstico dessas lesões.

1.8 Tratamento: administração de antifúngicos, por meio de suspensão oral, pastilha ou gel. Em casos nos quais ocorra a recidiva da lesão pode se fazer necessário que o cirurgião dentista investigue outros fatores que possam predispor o paciente ao surgimento de novas lesões, por exemplo, a imunossupressão.

2. Paracoccidioidomicose oral

A paracoccidioidomicose é uma doença fúngica, pulmonar causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* e de maior prevalência na América Central e do Sul. O fungo tem dupla membrana e dela brotam esporos, com célula em aspecto de "roda de leme". A doença é considerada como uma infecção fúngica profunda, que envolve primeiramente os pulmões por causa da inalação do agente infeccioso, podendo se estender para outros sítios. Apresenta caráter endêmico entre as populações da zona rural, acomete em sua maioria trabalhadores rurais do sexo masculino, entre 30-60 anos. Alguma explicação para o acometimento predominante de indivíduos do sexo masculino se dá porque os hormônios femininos como o estriol tem efeito protetor, inibindo a transformação das hifas para a forma de levedura, interrompendo com isso o ciclo do fungo.

A porta de entrada da doença é pela inalação dos propágulos (partículas reprodutoras) do fungo. Na maioria dos casos a inalação ocorre durante a infância. Ao atingir as vias aéreas ocorre a formação de um complexo primário, que pode levar à disseminação do fungo por via linfática e hematogênica para outros órgãos. Isso depende da quantidade inalada e do sistema de defesa do indivíduo. Em pessoas com sistema imunológico satisfatório o desenvolvimento da infecção é contido, ocorrendo a resolução do processo, ou então, a partir desse momento o indivíduo pode desenvolver a forma crônica (tipo adulto) e forma aguda ou subaguda (tipo juvenil).

2.1 Forma crônica

A forma crônica é a mais frequente, o fungo permanece no organismo em meio a lesões fibróticas em estado latente, porém viável, a evolução da doença ocorre normalmente entre 30 e 50 anos, os pacientes apresentam história prolongada de meses ou até mesmo anos de tosse com ou sem expectoração, fraqueza,

emagrecimento, febre, dispneia, infiltrado retículo nodular (geralmente nos dois terços superiores dos pulmões). Quando a doença atinge sítios extrapulmonares é considerada como forma multifocal. Quando o paciente apresenta lesões orais essas causam dor e dificuldade à mastigação ou deglutição e têm aspecto ulcerado com base granulomatosa, denominadas estomatite moriforme, podendo ser evidenciado o fungo ao exame microscópico. Outra característica possível de ser observada pelo cirurgião-dentista é o lábio que pode apresentar um aspecto edemaciado, endurecido, com muita fibrose.

2.2 Forma aguda/subaguda

É a forma clínica que acomete principalmente crianças a partir dos 4 anos até adultos na faixa dos 30 anos sem predileção por sexo, é a forma menos frequente, sendo que as manifestações clínicas se apresentam semanas ou meses após a infecção, os sintomas apresentados podem mimetizar uma gripe comum, e o comprometimento pulmonar é raro. Na cavidade bucal podemos observar em alguns casos lesões com aspecto de estomatite, apresentando um pontilhado fino e hemorrágico.



Refleta

O profissional deve se lembrar sempre antes de solicitar um exame complementar:

Qual é o padrão de normalidade? O que significa cada alteração? Na paracoccidiodomicose são observadas alterações como: leucocitose, anemia, eosinofilia, hipergamaglobulinemia, alterações do perfil hepático e altos títulos de anticorpos específicos.

a) Características orais: a cavidade oral é acometida de forma secundária, sendo as regiões mais acometidas o palato e a gengiva. Clinicamente as lesões se mostram com aspectos ulcerados e superfície granular (múltiplos pontos hemorrágicos) sendo conhecido como **aspecto moriforme** (por lembrar o aspecto de frutas vermelhas). As lesões costumam ser multifocais e apresentam sintomatologia dolorosa. Infecções primárias em cavidade oral são bastante incomuns.

b) Diagnóstico: o diagnóstico é realizado através de radiografia simples do tórax que apresenta infiltrado retículo, nodular difuso, mais evidente nos lobos superiores.

O exame histopatológico de lesões orais provenientes de infecções fúngicas profundas é inespecífico, apresentando predominantemente infiltrado mononuclear, na paracoccidiodomicose. O epitélio normalmente apresenta-se

hiperplásico e "parece" tentar invadir o tecido conjuntivo adjacente, condição que deve ser bem avaliada, uma vez que o carcinoma de células escamosas pode apresentar características semelhantes. A diferenciação deve ser feita a partir da identificação do microrganismo. Para isso são utilizados corantes específicos como o Grocott e o PAS. O fungo apresenta o aspecto de "**roda de leme**" e "**orelha de Mickey**", sendo, aspectos característicos da levedura devido aos brotamentos dos microrganismos.

c) Tratamento: o tratamento de escolha é realizado com antifúngicos como itraconazol, fluconazol, cetoconazol e anfotericina B (mais utilizada em ambiente hospitalar, devido a sua alta toxicidade). O prognóstico é geralmente favorável, pois a doença está associada à alta morbidade, porém baixa mortalidade, com exceção nas formas aguda e subaguda disseminada, podendo apresentar complicações e sequelas.



Refleta

Os exames sorológicos podem ser solicitados quando?

Para identificação de anticorpos, auxiliando no diagnóstico e para avaliar a resposta ao tratamento e as recaídas da doença.

3. Histoplasmose

A histoplasmose é uma doença de origem fúngica, profunda, causada pela inalação de esporos do microrganismo *Histoplasma Capsulatum* (*H. Capsulatum*), um fungo dimórfico. Os esporos crescem em solos com alto teor de nitrogênio associado à presença de fezes de pássaros e morcegos, de modo que pessoas que vivem em zonas rurais e profissionais que trabalham com terra apresentam maior risco de contaminação. A principal forma de dispersão do fungo é o vento. Quando os esporos desses fungos microscópicos são inalados, a infecção na maioria das vezes é subclínica, nem todos os indivíduos que inspiram os esporos desenvolvem a doença. Após a inalação do fungo, a infecção primária ocorre no pulmão, com o crescimento de leveduras nos alvéolos pulmonares e interstício. A partir dos pulmões, o fungo pode, por via hematogênica, disseminar-se para outros órgãos. Ocorre com isso a formação de granulomas que caseificam (semelhante a aspecto de queijo, necrose), sofrem encapsulamento fibroso e, posteriormente, calcificam. A intensidade de exposição ao fungo é um dos fatores que determinará se a infecção apresentará sintomas clínicos. O curso da doença é influenciado pelo sistema imunológico do paciente e pela quantidade de fungos. A infecção pode ser:

3.1 Aguda ou a curto prazo: tipo mais frequente, com sintomatologia leve e ausência de complicações. Geralmente os sintomas podem ser: fadiga, febre e tosse não produtiva, essa forma é mais comum em pacientes jovens, que apresentam um bom sistema imunológico.

3.2 Crônica ou a longo prazo: menos frequente, acomete principalmente pacientes imunocomprometidos e idosos, podendo ser um risco à vida.

3.3 Disseminada: tipo mais importante para o cirurgião-dentista, pois, a cavidade oral pode ser acometida por meio de infecção secundária (o pulmão geralmente é o local da infecção inicial). As lesões em cavidade bucal são caracterizadas por ulcerações unitárias e de bordas endurecidas que acometem mais frequentemente a mucosa jugal, palato duro e língua, com sintomatologia dolorosa e lesões com longo tempo de evolução.



Assimile

Diagnóstico diferencial para lesões bucais de histoplasmose devem ser com base em outras doenças infecciosas, como tuberculose e sífilis e com lesões malignas, como o carcinoma de células escamosas.

3.4 Diagnóstico: laboratorial, feito por meio do material de biópsia corado pelo método da hematoxilina-eosina, observam-se células leveduriformes pequenas, redondas, intracitoplasmáticas e que apresentam halo claro ao redor, imitando cápsula. A investigação da presença do fungo em exame microscópico é importante para o diagnóstico final.

3.5 Histologicamente: é caracterizada por granulomas, formados principalmente por macrófagos e células gigantes multinucleadas. A identificação do fungo é feita pela coloração PAS ou de Grocott.



Exemplificando

Um grande problema encontrado no tratamento das doenças fúngicas é que a posologia correta da medicação deve ser respeitada, algumas vezes o tratamento pode ser superior a 14 dias. E além de medicamentos antifúngicos, o paciente deve seguir orientações quanto à higiene oral, alimentação e hidratação, evitando assim recidivas das lesões.

3.6 Tratamento: nos casos mais leves é paliativo, uma vez que esse tipo de apresentação da doença tende a ser autolimitante. Nos casos crônicos e principalmente nos disseminados, ocorre a necessidade de tratamentos com o uso de antifúngicos, sendo a anfotericina B intravenosa ou administração de itraconazol por longos períodos, os tratamentos mais indicados.

Quando tratada precocemente e de forma adequada o prognóstico é bom, alguns casos podem apresentar infecção recidivante, necessitando de tratamento a longo prazo com medicamentos antifúngicos.



Pesquise mais

MIOTTO, N. M. L. et al. **Métodos laboratoriais de identificação do fungo *Candida sp.*** v. 9, p. 27-33. Disponível em: <<http://www.upf.br/seer/index.php/rfo/article/viewFile/1652/1096>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

FREITAS, A. F. **Condições clínicas orais de pacientes com histoplasmose disseminada e AIDS em hospital de referência de fortaleza.** p. 28-31. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/989>>. Acesso em: 5 maio 2016.

Sem medo de errar

Sobre a paciente M. A. M. para realizar o diagnóstico final devemos:

- Complementar a anamnese e exame clínico.
- Solicitar o exame complementar de citologia esfoliativa.

Foi realizado o exame direto do material citológico colhido, preparou-se uma lâmina que ao ser observada no microscópio, mostrou a presença de formação de pseudo-hifas e blastoconídeos. Apesar de tanto o dentista como o patologista já saberem o diagnóstico com a imagem vista ao microscópio o cirurgião-dentista realizou uma nova coleta, pois o método direto tem como desvantagem não poder armazenar as amostras. Por isso a segunda amostra foi enviada para o exame indireto, assim pode se guardar um arquivo do paciente. No exame indireto se visualizou presença de hiperplasia epitelial, hiperparaceratose, microabscessos e infiltrado inflamatório crônico, a lâmina foi corada pelo método PAS para a identificação do fungo.

Diante dos dados da anamnese e das características clínicas, qual é a hipótese diagnóstica pensada? Qual exame complementar se deve solicitar para o correto diagnóstico da doença? E qual é o tratamento adequado para a paciente?

Com base nas informações coletadas durante a anamnese, exame clínico, exame direto e indireto foi possível se chegar ao diagnóstico final de candidíase eritematosa associada ao uso de prótese. Para o diagnóstico da lesão não se faz necessária a realização do exame complementar de biópsia.

Com base no diagnóstico o tratamento indicado para a paciente foi:

- Nistatina bochecho 4 vezes ao dia por 7 dias.
- Higienização da prótese.
- Dormir sem a prótese.
- Retorno em 7 dias para reavaliação.

Avançando na prática

Um dia na clínica de estomatologia do serviço público

Descrição da situação-problema

Durante um dia de atendimento no serviço público de saúde compareceram vários pacientes buscando atendimento, entre eles dois pacientes apresentavam lesões bucais e despertaram um grande interesse dos profissionais presentes. O paciente T. H. F., sexo masculino, 67 anos de idade, compareceu à clínica com queixa de lesões em região de comissura labial, apresentando desconforto com leve ardência. Com um ano de duração. A paciente F. N. B., de 52 anos de idade, sexo feminino, apresentando lesão em palato com 4 mm de diâmetro, ulcerada e que, no exame clínico, apresentava múltiplos pontos hemorrágicos. A paciente sentia muita dor na região e relatava perda de peso nos últimos 5 anos e falta de ar com tosse carregada.

Com base nessas informações, quais exames complementares devem ser solicitados e quais hipóteses diagnósticas?



Lembre-se

As infecções fúngicas podem ser superficiais ou profundas e dependendo da hipótese diagnóstica estabelecida pela anamnese e exame clínico devemos solicitar o exame complementar adequado.

Resolução da situação-problema

A hipótese diagnóstica do paciente T. H. F é de queilite angular e este não apresenta a necessidade de nenhum exame complementar para o diagnóstico, sendo que o cirurgião-dentista poderia realizar uma citologia esfoliativa ou

biópsia para confirmar o diagnóstico. O tratamento desse paciente consiste em primeiramente devolver a DVO do mesmo, por meio de reabilitação (o cirurgião-dentista, através de próteses dentárias devolve a dimensão vertical de oclusão ideal – DVO) e tratamento com antifúngico na forma de gel, por ser mais fácil de aplicar na região ou por via oral. Não adianta apenas o tratamento antifúngico se não for feita a reabilitação, porque os sulcos labiais continuarão pronunciados e o paciente continuará a apresentar retenção de saliva na região de comissura, o que favorece a multiplicação do fungo. A hipótese diagnóstica no segundo caso do paciente F. N. B. é de Paracoccidiodomicose oral e para o diagnóstico o dentista deve realizar a biópsia da região. Como diagnóstico diferencial o profissional não pode deixar de pensar em outras infecções fúngicas que causam ulceração como a tuberculose e histoplasmose. O paciente deve ser encaminhado para o clínico geral com o laudo, pois, apesar de o tratamento ser com antifúngico, normalmente o sítio primário da doença é o pulmão sendo necessário o acompanhamento pela equipe médica.



Faça você mesmo

Faça uma tabela listando as principais características orais das doenças estudadas, relacionando com as características da doença (idade, gênero, sintomas) e os exames a serem solicitados.

Faça valer a pena

1. A identificação dos fungos é feita basicamente pela sua morfologia macro e microscópica.

Sendo assim, qual é a unidade estrutural dos fungos observadas em microscópio?

- a) Leveduras.
- b) Hifas e blastoconídeos.
- c) Blastoconídeos e micélio.
- d) Hifas e micélio.
- e) Blastoconídeos e leveduras.

2. Candidose ou candidíase é uma infecção fúngica oportunista envolvendo as espécies do gênero *Candida*. Sobre o fungo que ocasiona essa patologia é correto afirmar:

- a) É um fungo que sempre se apresenta na forma de levedura alongada em temperatura ambiente.
- b) A forma levedura é a forma invasiva do fungo.
- c) É um fungo dimórfico.
- d) A forma esférica é denominada hifa.
- e) Entra em contato com o organismo através de esporos aéreos.

3. A candidíase é uma infecção oportunista sendo alguns dos seus tipos clínicos:

- a) Agudo e crônico.
- b) Pseudomembranosa, eritematosa e queilite angular.
- c) Juvenil e adulto.
- d) Pseudomembranosa e infiltrativa crônica.
- e) Eritematosa, multifocal crônica e disseminada.

Seção 3.3

Exames complementares nas doenças virais

Diálogo aberto

Caro aluno! Dando andamento aos nossos estudos, nas seções anteriores, estudamos os exames anatomopatológicos, a sua correta indicação e a interpretação destes, assim como os exames complementares nas doenças fúngicas. Vamos então retomar a rotina da clínica que recebe diversos pacientes diariamente e estudar um pouco das doenças virais com acometimento oral.

Na clínica especializada em estomatologia e patologia bucal, compareceu um paciente M. J. S., gênero masculino, leucoderma, 41 anos, HIV+ em tratamento há 8 anos, procurou atendimento odontológico, em razão do surgimento de lesões de aspecto condilomatoso, indolores, em dorso e ponta de língua. Referiu história sexual de múltiplos parceiros e eventual de sexo oral.

Ao exame evidenciou-se lesões condilomatosas difusas acometendo dorso, ventre, bordo e ponta da língua, mucosas jugal e gengival, além do assoalho da boca.

Diante dos dados da anamnese e das características clínicas, qual é a possível hipótese diagnóstica? Qual exame complementar se deve solicitar para o correto diagnóstico da doença? E qual é o tratamento adequado para o paciente?

Com a leitura desta seção do livro didático, você estará pronto para responder a essas perguntas e preparado para enfrentar situações semelhantes na prática clínica, portanto, aplique-se ao estudo de todo o conteúdo. Bons estudos!

Não pode faltar

Quando falamos de vírus que podem se manifestar na região bucomaxilofacial temos como o mais comum, o *Papillomaviridae* humano. Os Papilomavírus humano são pertencentes à família Papoviridae do gênero Papillomavírus, o HPV é a abreviatura utilizada para identificar o Papilomavírus Humano, causador do condiloma acuminado (do grego *Kondilus* = tumor redondo, e do latim

acuminare = tornar pontudo). Esses vírus são comumente encontrados na região cervical uterina com suspeitas de que eles podem estar relacionados em algumas lesões orais pré-malignas e malignas.

O HPV é um DNA vírus, transmissível sexualmente, sendo frequente na região anogenital e mais raro na mucosa oral. A sua implantação oral pode ser por autoinoculação ou pelo contato orosssexual. As manifestações orais associadas ao HPV são os papilomas, o condiloma acuminado, a verruga vulgar, a hiperplasia epitelial focal, algumas leucoplasias, o líquen plano e o carcinoma.

O diagnóstico é dado pelo exame clínico da lesão, confirmado por biópsia e pela identificação do tipo do HPV que é feita pelas técnicas de biologia molecular (captura híbrida e PCR).

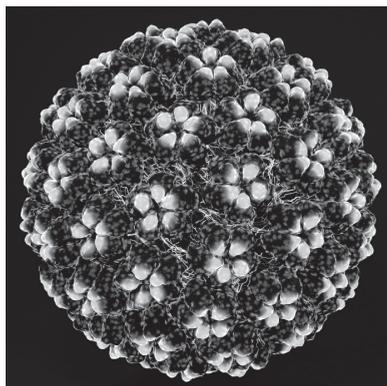
O tratamento depende da lesão, e por isso, pode ser clínico e/ou cirúrgico, obtendo assim a cura clínica, pois o vírus permanecerá no epitélio da mucosa mesmo após o tratamento. Para prevenção dessa doença sexualmente transmissível, o HPV, deve-se fazer uso de preservativo (camisinha) nas relações sexuais, inclusive as orais e procurar realizar exames médico-odontológicos, periodicamente, a cada 6 meses.



Assimile

As manifestações orais associadas ao HPV são os papilomas, o condiloma acuminado, a verruga vulgar, a hiperplasia epitelial focal, algumas leucoplasias, o líquen plano e o carcinoma. O diagnóstico é dado pelo exame clínico da lesão, confirmado por biópsia e pela identificação do tipo do HPV que é feita pelas técnicas de biologia molecular (captura híbrida e PCR).

Figura 3.1 | *Papilomavírus humano*



Fonte: <<http://www.istockphoto.com/br/foto/papillomavirus-humanos-gm505982077-44824146?st=363e098>>. Acesso em: 23 jun. 2016.

1. ELISA e Western Blotting

Alguns exames laboratoriais não são muito utilizados na rotina odontológica, porém, com certeza, em algumas situações, são de extrema importância para o diagnóstico final. É o caso do ELISA, este exame ficou assim conhecido devido a sua sigla, oriunda do termo em inglês *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ou seja, ensaio de imunoabsorção enzimática. É um teste que permite a detecção de anticorpos específicos. Os anticorpos são proteínas que o sistema imunológico produz em resposta à presença de substâncias estranhas, as quais são chamadas de antígenos; os vírus, são bons exemplos de antígenos. Baseado na interação antígeno-anticorpo, o ELISA vem sendo utilizado no diagnóstico de várias doenças que induzem a produção de imunoglobulinas (ocorre como consequência da reação antígeno-anticorpo e que é biologicamente efetiva para a defesa do organismo), em especial para o vírus HIV. No laboratório de análises, se usa uma placa inerte contendo poços nos quais serão distribuídos os antígenos de interesse, que após uma sequência de passagens formará um complexo, contendo um anticorpo e uma enzima que se acopla a ele, resultando assim, num produto colorido, que é lido por um equipamento específico, o espectrofotômetro. Essa leitura permite definir a positividade ou não do exame. No caso do HPV, devido ao fato da maioria dos pacientes serem assintomáticos, o exame laboratorial de escolha é o ELISA, que caso seja positivo deve-se repetir a análise e na persistência da positividade faz-se necessário um exame confirmatório como o Western Blotting (WB) e o PCR em tempo real. O WB é uma técnica que permite a identificação, quantificação e detecção de proteínas, as quais são separadas por eletroforese em gel e transferidas para uma membrana adsorvente, as fases seguintes da técnica incluem o bloqueio de ligações inespecíficas (com leite ou albumina), adição de anticorpo específico e a detecção da reação (por filmes de raios-X ou câmeras especiais que obtêm imagem digitalizada).

2. Exame histopatológico (Biópsia) no HPV

Nesse exame, o material é preparado para a observação dos tecidos em microscópio, onde é feita uma análise da distribuição e arranjo das células na pele. O método não identifica o HPV, ele apenas observa as alterações patológicas características da infecção pelo vírus, como hiperplasia (acantose, que é a hipertrofia ou espessamento da camada espinosa da epiderme), coilocitose (aumento do núcleo celular e da relação núcleo/citoplasma, com irregularidade do contorno nuclear, aumento da coloração do núcleo e halo claro em torno do núcleo), disqueratose (ceratinização de células profundas do epitélio), paraceratose (ceratinização anormal do epitélio escamoso com persistência dos núcleos celulares nas células superficiais), atipias nucleares.

O exame histopatológico com pigmentos especiais é o único que pode utilizar tecidos formalizados, tendo como desvantagem uma baixa sensibilidade e a incapacidade de detectar as outras variedades infectantes.

3. Imuno-histoquímica no HPV

Essa técnica pode detectar o revestimento proteico das partículas virais do HPV, observado na microscopia óptica, em material incluído em parafina ou em preparados citológicos, utilizando anticorpos policlonais contra antígenos específicos aos vários tipos de HPV. Os laboratórios que realizam o exame escolherão os anticorpos mais indicados para cada caso e estes serão explicitados no laudo final.

Apesar de ser um método relativamente simples, a imuno-histoquímica tem certas particularidades e seu resultado é influenciado por diversos fatores, começando pela fixação do espécime, passando pela escolha dos anticorpos a serem analisados em cada caso e pelas reações propriamente ditas, chegando até a interpretação das lâminas; ou seja, o grau de utilidade e contribuição da imuno-histoquímica para resolução de problemas em patologia é diretamente proporcional à experiência das mãos que realizam as reações e dos olhos que interpretam os resultados.

4. Reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, no HPV

A biologia molecular atualmente está consagrada na pesquisa do DNA de HPV e entre as técnicas disponíveis, a PCR em tempo real, destaca-se por apresentar sensibilidade e valor preditivo negativo elevados. O método detecta individualmente os tipos 16 e 18, além de informar, de modo agrupado, a presença de outros 12 tipos de HPV de alto risco oncogênico, também.

Os HPV de alto risco estão associados com a maioria dos casos de câncer de colo do útero e aumentam o risco de progressão de lesões pré-malignas. De maior importância são os tipos 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer de colo uterino.

A PCR em tempo real para HPV identifica individualmente os tipos 16 e 18 e, em conjunto, os seguintes tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68. Além disso, possui controles internos individuais para cada amostra a fim de eliminar resultados falso-negativos e apresenta valor preditivo negativo superior a 99% e sensibilidade superior a 90% para amostras de colo uterino.

Essa técnica fornece resultados de modo qualitativo, ou seja, a carga viral reflete a quantidade de células presentes na amostra, e depende das condições de coleta, logo não se relaciona de modo preciso com a intensidade da infecção pelo HPV. Pode também haver influência pela reinfeção por novos tipos virais e

pelo grau de integração no genoma do hospedeiro. Dessa forma, a quantificação da carga viral não pode ser considerada um meio eficaz de controle de tratamento ou prognóstico.

As células tumorais infectadas pelo HPV podem apresentar estratégias para escapar da resposta imunológica, resultando na persistência da infecção viral e na transformação celular maligna.



Refleta

Como a carga viral pode variar em função das condições da coleta? Será que a baixa virulência obtida por meio de uma coleta não pode trazer um resultado falso? Reflita sobre isso e discuta com os colegas de classe e com o seu professor.

5. HPV oral

Em 1983 foram observadas alterações citopáticas de HPV (coilocitos) em lesões orais, idênticas às encontradas nos carcinomas da cérvix uterina, e desde então, vários estudos têm abordado a possível presença do vírus na mucosa oral.

O diagnóstico pode ser clínico, citológico, por meio de biópsia ou por biologia molecular no qual o PCR é o mais sensível e específico, comparado aos outros métodos de biologia molecular. O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico, porém qualquer que seja o método adotado tem como objetivo a cura clínica, pois não há tratamento eficaz para a erradicação definitiva do vírus.

Pode-se considerar o epitélio que reveste a cavidade oral muito parecido com o epitélio que reveste a região da ectocérvix. Como o HPV é epiteliotrópico, podemos concluir que o mesmo vírus que contamina a cavidade oral, também pode contaminar a cérvix uterina. O epitélio que reveste a mucosa oral é o epitélio estratificado pavimentoso, queratinizado ou não, dependendo da região.

O HPV está associado a uma variedade rara de lesões orais e tem contribuído para o aumento das suspeitas de que essas podem estar relacionados com algumas lesões orais pré-malignas e malignas. A associação entre o câncer e a infecção pelo HPV no epitélio do trato genital já é bem conhecida, porém na mucosa oral ainda é controversa.

Os processos de transmissão do HPV na mucosa oral ainda não estão claros, porém há quem admita que o mesmo possa ocorrer durante o parto vaginal, pela autoinoculação e devido à prática de sexo oral.

Na região anogenital, os tipos de HPVs mais frequentes são 6/11 e 16/18, os quais foram também observados na região da mucosa oral, significando uma possível

transmissão orogenital, o que coloca esse vírus como um importante cofator no desenvolvimento do câncer oral, assim como é considerado no colo uterino.

Os fatores mais comuns no câncer oral estão associados ao fumo, álcool, deficiências nutricionais, sífilis, má higiene, sol e traumatismos. O HPV pode ter um envolvimento no câncer bucal, devido às alterações celulares encontradas nesse tipo de câncer serem as mesmas encontradas no câncer cervical, tanto nas lesões pré-malignas como nas malignas. As primeiras alterações encontradas foram as alterações citopáticas de HPV, os coilócitos (são células atípicas com uma cavitação ou uma auréola perinuclear no citoplasma que indica alterações citológicas específicas da infecção pelo HPV), comumente encontrados nas lesões da cérvix uterina e que apareceram em cânceres orais, sendo o HPV 16 o tipo mais frequente quando associados aos carcinomas orais.



Exemplificando

O HPV é um DNA vírus cuja transmissão ocorre sexualmente, sendo frequente na região anogenital e mais raro na mucosa oral. A sua implantação na mucosa oral pode ocorrer por autoinoculação ou mais frequentemente pelo contato orossexual.

Sabendo que as células neoplásicas se desenvolvem mais facilmente na camada basal do epitélio escamoso, observou-se que de 77 tipos de HPVs, 41 deles têm um predomínio pelas mucosas, os HPVs 6 e 11 são encontrados em doenças benignas e os HPVs 16 e 18 são vírus de alto risco por estarem ligados em 30% com neoplasias malignas humanas. Alguns estudos mostram uma taxa elevada na prática de sexo oral, porém 73% dos casos o resultado para HPV foram negativos. Em 1992, alguns trabalhos apontaram para a possibilidade de a saliva ter um papel importante na proteção contra a infecção pelo HPV, devido a seus agentes antimicrobianos como as lisozimas, lactoferrina, IgA e citocinas.

As lesões do HPV podem se apresentar em qualquer localização, únicas ou múltiplas de diversos aspectos: couve-flor, exofíticas, sésseis ou pediculadas, e serão denominadas como papiloma escamoso, condiloma acuminado ou verrugas.

As manifestações mais comuns encontradas na mucosa oral são: verruga, papiloma escamoso e condiloma acuminado, causados principalmente pelo HPV 16 quando associados a carcinomas orais.

A **verruga vulgar** é uma hiperplasia focal do epitélio escamoso estratificado, benigna e induzida pelo vírus, é contagiosa e espalha-se com facilidade, comumente encontrada na pele e não na mucosa bucal, mas quando encontrada na boca quase sempre é branca.

O **papiloma escamoso** é mais prevalente em jovens, e se caracteriza pelo aumento de volume tecidual, por ser pediculado e por ter consistência amolecida, a superfície é irregular com aspecto digitiforme ou de couve-flor e com coloração esbranquiçada ou avermelhada.

O **condiloma acuminado** também é considerado como uma proliferação do epitélio escamoso estratificado, encontrado na genitália, região perianal, boca e laringe. É possível encontrar vários tipos de HPV, porém os de maior frequência são os de alto risco 16 e 18. O condiloma é considerado uma doença sexualmente transmissível (DST). Se diagnosticado em crianças pode ser considerado abuso sexual. A presença concomitante do condiloma nas regiões anal e bucal é muito comum. Clinicamente os condilomas são maiores que os papilomas e geralmente estão aglutinados a outros papilomas. Quando relatados em lesões orais, ocorrem com maior frequência na mucosa labial, palato mole e freio lingual. Bem visível com tamanho médio de 1 a 1,5 cm e em lesões bucais de até três centímetros apresentam-se como uma massa exofítica, séssil, rósea, firme e bem demarcada.



Pesquise mais

Aprofunde os seus conhecimentos sobre o vírus HPV através do material do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia das Doenças do Papilomavírus Humano. Guia do Instituto do HPV, disponível em: <http://www.incthpv.org.br/upl/fckUploads/file/Guia%20do%20HPV%20Julho%202013_2.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2016.

Sem medo de errar

Diante dos dados da anamnese e das características clínicas, qual é a hipótese diagnóstica pensada? Qual exame complementar se deve solicitar para o correto diagnóstico da doença? E qual o tratamento adequado para a paciente?

O paciente em questão afirmou já ser portador de HIV, mas que apesar disso referiu história sexual de múltiplos parceiros e prática eventual de sexo oral. Com esse relato, deve-se pensar que a chance de que ele esteja apresentando mais uma doença sexualmente transmitida existe e que suas queixas fortalecem essa possibilidade ainda mais, que são o surgimento de lesões de aspecto condilomatoso, indolores, em dorso e ponta de língua, confirmadas pelo exame clínico (lesões condilomatosas difusas acometendo dorso, ventre, bordo e ponta da língua, mucosas jugal e gengival, além do assoalho da boca). O exame de escolha é a biópsia excisional dessas lesões, a qual auxiliará no tratamento mais

adequado. Além desse exame como método complementar existe o ELISA, o Western Blotting e o exame PCR em tempo real. O PCR pode auxiliar no fato de que existe o risco dessas lesões se transformarem em câncer oral e esse exame avaliará qual o tipo de Papilomavírus está acometendo o paciente. Em caso de risco, esse paciente deve ser encaminhado para os serviços competentes com respeito à diagnóstico e tratamento do câncer oral.



Atenção

A avaliação clínica é o que se tem de mais importante para a condução correta de um caso. Lógico que, somente a clínica não basta para se fechar um diagnóstico, porém, da primeira avaliação até que se chegue a um diagnóstico, existe um caminho que precisa ser muito bem conduzido, indicando os exames que melhores elucidações possam fazer do caso. Isso é de extrema importância.

Avançando na prática

HPV

Descrição da situação-problema

Em nossa clínica de estomatologia e patologia bucal, certa vez, nos visitou um senhor, leucoderma, de 43 anos, para ser consultado primeiro para uma revisão e também porque apresentava uma glândula na ponta da língua aumentada, estando muito preocupado, pois como a lesão estava ficando bem pontiaguda, tinha maior risco de mordê-la e achava que a tal lesão deveria ter aparecido por estar rangendo os dentes enquanto dormia. Esse senhor apresentava boas condições dentárias, quase não se notavam sinais de que era um “bruxista”. A princípio, clinicamente, necessitava apenas de uma profilaxia profissional. Mas realmente, a lesão existia e era bastante pronunciada. Quando foi questionado sobre sua vida particular, disse que estava se separando legalmente da esposa, por acordo entre ambos, pois não via mais o mesmo amor de antes na relação do casal e que já estavam vivendo separados fisicamente fazia algum tempo e que desde então, vinha namorando bastante. Após uma conversa com ele, as possibilidades para se pesquisar seu problema e possíveis tratamentos, foi encaminhado para os exames necessários. Diante dos dados clínicos e da lesão apresentada pelo paciente, quais exames são recomendados? Qual é o resultado esperado?



Lembre-se

O condiloma acuminado também é considerado como uma proliferação do epitélio escamoso estratificado, encontrado na genitália, região perianal, boca e laringe. Clinicamente os condilomas são maiores que os papilomas e geralmente estão aglutinados a outros papilomas. Quando relatados em lesões orais, ocorrem com maior frequência na mucosa labial, palato mole e freio lingual. Bem visível com tamanho médio de 1 a 1,5 cm e em lesões bucais de até três centímetros apresentam-se como uma massa exofítica, séssil, rósea, firme e bem demarcada.

Resolução da situação-problema

Diante dos dados clínicos e da lesão apresentada pelo paciente, o ideal seria realizar uma biópsia da lesão e um PCR para diferenciar o tipo de HPV, podendo ser feito um ELISA para identificar o vírus antes de partir para o PCR.

O paciente, apesar de se mostrar receoso em relação à biópsia, por dizer que “era pequena, mas era uma cirurgia”, passou bem por ela e também fez o exame PCR para descartar a possibilidade de câncer oral, o que depende do tipo de papilomavírus relação causador da lesão. Os resultados confirmaram a suspeita, era HPV, porém o vírus causador não era o 16. Foi recomendado controle a cada 6 meses desse problema e assim como as costumeiras duas visitas anuais ao cirurgião-dentista clínico.



Faça você mesmo

Neste momento você acaba de ganhar ou agregar novos conhecimentos, dessa forma elabore uma tabela com os exames que podem ser utilizados para o diagnóstico do HPV e o que encontramos neles. Ressalte as lesões que podem ocorrer na mucosa oral.

Faça valer a pena

1. Uma lesão proveniente da proliferação benigna do epitélio escamoso estratificado, que resulta em uma massa papilar ou verrucosa, presumivelmente, essa lesão é induzida pelo vírus:

- a) *Retroviridae spp.*
- b) *Papilomavírus humano.*
- c) *Paramyxovírus spp.*
- d) *Coxsackie a.*
- e) *Mycobacterium tuberculosis.*

2. Numa biópsia, o material é preparado para a observação do tecido em microscópio, onde é feita uma análise da distribuição e arranjo das células do tecido.

Ao avaliar o tecido oral de um paciente com infecção por HPV, observa-se:

- a) Hiperplasia e coilocitose.
- b) Hipotonia e hipoplasia.
- c) Hipotrofia e discrasia.
- d) Anaplasia.
- e) Discrasia.

3. Em relação ao vírus HPV, assinale a alternativa correta:

- a) O HPV é altamente contaminante, podendo contaminar indivíduo para indivíduo, através da respiração e gotículas de saliva.
- b) O HPV oral só é transmitido para aqueles que não apresentam boa higiene oral.
- c) Desde 1983 foram observadas alterações citopáticas de HPV (coilócitos) em lesões orais, dando ideia da possível presença do vírus na mucosa oral.
- d) O HPV é uma doença sexualmente transmitida e por isso só infecta os órgãos genitais.
- e) O HPV é um vírus de vida curta e por isso, como toda virose, não se trata e sua cura é espontânea e rápida.

Seção 3.4

Exames complementares nas doenças bacterianas

Diálogo aberto

Caro aluno! Nas seções anteriores estudamos os exames anatomopatológicos, a sua correta indicação e a interpretação destes, os exames complementares nas doenças fúngicas e virais, e nesta última seção da unidade, vamos estudar os exames complementares nas doenças bacterianas de acometimento bucal.

Retomando a rotina da clínica de estomatologia e patologia bucal, que recebe diversos pacientes diariamente, atendeu um novo paciente, o Sr. J. P. R., leucoderma, trabalha como motorista e tem 48 anos. Sua queixa é um “inchaço no rosto”. Durante anamnese e exame clínico, foi constatado que havia presença de raízes residuais, dentes cariados e alto índice de placa bacteriana. No exame físico extrabucal, foi observado aumento de volume palpável em tecido mole na hemiface esquerda de consistência mole com flutuações, estendendo-se da região temporal até a cervical e linfadenopatia do mesmo lado (aumento do tamanho dos linfonodos). Constataram-se múltiplas fístulas na pele com drenagem espontânea de secreção purulenta. Com base nos dados apresentados para continuar o atendimento, quais exames complementares são necessários para o diagnóstico do paciente?

A importância dos cuidados para com os pacientes portadores de doenças bacterianas envolve o conhecimento do cirurgião-dentista diante dessas patologias, seu diagnóstico, interpretação de exames complementares e tratamento, visando à colaboração do paciente à assistência odontológica. Dentre as doenças bacterianas que acometem a mucosa oral, vamos estudar a actinomicose e a tuberculose.

Não pode faltar

Algumas infecções bacterianas apresentam manifestações bucais e precisamos conhecê-las, para que o profissional cirurgião-dentista saiba diagnosticá-las e se possível tratá-las.

1. Actinomicose

A actinomicose é uma infecção causada por uma bactéria chamada *Actinomyces israelii*. É uma infecção de longa duração e que provoca feridas ou abscessos em tecidos

moles do corpo. Ela geralmente é encontrada na boca, nariz, garganta, pulmões, estômago ou intestinos, mas apresenta predileção pela região de cabeça e pescoço. A partir da infecção inicial pode acometer outras partes do corpo. A doença apresenta maior incidência em locais de clima tropical.

A bactéria *Actinomyces Israelii* é anaeróbica (organismo que vive e se desenvolve em meio onde há ausência completa ou quase completa de oxigênio molecular; os microrganismos que fazem parte deste grupo, comumente, são os fungos e as bactérias), Gram-positiva de baixa virulência e é o principal microrganismo envolvido com a doença. Essa bactéria normalmente faz parte da microbiota comum, estando presente nas criptas (que são cavidades rasas ou profundas que ocorrem nas tonsilas amigdalianas, na saliva, no periodonto e no biofilme dentário, atuando como um microrganismo saprófita (é a designação dada em biologia ao organismo que se alimenta absorvendo substâncias orgânicas, provenientes de matérias orgânicas em decomposição) e não causa a infecção por conta própria, tendo que se unir com outra bactéria (que entra no organismo através de uma ruptura na pele ou mucosa). As pessoas têm um risco maior de desenvolver actinomicose se:

- O sistema imunológico estiver comprometido por medicamentos ou outra doença.
- Estiver desnutrido.
- Passar por cirurgia odontológica, que pode levar a trauma nos tecidos bucais.

Uma das causas mais comuns de actinomicose é a formação de um abscesso oral. Logo que a infecção se instala ocorre uma reação inflamatória intensa no tecido oral, pelo exame de palpação, pode-se identificar um nódulo duro, embora seja indolor. No entanto, pode resultar em tumefação na face e/ou pescoço e um abscesso de pele doloroso, que aparece primeiro como uma ferida avermelhada no local. Em tecidos moles há edema e dor intensa com frequência. A doença também pode causar espasmos musculares na maxila ou mandíbula, com dificuldade na abertura de boca. Outros sintomas são: febre, perda de peso, drenagem espontânea das feridas na pele, tosse e dor no peito. Caso não receba tratamento adequado, pode infectar qualquer osso circundante, ocasionando uma osteíte com grande destruição óssea, periostite e abscessos de tecidos moles que podem drenar para os seios maxilares ou para a superfície da pele ou mucosa, e nestes casos, uma cirurgia pode ser necessária para remover esse osso infectado.



Refleta

A abordagem ao paciente deve ser treinada com afinco, assim é necessário fazer uma anamnese completa e que elucide os fatos do adoecimento manifestado pelo paciente. Portanto, questione o paciente sobre como foi o início da moléstia que ele apresenta, para saber como se desenrolou até o dia de sua vinda ao consultório, isto é, de muita importância, pois, com base nessas informações, as condutas a serem tomadas terão maior chance de serem acertadas. Por isso, também, é muito importante reforçar as orientações ao paciente, com respeito às suas visitas periódicas ao consultório ou clínica odontológica, pois conhecer o paciente na saúde permite perceber quando o adoecimento acontece ou quando está em vias de acontecer.

O diagnóstico pode ser feito por meio de um estudo de amostras de fluido ou tecido da área afetada. Utilizando um microscópio verifica-se na amostra, as bactérias *Actinomyces*. Essas bactérias aparecem como grânulos amarelados. A demonstração microscópica, no pus ou tecidos, de bacilos Gram-positivos ramificados ou não, sugere o diagnóstico. Ainda a presença de partículas de enxofre (grânulos sulfúricos) na drenagem ou coleções de pus é também indicativo do diagnóstico, podendo ser visível ao microscópio ou macroscopicamente (granulações amareladas). Existem também técnicas de imunofluorescência para as espécies de *Actinomyces*. Para o isolamento do micro-organismo, as amostras devem ser recolhidas, transportadas e cultivadas anaerobicamente.

Os antibióticos são usados como tratamento primário para actinomicose. Altas doses de penicilina geralmente são necessárias para curar a infecção. Em casos alérgicos podem se utilizar outros antibióticos, como tetraciclina, clindamicina ou eritromicina. O tratamento pode demorar até um ano para que o antibiótico usado possa curar completamente a infecção. E qualquer erupção de pele (abscessos) de infecção pode necessitar de drenagem ou ser removida.



Exemplificando

Os pacientes que apresentam má higiene oral, doenças sistêmicas debilitantes, desnutrição, neoplasias, outras infecções e traumas em regiões susceptíveis, costumam apresentar maior predisposição ao desenvolvimento de doenças. Os indivíduos do gênero masculino são mais acometidos pela actinomicose, provavelmente, por apresentarem um maior envolvimento de lesões traumáticas (acidentes em esportes, veículos etc.).

Para prevenir a actinomicose é necessário praticar uma boa higiene oral, programar visitas regulares ao cirurgião-dentista para detectar problemas que poderiam se transformar em uma doença grave. Com o tratamento adequado, actinomicose é altamente curável, na qual recuperação do paciente é total.

2. Tuberculose

É uma doença infecciosa crônica causada principalmente pelo *Mycobacterium tuberculosis*. A infecção, geralmente, é transmitida pela inalação de aerossóis de secreções respiratórias, contendo o bacilo da tuberculose ou de forma direta por meio da inoculação na qual a toxina ou a própria bactéria é introduzida no organismo. Os perdigotos da tuberculose podem ser dispersos por aerossóis produzidos pela turbina, sprays de água e aparelhos de ultrassom por exemplo durante o atendimento odontológico.



Assimile

A importância dos cuidados para com os pacientes portadores de doenças bacterianas envolve o conhecimento do cirurgião-dentista diante dessas patologias, seu diagnóstico, interpretação de exames complementares e tratamento, visando à colaboração do paciente à assistência odontológica. A avaliação do paciente, primeiro passo na assistência odontológica, possibilita ao dentista identificar o paciente com a doença ativa, reconhecer possíveis queixas e sintomas indicativos de tuberculose ou ainda constatar a possibilidade de exposição à doença.

O pulmão é o local habitual da lesão primária e o principal órgão envolvido. As formas extrapulmonares são mais raras, podendo afetar qualquer órgão ou tecido, surgindo com maior frequência em crianças e pessoas imunodeprimidas.

Como sintomas, observa-se comprometimento do estado geral, febre vespertina baixa, sudorese noturna, inapetência, emagrecimento, tosse acompanhada ou não de escarros com sangue, provenientes do pulmão, traqueia e brônquios. As manifestações bucais da tuberculose ocorrem em aproximadamente 3,5% dos casos, aparentemente, têm nas superfícies das mucosas traumatizadas o local de predisposição para o desenvolvimento de lesão, com características de uma úlcera crônica irregular ou de aspecto estrelado, geralmente dolorosa, superficial ou profunda, com bordas endurecidas, tendendo aumentar de tamanho lentamente e que não cicatriza.

Em geral, considera-se que representa uma infecção por micro-organismos presentes no escarro, provenientes das lesões pulmonares, sendo a base da língua o local mais comum. Também podem ocorrer em dorso lingual, palato

mole, assoalho bucal, lábios e mucosa jugal, por serem também locais próximos e por isso, possíveis para a contaminação. As úlceras podem ser do tipo verrucoso, ulcerativo e nodular. Doenças debilitantes como a tuberculose, podem predispor a doença periodontal por diminuírem a resistência tissular a irritantes locais e criar uma tendência para a reabsorção do osso alveolar.

O diagnóstico da tuberculose pulmonar é feito por meio de pesquisa bacteriológica, que é um método seguro, rápido e de baixo custo, sendo grande o seu valor diagnóstico. Este pode ser feito de duas maneiras:

- Exame direto ou pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), onde se recomenda a coleta de três amostras de secreção das vias aéreas inferiores, em dias subsequentes, pela manhã antes do desjejum.

- Cultura para *Mycobacterium*, que está indicada para casos em que a baciloscopia dê resultado negativo, para casos que não respondem bem ao tratamento e nas formas extrapulmonares.

Em contrapartida o diagnóstico das lesões orais pode se concretizar por meio de exame de biópsia. O exame histopatológico exhibe granulomas de área central necrótica e rodeado de linfócitos e tecido fibroso. Algumas lesões podem exhibir calcificações distróficas.

A avaliação do paciente, primeiro passo na assistência odontológica, possibilita ao dentista identificar o paciente com a doença ativa, reconhecer possíveis queixas e sintomas indicativos de tuberculose ou ainda constatar a possibilidade de exposição à doença. Em caso de doença ativa, o paciente deve receber somente cuidados para urgências odontológicas, respeitando-se, com rigor, as normas de biossegurança e o uso dos equipamentos de proteção individual. Se o paciente finalizou o tratamento, o médico deve ser consultado a respeito da infectividade, o que pode ser demonstrada através dos resultados de baciloscopia e exame radiológico. Em caso de alta por cura, o paciente pode ser tratado normalmente.

O tratamento apropriado da tuberculose é estabelecido pelo médico pneumologista segundo a situação do caso (caso novo, recidiva, tuberculose meningoencefálica, casos de falência de tratamentos anteriores) e pode incluir até quatro antibióticos, sendo os mais utilizados etambutol, isoniazida, rifampicina e estreptomicina que pode ser substituída por outro mais adequado ao quadro clínico, num esquema que foi reformulado recentemente pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, do Departamento de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde. O estresse emocional, a desnutrição, o vício em drogas, o alcoolismo e a imunossupressão, aumentam o risco de recorrência da doença.

3. Exames histopatológicos

Trata-se do estudo dos tecidos do organismo ao microscópio. Com este exame é possível avaliar mais seguramente a natureza de uma lesão, confirmando ou afastando uma ou mais hipóteses diagnósticas. Esses exames podem ser:

- Citologia esfoliativa: consiste no exame microscópico do material raspado da superfície de uma lesão de mucosa ou pele. É um procedimento simples, não invasivo, em que não há a necessidade do uso de anestesia. Tem a vantagem de ser um exame rápido, o que diminui a ansiedade do paciente. Porém apresenta limitações, o que torna sua indicação bastante precisa (essa é aplicada na presença de tecido escamoso ou descamativo), por isso deve ser utilizada como um auxiliar e não como substituto da biópsia.

- Citologia aspirativa ou punção aspirativa com agulha fina (PAAF): é um método utilizado para análise citológica de material obtido por meio da aspiração por agulha fina. Exige preparação para a realização do procedimento e principalmente para a interpretação do material colhido. A coleta do material é realizada em nível ambulatorial, dispensando a internação do paciente, com o mínimo de desconforto e sem a necessidade de anestesia em lesões superficiais. Em lesões profundas pode ser realizada anestesia somente na área onde a agulha será introduzida. A principal indicação é para diferenciar tumores benignos de malignos. A punção pode ser utilizada em praticamente todas as regiões do corpo. Entretanto, tem maior indicação em locais de difícil acesso, nos quais a biópsia convencional provocaria maior dificuldade para realização.

Biópsia: é um procedimento cirúrgico, no qual se coleta uma pequena quantidade de tecido ou células, para exame em laboratório, visando determinar a natureza e o grau da lesão em questão. Pode ser feita para qualquer doença ou lesão suspeita de malignidade ou quando não puder ser diagnosticado por outro método (por imagem, diagnóstico clínico, hematológico etc.). Porém também apresenta contraindicações:

- Saúde sistêmica debilitada.
- Portadores de patologia anterior que leve a um comprometimento do indivíduo (hemofílico).
- Lesão vascular (do tipo hemangioma, se não for fazer a remoção total da lesão).
- Quando o diagnóstico for eminentemente clínico.

Biópsia: incisional e excisional:

As biópsias podem ser do tipo incisional ou excisional, de modo que na biópsia incisional apenas parte da lesão é removida e é indicada em caso de lesões extensas ou de localização de difícil acesso, e também em casos de lesões com suspeita de malignidade. Já na biópsia excisional toda a lesão é removida e é indicada em lesões pequenas, de fácil acesso e sem suspeita de malignidade. A amostra deve ser enviada ao laboratório para exame histopatológico sempre acompanhada de um relatório no qual são discriminados os seguintes dados: data da biópsia, nome, idade e sexo do paciente, nome do operador, local da biópsia, descrição breve dos aspectos clínicos da lesão e hipóteses diagnósticas. Em caso de biópsia óssea deve-se enviar radiografia.

Sequência de biópsia:

- Por ser um ato cirúrgico, deve-se tomar todos os cuidados de uma cirurgia, inclusive procedendo-se a antissepsia do local.
- Infiltração da solução anestésica na periferia da lesão ou usar-se de anestesia regional.
- Incisão do tecido a ser biopsiado (bisturi ou punch).
- Preensão da peça com pinça "dente de rato".
- Corte ou remoção da peça com tesoura ou mesmo bisturi.
- Colocação do tecido removido em vidro com formol 10%.
- Sutura da região quando necessário.
- Relatório do espécime e envio ao laboratório.

Biópsia incisional com uso de punch

O punch é um instrumento cilíndrico oco, de extremidade afiada, biselada, com vários diâmetros, sendo os mais utilizados de 4,5 e 6 mm. A outra extremidade é o cabo que irá auxiliar a pressão e a rotação do instrumento sobre o tecido a ser biopsiado. A peça em forma cilíndrica é liberada seccionando-se com uma tesoura e tracionando-a com o auxílio de uma pinça "dente de rato".

Observação: de modo geral, qualquer que seja o tipo do exame histopatológico, o material removido precisa ser de boa qualidade, não macerados, facilitando o trabalho do patologista.



Pesquise mais

Aprofunde seus conhecimentos sobre as manifestações orais da tuberculose (Capítulo 5 – Infecções bacterianas, p. 195-197) e da actinomicose (Capítulo 5 – Infecções bacterianas, p. 203-204) do livro de NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 972 p.

Saiba mais sobre a tuberculose lendo o Capítulo 68, páginas 412 a 428. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 8. ed., rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf>. Acesso em: 4 jul. 2016.



Faça você mesmo

Uma das melhores formas de gravarmos as informações que recebemos é reescrevendo-as. Que tal agora que você já tem conhecimento de duas doenças de origem bacterianas importantes, fazer um resumo, por escrito, de todo esse conteúdo como forma de estudo e ao mesmo tempo como uma orientação rápida, caso um dia, receba um paciente com queixas próximas dessas apresentadas no texto.

Sem medo de errar

Retomando a situação apresentada na qual o paciente queixou-se de um “inchaço no rosto”, durante a anamnese e exame clínico, foi constatado que havia presença de raízes residuais, dentes com cáries e alto índice de placa bacteriana. No exame físico extrabucal, foi observado aumento de volume palpável em tecido mole na hemiface esquerda de consistência mole com flutuações, estendendo-se da região temporal até a cervical, presença de linfonodos deste mesmo lado. Constataram-se também múltiplas fístulas em pele com drenagem espontânea de secreção purulenta. Com base nos dados apresentados para continuar o atendimento, quais exames complementares são necessários para o diagnóstico do paciente? São necessários para o diagnóstico do paciente uma radiografia panorâmica e uma coleta de secreção purulenta, cultura e antibiograma. Outro exame que poderia ser solicitado é a punção aspirativa da região edemaciada, nos pontos de flutuação, para análise laboratorial e investigação dos agentes

microbianos, porém poderia causar bacteremia e aumentar a infecção. Foi solicitada então uma radiografia panorâmica, para investigar a possibilidade de focos de infecção dos dentes com possível comprometimento pulpar que poderiam ser a causa de abscessos dentoalveolares, fazendo assim diagnóstico diferencial. Como exame complementar, foi realizada uma coleta de secreção purulenta, cultura e antibiograma. Quando o paciente retornou com o exame radiográfico, foi possível notar que o edema facial estava maior, mas não era causado por abscessos dentoalveolares, apesar das cáries vistas no exame clínico, o exame bacterioscópico mostrou a presença de grânulos sulfúricos no líquido purulento e também de organismos Gram-positivo, confirmados posteriormente em cultura. Diante do descrito, foi possível fechar diagnóstico como sendo esse um caso de actinomicose, causada pelo *Actinomyces israelii*. O tratamento usual para esses casos é a drenagem cirúrgica das lesões e uso de altas doses de penicilina, em caso de alergia, pode-se utilizar outros antibióticos, como tetraciclina, clindamicina ou eritromicina. É uma doença que, quando tratada adequadamente, apresenta alto índice de cura, porém pode demorar até um ano para que o antibiótico usado possa curar completamente a infecção.



Atenção

Durante a anamnese, o paciente coloca suas preocupações com respeito ao que vem sentindo, que é o motivo que o trouxe à consulta. Conseguir pontuar esses sintomas e relacioná-los às diversas doenças possíveis ao caso, por vezes pode ser simples, porém em outras situações pode trazer muita dificuldade devido às semelhanças de muitos quadros clínicos. O mais importante a se observar nesse caso apresentado, é a importância do diagnóstico correto; as dúvidas aparecem para todos, mesmo para os profissionais mais experientes, e é para isso que existem os exames complementares que deverão ser sempre utilizados para sanar as dúvidas e também conduzir ao tratamento mais adequado.

Avançando na prática

Detalhes da anamnese no diagnóstico de lesões bucais

Descrição da situação-problema

Numa segunda-feira bastante chuvosa, entrou em uma clínica de estomatologia e patologia bucal um homem com 56 anos, acompanhado de sua esposa, elegante no vestir e também no físico, porém com muita pressa, pedindo ser atendido

com urgência, pois estava num quadro gripal havia muito tempo e que o deixava bastante cansado, tinha tosse e estava expectorando bastante. Explicou que havia vindo à clínica, apesar da chuva, porque não aguentava mais sentir alguns nódulos na parte detrás da língua, tendo aparecido há alguns dias. Disse que por conta da gripe forte, às vezes, apresentava febre e que algumas pessoas haviam comentado que essas lesões em sua língua poderiam ser decorrentes dessa febre. Queixou-se também que não andava se alimentando muito bem, estava sem apetite, mas mesmo mantendo sua higiene oral de costume, as gengivas estavam bastante irritadas, achava também que estava com mau hálito. Durante o exame físico, foi possível notar a perda de peso, os gânglios submandibulares aumentados e no exame intraoral foi fácil perceber as lesões na língua. Considerando tudo o que foi dito pelo paciente e por meio da anamnese, qual a conduta do dentista diante dos dados relatados pelo paciente?



Lembre-se

Na tuberculose, observa-se comprometimento do estado geral, febre vespertina baixa, sudorese noturna, inapetência, emagrecimento, tosse acompanhada ou não de escarros com sangue, provenientes do pulmão, traqueia e brônquios. As manifestações bucais da tuberculose, aparentemente, têm nas superfícies das mucosas traumatizadas o local de predisposição para o desenvolvimento de lesão. Doenças debilitantes como a tuberculose, podem predispor à doença periodontal por diminuírem a resistência tissular a irritantes locais e criar uma tendência para a reabsorção do osso alveolar.

Resolução da situação-problema

Percebe-se que o paciente está apresentando um quadro de imunidade baixa, já que conta estar num quadro gripal há algum tempo, e ainda relata febre e a tosse produtiva. O dentista diante desses dados deve fazer uma biópsia das lesões da língua, que apresentam algumas possibilidades de diagnóstico, uma vez que fazem diagnóstico diferencial com câncer oral e contaminação pelo HPV. Posteriormente o profissional deve encaminhar o paciente ao serviço médico especializado, por suspeitar de tuberculose, e dependendo do resultado do exame médico, se houver tuberculose pulmonar o médico indicará o tratamento adequado e ambos os profissionais devem aguardar o resultado da biópsia das lesões da língua. Nesse caso apresentado, após atendimento médico e confirmação do diagnóstico, o paciente foi internado no isolamento para tratamento da tuberculose e as lesões em língua deverão ter remissão assim que a terapia indicada promova a cura.



Faça você mesmo

Desde que você começou a estudar as doenças infecciosas sistêmicas e que podem ter sintomas de interesse para o cirurgião-dentista, muitas informações precisam ser assimiladas. A proposta aqui é listar as informações mais importantes e que podem definir as condutas num caso de atendimento a um portador de tuberculose.

Faça valer a pena

1. A actinomicose é uma infecção causada por uma bactéria chamada *Actinomyces israelii*. A infecção é de longa duração e provoca ferida ou abscessos em tecidos moles do corpo. Quais das alternativas responde completamente às regiões afetadas pela bactéria?

- Boca, nariz, garganta, pulmões, estômago ou intestinos.
- Boca, nariz, estômago ou intestinos e fígado.
- Boca, nariz, pele e intestinos.
- Garganta, pulmões, estômago ou intestinos e fígado.
- Nariz, pulmões, estômago ou intestinos e fígado.

2. Analise as afirmativas em relação ao quadro da doença actinomicose:

I. A actinomicose é uma infecção causada por uma bactéria chamada *Actinomyces israelii*.

II. A actinomicose é uma infecção causada por um fungo *Actinomyces Israelii*.

III. A *Actinomyces Israelii* é anaeróbica, ou seja, é um microrganismo que vive e se desenvolve em meio onde há ausência completa ou quase completa de oxigênio molecular.

IV. Pode se espalhar na área infectada inicial para outras partes do corpo.

V. É comum em locais de clima tropical.

Está correto o que se afirma em:

- I, II, III e V.
- I, III, IV e V.
- I, II, IV e V.
- III, IV e V.
- II, IV e V.

3. Como sintomas, observa-se comprometimento do estado geral, febre vespertina baixa, sudorese noturna, inapetência, emagrecimento, tosse acompanhada ou não de escarros com sangue, provenientes do pulmão, traqueia e brônquios. Doenças debilitantes como a tuberculose, também podem acometer a cavidade oral e a manutenção da saúde.

Entre as consequências bucais que acontecem nos casos de tuberculose, pode-se encontrar:

- a) Cáries e sensibilidade dentinária.
- b) Alteração no paladar e queixa frequente nesses pacientes.
- c) Periodontite, precisando apenas cuidar melhor de sua higiene oral.
- d) Não apresenta sinal nem sintoma na cavidade oral.
- e) Periodontite, talvez pela debilidade geral, com tendência a reabsorção óssea.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 8. ed., rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2016.

CAPUTO, L. F. G.; GITIRANA, L. B.; MANSO, P. P. A. **Técnicas histológicas**: conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde. Cap. 3, p. 1-100. Disponível em: <http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/img/capitulo_3_vol2.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2016.

CASTRO, T. P. P. G. et al. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrino.**, v. 70, n. 4, p. 546-50, jul./ago. 2004.

CASTRO, T. P. P. G. et al. Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV): conceitos atuais: revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrino.**, São Paulo, v. 70, n. 4, jul./ago. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rboto/v70n4/a17v70n4.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

CASTRO, T. P. P. G.; BUSSOLOTI FILHO, I. Prevalência do papilomavírus humano (HPV) na cavidade oral e na orofaringe. **Rev. Bras. Otorrino.**, São Paulo, v. 72, n. 2, mar./abr. 2006.

FRANCO, M. **PLT patologia**: processos gerais. 5. ed. São Paulo: Atheneu; Valinhos: Anhanguera Educacional, 2010. 331 p.

FREITAS, A. F. **Condições clínicas orais de pacientes com histoplasmose disseminada e AIDS em hospital de referência de fortaleza**. Fortaleza: UFC, 2010. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/989>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2008, cap.15 e 21.

KIGNEL, S. **Estomatologia**: bases do diagnóstico para o clínico geral. 2. ed. São Paulo: Santos, 2015. 482 p.

LEITE, C. A. et al. Detecção do papilomavírus humano em lesões verrucosas orais por meio da técnica de hibridização in situ. **Rev. Gaúcha de Odont.**, Porto Alegre, v. 56, n. 3, p. 237-243, jul./set. 2008.

MARCUCCI, G. (Ed.); CRIVELLO JUNIOR, O. (Coord.). **Estomatologia**. 2. ed. São Paulo: Guanabara Kogan, 2014. 321p.

MINISTÉRIO da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 8. ed., rev. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p.

MIOTTO, N. M. L. et al. Métodos laboratoriais de identificação do fungo *Candida sp.* **Secretariado Executivo em Revista**, Passo Fundo, v. 9, n. 1, p. 27-33, jan./jun. 2004. <<http://www.upf.br/seer/index.php/rfo/article/viewFile/1652/1096>>. Acesso em: 5 jul. 2016.

MURTA, E. F. C. et al. Infecção pelo papilomavírus humano em adolescentes: relação com o método anticoncepcional, gravidez, fumo e achados citológicos. **Rev. Bras. Ginecol Obstet.**, Uberaba, v. 23, n. 4, 2001.

NEVILLE, B. W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 972 p.

OLIVEIRA, M. C. et al. HPV e carcinogênese oral: revisão bibliográfica. **Rev. Bras. Otorrino.**, v. 69, n. 4, p. 553-9, jul./ago. 2003.

PEIXOTO, T. P.; CASTRO P. G. A frequência do papilomavírus humano (HPV) na mucosa oral de mulheres portadoras de HPV genital confirmado pela PCR. **Rev. Bras. Otorrino.**, v. 70, n. 5, p. 553-9, jul./ago. 2002.

PORTO, Celmo Celeno. **PLT Exame clínico**: bases para a prática médica. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; Valinhos: Anhanguera Educacional, 2008. 508 p.

SOARES, C. P. et al. Presença do papilomavírus em lesões malignas de mucosa oral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Araraquara, set./out. 2002.

TINOCO, J. A. et al. Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 50, n. 3, p. 252-6, 2004.

XAVIER, S. D.; BUSSOLOTI FILHO, I.; LANCELLOTTI, C. L. P. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsia de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. **Rev. Bras. Otorrino.**, v. 71, n. 4, p. 510-4, jul./ago. 2005.

Prática laboratorial dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças imunológicas de interesse estomatológico

Convite ao estudo

Caro aluno, seja bem-vindo ao estudo da unidade 4! Na unidade anterior, estudamos os exames complementares importantes no diagnóstico das doenças infecciosas de interesse em estomatologia (fúngicas, virais e bacterianas), iniciando pelo exame anatomopatológico e todo o seu processamento, incluindo as técnicas comuns e especiais de coloração e imuno-histoquímica. Verificamos, também, sua estreita correlação com a técnica adequada da biópsia e suas variantes, bem como de outras técnicas de coleta de material, como o esfregaço em lâmina, a partir de swabs o valor do exame citológico e dos exames sorológicos.

Competência Geral:

Conhecer as características microscópicas, clínicas, epidemiológicas e os princípios de interpretação de exames complementares fundamentais no diagnóstico das doenças infecciosas e imunológicas com manifestações bucomaxilofaciais.

Competência Técnica:

Conhecer e interpretar resultados dos principais exames complementares utilizados no diagnóstico de pênfigo, penfigoide, com ênfase da imunofluorescência aplicada a doenças com manifestações orais.

Objetivos: que o aluno possa conhecer e praticar a maneira correta de identificar e interpretar os resultados da imunofluorescência direta (ID) como ferramenta auxiliar ao diagnóstico das doenças autoimunes com repercussão na mucosa oral.

Nesta unidade, que aborda a prática laboratorial dos exames complementares utilizados no diagnóstico das doenças imunológicas de interesse estomatológico, conheceremos, ao longo das quatro seções, o estudo dos principais exames complementares envolvidos no auxílio ao diagnóstico das doenças autoimunes com manifestação na mucosa oral, enfatizando os pênfigos e penfigoides. Veremos a imunofluorescência direta e indireta, os exames complementares valiosos no auxílio ao diagnóstico de um grupo de doenças autoimunes mucocutâneas, com manifestações bucais. Algumas dessas doenças podem não ser tratadas pelo cirurgião-dentista, mas, em muitos casos, como as primeiras manifestações são na mucosa bucal, elas são identificadas por ele. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental para o êxito do tratamento, evitando complicações que podem levar a quadros gravíssimos.

Vamos, agora, apresentar uma situação-problema para que você, aluno, possa entender a importância dos conteúdos descritos, cumprindo, assim, os objetivos de aliar conhecimentos teóricos e práticos. Começemos!

Em uma policlínica de especialidades, os cirurgiões-dentistas e médicos interagem discutindo os casos que são atendidos no dia a dia, possibilitando a integração entre o ambiente clínico e laboratorial, bem como os profissionais mais experientes compartilham seus conhecimentos com os mais novos, permitindo uma situação propícia ao crescimento profissional e à interação multidisciplinar. Essa clínica, por ser tradicional e atuar há vários anos, recebe não só uma clientela que a torna bem movimentada, mas também um número de profissionais para estágio, que desejam ingressar na prática estomatológica. Normalmente, a clínica costuma atender uma média de 15 pacientes/dia, sendo em torno da metade em cada período (manhã e tarde). No início da manhã, como de costume, ao chegarem os profissionais, por volta das 8:00 horas, meia hora antes do início do atendimento, a secretária, passa as fichas de pré-consulta dos pacientes que aguardam para se consultarem. A primeira, a paciente V. L. A., com 37 anos, branca (leucoderma), queixa-se de "algumas feridas" na boca, que começaram a aparecer há dois meses, como pequenas bolhas, as quais, ao se romperem (poucos dias após o aparecimento), deixaram feridas que sangram e são muito dolorosas, prejudicando sua alimentação, tanto sólida como líquida. Será o primeiro caso a ser visto na presente Seção 4.1.

O paciente A. C. S., de sexo masculino, leucoderma (branco), com 57 anos, se queixa de lesões ulceradas em mucosas jugais e palato duro, dolorosas e sangrantes em alguns pontos. Informou que o quadro se iniciou há três meses, sem melhora clínica. Também estudaremos esse caso na presente Seção 4.1.

O paciente M. L., 62 anos, pai da primeira paciente (V. L. A.), apresentava sintomatologia semelhante à da filha, mas menos marcante, com lesões ulceradas e doloridas em palato, assoalho e bordas linguais. Ele se preocupa pela sintomatologia, pensando poder se tratar de doença infecciosa transmissível. Veremos o seu caso com detalhes na próxima Seção 4.2.

A ficha de um menino leucoderma (branco), com 14 anos, acompanhado pela mãe e acometido por surto de vesículas e, posteriormente, úlceras secundárias a estas, em vários pontos da mucosa oral, dolorosas e sangrantes, impedindo alimentação sólida, com encaminhamento ao médico, foi passada ao médico clínico da unidade. Discutiremos esse caso, também na próxima Seção 4.2.

A quinta ficha pertencia a uma paciente, M. A. M., xantoderma (descendente de japoneses), 60 anos, com queixa de queimação na mucosa oral, principalmente na região de gengiva anterior superior, que sangrava à escovação. O caso dessa senhora será por nós explorado proximamente na Seção 4.3, assim como o do sexto paciente que aguardava atendimento, J. L. S., 70 anos, sexo masculino, com queixa de que sua prótese parcial removível superior estava machucando sua gengiva.

Finalmente, o sétimo e último paciente do período da manhã, A. C. C., sexo feminino, 39 anos, leucoderma (branca) apresentava surto ulceroso disseminado pela mucosa bucal. Relatava que o início foi há 15 dias. Os lábios exibiam úlceras e crostas de cicatrização. Evidenciava aspecto cicatricial recente na pele de ambos os membros superiores. Referia cansaço e perda de peso pela dificuldade para deglutir alimentos. Apresentava na pele sinais evidentes de desidratação. Este caso também será desenvolvido na última seção desta Unidade.

Seção 4.1

Imunofluorescência direta aplicada a doenças com manifestações orais

Diálogo aberto

Caro aluno, vamos retomar a situação descrita no *Convite ao estudo*?

A paciente V. L. A., com 37 anos, branca (leucoderma), queixa-se de “algumas feridas” na boca, que começaram a aparecer há dois meses, como pequenas bolhas, as quais ao se romperem (poucos dias após o aparecimento), deixaram as “feridas”, que sangram e são muito dolorosas, prejudicando a alimentação, tanto sólida quanto líquida. À anamnese, a paciente referiu estar com boa saúde geral. A história familiar revelou que os pais eram vivos e estavam saudáveis. Era de descendência judaica (pai). O exame físico extrabucal revelou aumento das cadeias de linfonodos submandibulares, que estavam móveis e dolorosas à pressão. A cútis (pele) encontrava-se sem lesões. Ao exame físico intrabucal se constatou a presença de ulcerações extensas em diversos pontos da mucosa (assoalho, ventre lingual, gengivas, mucosa jugal, palatos duro e mole e porção visível da orofaringe), algumas sangrando, outras cobertas com conteúdo serofibrinoso. Na porção superior anterior da gengiva livre e inserida vestibular, foram notadas descamações. Qual hipótese diagnóstica poderia ser formulada para o quadro clínico descrito? Quais seriam os diagnósticos diferenciais? Qual (is) o(s) exame(s) complementar(es) indicado(s) para o correto diagnóstico? O que se espera desse(s) exame(s) para a condução segura do caso (diagnóstico final, prognóstico e tratamento)?

O estudo do conteúdo desta seção nos possibilitará entender a correta interpretação da imunofluorescência direta (ID), hierarquizando seu valor no diagnóstico de doenças imunes com repercussão bucal e sua correlação com outros exames complementares, com ênfase no estudo dos pênfigos e penfigoides de interesse em estomatologia.

Não pode faltar

Devemos aqui lembrar que a imunofluorescência direta é realizada em uma porção ou fragmento do tecido do paciente suspeito de ser portador da condição ou doença autoimune. Portanto, é um exame dependente da biópsia. É importante ressaltar que a quantidade de biópsias, muitas vezes, é determinada pelo conjunto de exames biópsia-dependentes que se pretende solicitar. Por isso, é muito importante refletir, antes de procedermos a esse exame, no sentido qualitativo (como deve ser removido o fragmento) e quantitativo (o quanto deve ser removido de tecido), bem como se um fragmento apenas é suficiente ou se são necessários outros. Se mais de uma peça for necessária, deve-se sempre proceder às biópsias, se possível, em uma única sessão, evitando-se, assim, estresse desnecessário ao paciente. Veremos futuramente que o histopatológico constitui-se no exame complementar de primeira escolha no complemento ao diagnóstico dos pênfigos e penfigoides, embora possa e deva ser utilizado em conjunto com a imunofluorescência, direta e indireta, exame citológico, exames sorológicos e ELISA.



Assimile

A imunofluorescência direta (IFD) é um exame complementar biópsia-dependente. Portanto, ao se cogitar a solicitação desse exame, é preciso lembrar que ele deve ser procedido a partir de fragmento de tecido individual, pois é fixado de modo diferente dos fixados para fins de anatomopatológico.

1. Imunofluorescência direta (ID)

Abordaremos neste conteúdo, o significado de imunofluorescência direta, como se processa esse exame a partir do material clínico removido, fixado, embalado, identificado e enviado pelo cirurgião-dentista ao laboratório de patologia e a interpretação de seu resultado.

A imunofluorescência direta é conhecida desde meados dos anos 1940, quando se deram as primeiras experiências. As substâncias usadas como marcadores nessa reação são denominadas fluorocromos, que são, na verdade, corantes dotados da propriedade de absorver radiação ultravioleta (UV), sofrerem excitação e, como resposta, emitirem fluorescência no espectro de luz visível. Para tanto, devem possuir algumas características importantes: a emissão de luz deve ser diferente da emitida pelos tecidos analisados; deve-se conjugar ao anticorpo de modo simples, mantendo a atividade desse anticorpo na proteína e a estabilidade da fluorescência. O fluorocromo mais utilizado em ID é o isotiocianato de fluoresceína, que é verde. A rodamina, cuja cor é vermelha, também é utilizada em algumas reações.

1.1 Cuidados com o fragmento de tecido: o fragmento tecidual a ser examinado por ID deve ser manipulado com bastante cuidado.

1.1.1 Cuidados na biópsia: esta deve ser o menos traumatizante possível e deve abranger uma porção de mucosa íntegra na periferia da lesão ulcerada. Para isso, deve ser utilizado um punch (4 a 6 mm), que é mais adequado, nesse caso, do que a lâmina de bisturi.

1.1.2 Meio de transporte: quando se vai solicitar imunofluorescência direta, não se utiliza o mesmo fixador para propósito de exame anatomopatológico (formol a 10%). Assim, o fragmento deve ser enviado para ID em um meio de transporte adequado. Neste caso, é utilizado o meio de Michel (solução-tampão de citrato, contendo sulfato de amônio, sulfato de magnésio e N-etilmaleimida). A maioria dos laboratórios capacitados a realizar ID fornece o meio de transporte, mediante envio ao consultório, evitando essa preocupação ao cirurgião-dentista. Lembramos que um fragmento de tecido imerso nesse meio, pode permanecer íntegro por até 12-15 dias, mas idealmente é que seja processado até 48 horas após a remoção. Outro método consiste em congelar a peça com nitrogênio líquido, sendo, porém, complicado manter esse aparato, mesmo em clínicas especializadas em estomatologia.

2. Processamento do fragmento

O espécime é, então, seccionado em um equipamento denominado criostato, em fragmentos de 4 a 6 micras de espessura. Normalmente, esse corte é executado por um micrótomo rotatório, incorporado ao criostato. A cada secção de corte, são aplicados anticorpos anti-humanos, conjugados à fluoresceína (anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM e anti-C3), no caso de suspeita de pênfigo vulgar (PV). Quando a suspeita é de penfigoide benigno de mucosa (penfigoide cicatricial), os anticorpos utilizados serão IgG e C3. Em uma pequena porcentagem dos casos, pode-se observar a presença de IgA na zona de membrana basal (ZMB).



Pesquise mais

TEVA, A.; FERNANDEZ, J. C. C.; SILVA, V. L. Introdução à imunologia. In: MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2009. p. 145-150. Disponível em: <<http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap1.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

3. Leitura do resultado

A leitura dos resultados é feita com o auxílio de um microscópio de fluorescência. Nas doenças autoimunes, o organismo fabrica autoanticorpos contra determinadas estruturas, que são, a partir daí reconhecidas como “estranhas” e passam a ser

combatidas, no afã de eliminá-las. Nos pênfigos e penfigoides, especificamente, os autoanticorpos são dirigidos contra os mecanismos de adesão intercelular, diferindo, basicamente, na expressão, no tipo de autoanticorpos e na região onde se manifesta a reação. A adesão dos queratinócitos, que são as células constituintes do epitélio da mucosa bucal e que secretam a ortoqueratina (na mucosa mastigatória) ou paraqueratina (na mucosa de revestimento) é realizada por proteínas da família das caderinas (desmogleínas), que atuam tanto no epitélio, ao nível dos desmossomos, quanto na zona de membrana basal – ZMB (responsável pela união do epitélio ao tecido conjuntivo), nesse caso, ao nível dos hemidesmossomos.



Exemplificando

Do ponto de vista clínico, nem sempre é possível a observação de vesículas ou bolhas na mucosa bucal, pelo paciente ou pelo profissional que o examina, porque estas se rompem facilmente, dando origem a ulcerações secundárias, de extensão variável.

Veremos, futuramente, que esse fenômeno é descrito no exame histopatológico, nos casos de PV, como acantólise. No pênfigo vulgar, a concentração de fluorescência será observada na camada no interior do epitélio, em situação suprabasal. Na leitura de um resultado de ID, ocorre fluorescência específica à reação entre substrato, a proteína marcada e o fluorocromo. No PV os autoanticorpos na mucosa bucal são representados por IgG4 que atuam contra a desmogleína Dsg3, que é componente do desmossomo. Nas lesões de pele, é encontrado o autoanticorpo contra desmogleína Dsg1. Devido à perda da adesão intercelular, clinicamente pode ser observado principalmente em lesões cutâneas, mas também na mucosa, um fenômeno descrito como sinal de Nikolsky, que consiste no aparecimento de uma vesícula ou bolha ao se pressionar um local íntegro da pele ou mucosa. Devido ao fato de em torno de 90% dos casos de PV ocorrerem exclusivamente na mucosa bucal, existe uma tendência atual em se considerar o PV com duas variantes clínicas: pênfigo vulgar mucoso (com lesões exclusivamente em mucosa oral ou nesta e em outras mucosas) e o pênfigo vulgar cutâneo mucoso (com lesões cutâneas e em mucosa oral e/ou outras mucosas). Nos penfigoides de mucosa, os autoanticorpos são representados por IgG e C3 (fração 3 do complemento) que se depositam na ZMB (região subepitelial), contra os hemidesmossomos, que são responsáveis pela adesão do epitélio ao tecido conjuntivo, podendo ocorrer depósito de IgA em até 20% dos casos de penfigoide na mucosa bucal.

É importante que se lembre neste momento os aspectos gerais do sistema complementar: constituído de várias frações, tem atuação fundamental nos processos imunológicos (envolvendo reação Antígeno (Ag) – Anticorpo (Ac)). Sua via clássica de ativação compreende: o componente C1 é formado por três proteínas C1q, C1r e C1s. Após estabelecido o complexo Ag-Ac, o componente C1q se liga ao Ac, dando início a uma reação em cascata, na qual C1q ativa duas moléculas de C1r que se ligam a outras duas de C1s, resultando no complexo C1q-C1s-C1r-C1r-C1s (que é uma protease). C1s atua em C4 e C2, quebrando-as em C4a e C4b, C2a e C2b. Nessa fase, é formada a enzima C3 convertase. Após a formação da C3 convertase, está cliva C3 em C3a e C3b. O C3 é a fração mais abundante no plasma e o mais importante entre os componentes do complemento, pois inúmeras moléculas de C3b podem se ligar à superfície de um patógeno (no caso atual o autoanticorpo). A cascata de ativação segue com C5, C5b, C6, C7, C8 e C9.

Nos penfigoides não se caracteriza a acantólise, pois a perda de adesão é intertecidual e não intercelular como no PV. Dessa maneira, clinicamente, ocorre um “falso” sinal de Nikolsky, já que a bolha produzida por pressão digital é não acantolítica e corresponde, neste caso, ao descolamento de dois tecidos.



Refleta

Um dado anamnético referido pela paciente, relativo à sua ascendência paterna judaica, bem como sua idade e sexo, traria alguma contribuição ao diagnóstico? Qual a importância de um diagnóstico de PV, com lesões apenas na mucosa bucal, com relação à evolução da doença? Os indivíduos de descendência judaica apresentam susceptibilidade a certas doenças, impostas pelas diversas situações persecutórias que sofreram ao longo da História (diásporas), obrigando-os a uma segregação, o que impedia de se unirem a indivíduos de outras etnias, perpetuando, assim, genes para uma série de doenças, como o Pv, Doença de Chron e outras. Com relação ao PV, quando é diagnosticado sob a forma mucosa, com lesões apenas na mucosa oral, tem um prognóstico bastante favorável ao paciente acometido.

4. Interpretação do resultado

A interpretação do exame de imunofluorescência direta deve ser feita sempre em conjunto com outros exames, dentre os quais, o histopatológico, que veremos na próxima seção. No caso do pênfigo vulgar, não é demais lembrar que a reação de autoimunidade se dá ao nível do epitélio, quando as células perdem a adesão e se forma uma bolha acantolítica intraepitelial suprabasal. A fluorescência é então

observada dentro do epitélio, com uma cor verde, brilhante, intensa, nessa região, à custa do corante de cor verde (isotianato de fluoresceína). Nos penfigoides, a reação ocorre na zona de membrana basal (ZMB), gerando, portanto, uma bolha subepitelial, levando à separação entre epitélio e conjuntivo. É nessa região, que se observa a fluorescência, ausente, nesse caso, no epitélio.

5. Outras variedades de pênfigos e penfigoides de interesse estomatológico

Devem aqui ser mencionados o pênfigo paraneoplásico, que se acredita ser uma reação autoimune induzida pelas neoplasias malignas preferencialmente linfoproliferativas, mas também por alguns outros tipos de neoplasias (carcinomas e sarcomas, entre outras) ocorrendo manifestações em mucosa bucal, semelhantes às do PV, mas agindo contra as desmoplaquinas, (ressaltamos aqui que o desmossomo constitui uma junção celular constituída por duas partes, uma na membrana de uma das células e a outra, na membrana da célula vizinha. Assim, consiste de duas placas circulares de proteínas especiais (placoglobinas e desmoplaquinas) além da desmogleína (Dsg3). Diagnosticada a neoplasia, o quadro tende a melhorar em caso de sucesso no tratamento. Entre os penfigoides, menciona-se o bolhoso, mais comum a partir da sexta década de vida, sem preferência por sexo, no qual se pode observar pela imunofluorescência direta reação na ZMB. Os autoanticorpos envolvidos são da classe das IgE, IgG e fração C3 do complemento. Na pele, ocorre preferencialmente nas dobras (cotovelos, joelhos), mas pode incidir em outras regiões. Podem ocorrer lesões em qualquer região da mucosa bucal.



Vocabulário

Sinal de Nikolsky: é um sinal clínico importante, que ocorre nos pênfigos e penfigoides, nos quais, ao se fazer pressão digital sobre a pele ou mucosa íntegras, aparece, imediatamente uma vesícula ou bolha, devido à acantólise, no caso do PV e à disjunção epitélio conjuntivo, nos dos penfigoides (Falso Nikolsky).

Cytobrush: semelhante ao swab (pequeno cotonete, também denominado zaragatoa, mas contendo na ponta de sua haste uma pequena escova), usado primordialmente em coleta de material da cérvix uterina para citológico de Papanicolaou, atualmente, bastante utilizado em estomatologia.

Acantólise: perda da adesão intercelular, devido a danos nas desmogleínas, glicoproteínas do grupo das caderinas, responsáveis pela capacidade de adesão dos desmossomos epiteliais.



Pesquise mais

CUNHA, P. R.; BARRAVIERA, S. R. C. S. Dermatoses bolhosas autoimunes. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 111-24, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n2/v84n2a03.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

AOKI V. et al. Imunofluorescência direta e indireta. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 490-500, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n4/v85n4a10.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

Sem medo de errar

Sobre a paciente V. L. A., após anotar os dados relativos à anamnese e proceder a um exame físico abrangente, passamos a refletir:

Qual hipótese diagnóstica poderia ser formulada para o quadro clínico descrito? Quais os diagnósticos diferenciais?

A queixa da paciente associada ao exame físico extra e intraoral, possibilita verificarmos que as ulcerações presentes eram secundárias a vesículas (aumento de volume contendo líquido em seu interior), ou seja, não se tratavam de úlceras primárias. Esse fato nos permite eliminar doenças primariamente ulcerativas, como ulceração aftosa recorrente. Sendo assim, nossas hipóteses se prenderão ao grupo das doenças denominadas vesicobolhosas, entre as quais se incluem reações de hipersensibilidade (eritema multiforme); doenças autoimunes (pênfigos e penfigoides) e mesmo infecções virais (estomatite herpética). O quadro clínico indica que dificilmente se poderia cogitar, diante da idade da paciente, a existência de uma primoinfecção herpética, que ocorre preferencialmente na primeira infância e mais raramente, na adolescência. Como não relatou história de ingestão de medicamentos ou alimentos diferentes dos de sua rotina, nem o uso de cosméticos ou enxaguantes bucais/dentifrícios diferentes do de uso costumeiro, podemos considerar remota a possibilidade da hipótese de eritema multiforme, restando como mais provável a hipótese diagnóstica de Pênfigo Vulgar (PV) versus Penfigoide benigno mucoso.

Qual ou quais exames complementares poderiam ser solicitados, para confirmar ou não as hipóteses clínicas?

O estomatologista que atendeu à consulta inicial, realizou biópsias incisionais e solicitou exame histopatológico e imunofluorescência direta. O resultado do exame histopatológico revelou a presença de bolha acantolítica intraepitelial em

posição suprabasal e a imunofluorescência direta foi positiva para IgG4 contra Dsg3, com fluorescência ao nível intercelular intraepitelial. Esses resultados permitiram confirmar o diagnóstico de pêfigo vulgar.

O que se espera desse(s) exame(s) para a condução segura do caso (diagnóstico final, prognóstico e tratamento)? O histopatológico e a IFD são exames de referência nas doenças autoimunes, cujo resultado confere segurança ao profissional para confirmar ou não suas suspeitas clínicas, possibilitando o tratamento adequado ou o encaminhamento para a especialidade médica correspondente.

A paciente foi, então, encaminhada com os resultados, ao dermatologista imunologista para tratamento. Convém lembrar aqui que o pêfigo vulgar apresentava antes do evento da corticoterapia grande letalidade entre os doentes. Os tratamentos mais modernos do PV incluem a associação de corticoterapia ao uso de drogas imunossupressoras. Os corticoides melhoram o quadro inflamatório geral da doença e os imunossupressores atuam sobre os autoanticorpos possibilitando a remissão clínica da doença. O grande valor do diagnóstico feito pelo cirurgião-dentista no PV prende-se ao fato de que mais de 90% dos casos se iniciam por lesões na mucosa bucal, unicamente. O diagnóstico precoce possibilita a atuação terapêutica antes da manifestação das lesões cutâneas, que podem ocorrer até anos após as manifestações bucais, melhorando em muito o prognóstico da evolução da doença.



Atenção

A remoção dos fragmentos de tecido com vistas tanto ao exame de IFD como ao histopatológico deve ser efetuada da maneira menos traumática possível. Um fragmento manipulado em excesso pode inviabilizar o resultado do exame, ocasionando repetições no procedimento e gerando estresse desnecessário ao paciente.

Avançando na prática

Aconteceu no CEO – estomatologia

Descrição da situação-problema

Um paciente, A. C. S., do sexo masculino, leucoderma (branco), com 57 anos, se apresentou à clínica de especialidades odontológicas (CEO) – estomatologia, referindo queixa de lesões ulceradas em mucosas jugais e palato duro, dolorosas e sangrantes em alguns pontos. Informou que o quadro se iniciou há três meses, ocasião em que procurou um clínico, que lhe informou se tratar de algum processo alérgico, tendo prescrito triamcinolona acetonida (1mg), em aplicações tópicas

3 vezes ao dia durante uma semana. Relatou que obteve apenas um pequeno alívio da dor enquanto utilizou o medicamento e atualmente sentiu piora. Referiu, também sentir a gengiva “enrugada” e ao escová-la, soltou uma “pele” e sangrou, aumentando a sensação dolorosa. Referiu ser portador de hipertensão arterial moderada, fazendo uso, há vários anos, de enalapril (10 mg, via oral (VO), uma vez ao dia, pela manhã).

Com base nessas informações, quais hipóteses diagnósticas poderiam ser formuladas e quais exames complementares poderiam ser solicitados como subsídio ao diagnóstico?



Lembre-se

As doenças autoimunes com repercussão na mucosa bucal podem apresentar, como quadro inicial precoce, uma gengivite descamativa, com descolamento da superfície do epitélio da mucosa gengival, em caso de contato friccional.

Resolução da situação-problema

As hipóteses diagnósticas formuladas para o paciente A. C. S. foram as de penfigoide benigno de mucosa versus pêfigo vulgar, com base nas informações de anamnese e do exame físico realizados. O estomatologista procedeu biópsias incisionais, removendo dois fragmentos da mucosa, um da região jugal, evitando a linha de mordida e outro da gengiva livre, região anterior. Ambos os fragmentos representavam porção íntegra de mucosa, na periferia das lesões. Solicitou exame histopatológico e imunofluorescência direta. O resultado do anatomopatológico revelou bolha subepitelial no limite da junção epitélio-conjuntivo (ZMB). A imunofluorescência direta revelou reação fluorescente ao nível da ZMB, positiva para as presenças de IgG e C3, sem sinais de fluorescência intraepitelial a esses antígenos. Esses resultados permitiram ao estomatologista fechar o diagnóstico de penfigoide benigno de mucosas. Por que o estomatologista ao realizar biópsia da mucosa jugal evitou fazê-la sobre a linha de mordida? A resposta é bastante objetiva: sabe-se que ao longo da linha de mordida (linha de oclusão dentária), o atrito constante, durante a mastigação, confere a essa região da mucosa uma cor mais esbranquiçada, que corresponde ao aumento de queratinização, decorrente do trauma perene, de baixa intensidade. Evitar essa região possibilita maior segurança ao patologista ao efetuar a leitura do corte HE ao microscópio, quando essa hiperqueratose (que no caso não seria indicativa de doença ou lesão) poderia se somar ao quadro, causando alguma dúvida na interpretação do laudo pelo estomatologista.



Faça você mesmo

Monte uma tabela comparativa da interpretação dos resultados dos exames histopatológico e imunofluorescência direta para o pênfigo vulgar e penfigoide benigno de mucosa.

Faça valer a pena

1. Na imunofluorescência direta é correto afirmar sobre os fluorocromos:

- a) São antígenos especiais, que reagem com autoanticorpos, gerando fluorescência.
- b) São anticorpos especiais dotados de luminescência própria e que a emitem ao reagir com antígenos.
- c) São complexos antígeno-anticorpos, dotados de capacidade de emitir fluorescência.
- d) São corantes que ao absorverem radiação UV reagem emitindo fluorescência no espectro visível.
- e) São substâncias fluorescentes que reagem com determinados anticorpos, mudando sua cor.

2. No pênfigo vulgar, a perda de adesão celular pela acantólise ocorre:

- a) Na junção entre o epitélio e o conjuntivo devido aos danos nos hemidesmossomos.
- b) Tanto no epitélio, quanto no tecido conjuntivo.
- c) No epitélio, em posição suprabasal, devido ao dano nos desmossomos.
- d) Na zona de membrana basal (ZMB).
- e) No tecido conjuntivo.

3. Em relação aos penfigoide mucosos, a perda de adesão se dá:

- a) Ao nível intraepitelial, suprabasal, devido ao dano nos desmossomos.
- b) Ao longo de todo o epitélio.
- c) No epitélio, em 20% dos casos.
- d) Ao nível da zona de membrana basal (ZMB), pelo dano aos hemidesmossomos.
- e) Mais no epitélio do que na zona de membrana basal (ZMB).

Seção 4.2

Interpretação de exames complementares aplicados ao pênfigo

Diálogo aberto

A paciente V. L. A., com 37 anos, branca (leucoderma), compareceu para consulta, com a queixa de “feridas” na boca, com evolução de dois meses, relatando que se iniciaram como pequenas bolhas e quando se romperam (poucos dias depois) deram lugar a “feridas”, que sangravam e doíam muito, prejudicando a alimentação. A paciente apresentava bom estado geral de saúde. Seus pais estavam vivos e com boa saúde. Era de ascendência judaica, pelo lado paterno. O exame físico extrabucal revelou a presença de linfonodos da cadeia submandibular aumentados, móveis e dolorosos. A porção visível da pele não apresentava lesões e inquirida a respeito, a paciente negou lesões em pele. O estomatologista procedeu às biópsias da mucosa oral, solicitando exame histopatológico e imunofluorescência direta, com hipóteses diagnósticas de pênfigo vulgar versus penfigoide de mucosa. Os exames permitiram chegar ao diagnóstico final de pênfigo vulgar. A paciente foi encaminhada ao dermatologista com o relatório. Foi-lhe recomendado um retorno para avaliação, após o início do tratamento.

Em seu retorno, 3 meses depois da consulta inicial, a paciente apresentava boa melhora do quadro, sem lesões bucais. O relatório do dermatologista mostrou que antes do tratamento, ele havia solicitado sorologia para anticorpos e o resultado mostrou títulos de IgG contra Dsg3 circulante (1:100). Instituiu tratamento que consistiu em prednisona 80 mg, V. O. ao dia e dapsona 100 mg V. O. ao dia. Após um mês de tratamento, solicitou nova sorologia, verificando negatividade para IgG. Suspendeu então o uso de Dapsona e reduziu a dose da prednisona, na base de 15 mg a cada 5 dias. V.L.A. veio acompanhada de seu pai M. L., de 62 anos, que apresentava sintomatologia semelhante, mas menos marcante, com lesões ulceradas e doloridas em palato, assoalho e bordas linguais. Apresentava uma crosta na região cervical, relatando que inicialmente houve uma bolha flácida, que permaneceu por dois ou três dias, rompendo-se e dando origem à úlcera, sobre a qual foi aplicada pomada de

gamicina (30 mg), com boa resolução, apresentando-se na consulta atual, em fase de cicatrização (crosta). Mostrava bom estado geral de saúde, aparentemente sem nenhuma doença de base. Alimentava-se bem, até surgirem as lesões em mucosa oral, quando passou a ingerir alimentos pastosos. Negava perda de peso. Referia preocupação, tendo em vista o diagnóstico da filha.

Tendo em vista o paciente M. L. ser de origem judaica, apresentar as lesões bucais e da pele, assim como o histórico médico da filha, quais hipóteses diagnósticas se poderiam formular? Quais são os exames complementares necessários para se fechar o diagnóstico?

Nesta seção veremos a interpretação do exame histopatológico e dos exames sorológicos aplicados ao diagnóstico dos pênfigos.

Não pode faltar

Veremos, em seguida, a importância da interpretação da biópsia e de exames sorológicos no auxílio ao diagnóstico dos pênfigos, com ênfase ao pênfigo vulgar. Antes, alguns lembretes importantes! A biópsia, que consiste na remoção de um fragmento de tecido no indivíduo vivo, é um procedimento cirúrgico, o qual deve ser acompanhado de todos os requisitos de biossegurança, de toda a técnica e do planejamento necessários para tal. É considerado um procedimento simples e deveria ser executado não somente pelo especialista, mas por todos os cirurgiões-dentistas.



Assimile

É bom lembrar que antes do advento dos corticosteroides o pênfigo vulgar apresentava altíssima mortalidade. O seu emprego inicial exigia doses de até 300 mg/dia, o que se constituía um grande problema devido aos efeitos colaterais do uso de corticoides em altas doses, levando muitas vezes o paciente à morte, devido ao medicamento. A introdução dos imunomoduladores, mais especificamente dos imunossupressores na terapia, possibilitou a diminuição da dose diária de corticoide, reduzindo drasticamente a mortalidade e possibilitando a remissão da doença.

1. Interpretação da biópsia

A biópsia incisional de lesões da mucosa oral suspeitas de doenças autoimunes (notadamente, penfigoides e pênfigos) deve ser realizada de maneira muito cuidadosa, escolhendo-se uma área de mucosa íntegra na periferia de uma lesão ou, na pior das hipóteses, conter em sua maior parte, porção íntegra da mucosa, utilizando-se de punch de 4 mm em vez de lâmina de bisturi. O punch possibilita

atingir sempre uma profundidade padrão de até 5 mm e o cilindro de mucosa obtido mantém a integridade necessária à sua fixação (formol 10%), preparação (desidratação em série de álcoois, inclusão em parafina, cortes do bloco por micrótomo), para posterior observação das lâminas pelo patologista. A coloração utilizada neste caso é a Hematoxilina-eosina (HE). Deve-se pensar sempre em realizar várias biópsias, sempre na mesma sessão, tendo em vista os exames complementares biópsia-dependentes a serem solicitados.



Exemplificando

Indivíduos de descendência judaica são mais suscetíveis ao pênfigo vulgar. Esse fato é explicado historicamente pelas grandes diásporas sofridas pelo povo judeu. Nessas épocas, permaneciam isolados de outras etnias e o casamento entre indivíduos de mesma etnia produzia a estabilização e perpetuação de genes dominantes e recessivos. Isso explica a suscetibilidade a certas doenças e condições, entre as quais, o pênfigo vulgar.

2. Histopatologia dos penfigoides

Cortes de mucosa oral observados ao microscópio óptico em lâminas HE mostram nos penfigoides cicatriciais de mucosa uma bolha não acantolítica (subepitelial em mucosa e subepidérmica em pele) acompanhada por um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e presença de eosinófilos.

3. Histopatologia dos pênfigos

No pênfigo vulgar, o histopatológico evidencia acantólise, com formação de vesícula ou bolha intraepitelial suprabasal (presente em todas as formas de pênfigo). As células pavimentosas, por alteração da adesão desmossômica, tornam-se mais esféricas e são observadas, livres, no interior da fenda acantolítica (células de Tzanck). No conjuntivo pode ser evidenciado um infiltrado inflamatório crônico, com presença de neutrófilos e eventualmente, eosinófilos.



Refleta

Com relação aos exames sorológicos, reflita sobre os seguintes questionamentos: vai ser útil ou não no processo diagnóstico do meu paciente? Como solicitá-lo corretamente ao laboratório? Como interpretar corretamente o resultado, levando em conta os dados obtidos na anamnese e no exame físico? A análise correta desses quesitos pode levar algumas vezes o profissional a questionar um dado resultado e mesmo levar à solicitação de repetição do exame. O que você pensa sobre essa última afirmação?

4. Exames sorológicos nos pênfigos e penfigoïdes

Os exames sorológicos disponíveis para diagnóstico dos pênfigos serão selecionados pelo profissional, visando sempre à busca do correto diagnóstico. Entretanto, algumas variáveis deverão ser levadas em consideração na dependência do local de atuação do profissional, disponibilidade na rede pública, custo e capacidade dos laboratórios locais na confecção do exame.

4.1 IgG circulante contra Dsg1 e Dsg3 nos pênfigos

Neste exame são verificados os títulos dos autoanticorpos circulantes, da classe da IgG, contra os antígenos presentes nos desmossomos dos epitélios de pele e mucosa, obtidos do soro dos pacientes suspeitos. É bastante útil no auxílio ao diagnóstico dos pênfigos. No foliáceo, que é exclusivo de pele, não haverá reação com o antígeno desmossômico Dsg3, presente apenas na mucosa. No vulgar, no paraneoplásico e no vegetante haverá reação contra os desmossomos, Dsg1 (raramente) e Dsg3. O resultado negativo revela ausência de reação, que pode ocorrer com títulos de 1:10. Quanto maior for a diluição (1:100, por exemplo), maior será a positividade. A maior utilidade desse exame, porém, está no acompanhamento da evolução do tratamento. É sabido que o tratamento somente com corticosteroides resolve bastante eficazmente o quadro clínico, porém, não interfere na eliminação dos autoanticorpos circulantes. A diminuição destes é bem perceptível, quanto se associa uma droga imunossupressora (dapsona, isotiaprina, methotrexate, micofenolato mofetil, entre outras), reduzindo, boa parte das vezes, à negatividade e revelando o sucesso do tratamento com a droga imunossupressora utilizada.



Exemplificando

As células de Tzanck, além de presentes no histopatológico, podem ser também reveladas por meio do exame citológico, que é um método bastante simples, prático e barato, que pode ser utilizado pelo clínico ou especialista e consiste em coletar um raspado da mucosa saudável próxima de uma lesão, que é espalhado sobre lâmina de vidro e fixado em álcool-éter, sendo posteriormente corado pela Hematoxilina/Shorr. Evidencia as células acantóticas, que são ovaladas ou arredondadas pelo encolhimento dos tonofilamentos, em decorrência de destruição dos desmossomos da substância cementante intercelular. Lembramos ao aluno que o citológico, embora útil, isoladamente, não é suficiente para fechar o diagnóstico.

4.2 IgG circulante nos penfigoïdes

No caso dos penfigoïdes, dependendo do tipo, teremos sorologia positiva para grupos específicos de antígenos nos hemidesmossomos. No penfigoïde benigno de mucosa ou cicatricial, seriam BPAG2, laminina 5, laminina 6 e integrina. No penfigoïde bolhoso, seriam contra BPAG1, BPAG2, laminina 5, e um antígeno com peso molecular (PM) de 105 kDa (exclusivo deste).



Assimile

É muito importante, durante o exame extrabucal, que se execute a palpação das cadeias de linfonodos, da região de cabeça, face e pescoço, que podem estar aumentadas em diversos processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos. Existem diferenças entre um linfonodo inflamatório que é bem móvel, dolorido e de volume variável. Os metastáticos são endurecidos, infiltrados e aderidos a porções mais profundas, como músculos. Via de regra, eles são indolores, mas podem ser observados linfonodos inflamatórios e metastáticos no mesmo quadro clínico. Essa é uma manobra semiotécnica que deve ser sempre executada, independente da queixa do paciente ou da presença de lesões bucais.

4.3 Imunofluorescência indireta

Cabe aqui explicar que existem dois tipos de imunofluorescência indireta. Um deles é realizado pela conjugação de fluoresceína-Ac a um fragmento do tecido suspeito (pele ou mucosa) e examinado da mesma maneira da direta, assunto que será visto na próxima seção. Trataremos aqui da imunofluorescência indireta por sorologia que vai quantificar os mesmos autoanticorpos encontrados na mucosa ou pele, mas, neste caso, circulantes, a partir do soro separado do sangue retirado do paciente com suspeita de PV. Esse exame é particularmente útil no pênfigo vulgar, sendo de validade relativa ou pouca validade para o diagnóstico dos penfigoïdes.

4.4 ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)

O ensaio de imunoabsorvente ligado a enzima é um teste sorológico com altas sensibilidade e especificidade no pênfigo vulgar e foliáceo e foi criado a partir da produção laboratorial de antígenos Dsg1 e Dsg3. Possibilita quantificar com precisão os autoanticorpos circulantes.

4.5 Immunoblotting (IB)

Esse é um exame sorológico muito trabalhoso e complexo, no qual se extraem proteínas da pele ou mucosa humana saudável, que são estimuladas para reação

contra os antígenos presentes na doença testada. Posteriormente, essas são separadas por eletroforese e transferidas para uma membrana de nitrocelulose. O exame é feito com o teste dessas proteínas diante do soro dos pacientes. No pênfigo foliáceo, os autoanticorpos reagem com uma proteína de peso molecular 160 KD e no pênfigo vulgar, contra uma proteína de 130 KD.



Pesquise mais

BRITO, M. M. C. et al. Citologia de Tzanck: redescobrimo uma antiga ferramenta diagnóstica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 431-433, 2009.

Neste trabalho, os autores discutem o valor prático do uso do exame citológico para visualização das células de Tzanck (acantolíticas) no pênfigo vulgar, apresentando um relato de caso. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a19.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2016.

OLIVEIRA, L. R. **Doenças autoimunes mucocutâneas**: vesículo-bolhosas. Belo Horizonte: Unincor, 2012. Disponível em: <<https://lucinei.wikispaces.com/file/view/16+-+Doenc%CC%A7as+Auto-imunes+com+manifestac%CC%A7o%CC%83es+bucais.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.



Faça você mesmo

Monte um esquema comparativo mencionando os principais autoanticorpos presentes nas modalidades de pênfigos (foliáceo, vulgar, vegetante e paraneoplásico) e penfigoides (cicatricial, bolhoso e epidermólise bolhosa).



Vocabulário

Immunoblotting: técnica de imunotransferência de proteínas, na qual se extraem as proteínas por eletroforese e estas são confrontadas com sondas (anticorpos específicos) em uma membrana de nitrocelulose.

Sensibilidade: indica o quanto um exame é eficaz para identificar corretamente, dentre todos os indivíduos, aqueles positivos para a característica avaliada.

Especificidade: indica o quanto um exame é eficaz para identificar corretamente dentre todos os indivíduos, aqueles negativos para a característica avaliada.



Refleta

Eletrforese em gel de SDS-poliacrilamida (Método SDS-PAGE).

Prepara-se o gel de SDS-poliacrilamida, que será uma matriz inerte por meio da qual as proteínas poderão migrar. O gel é preparado pela polimerização de monômeros de acrilamida e o tamanho dos poros do gel pode ser ajustado variando a concentração da acrilamida adicionada para retardar a migração da sua proteína de interesse. As proteínas podem ter cargas positivas ou negativas, dependendo das cargas dos aminoácidos que as compõem. É utilizado, então, o SDS (dodecyl-sulfato de sódio), um poderoso detergente carregado negativamente, que se liga nas regiões hidrofóbicas das moléculas de proteínas mascarando a carga intrínseca, e permitindo que as proteínas migrem em direção ao polo positivo em um campo elétrico. A técnica de SDS-PAGE é muito utilizada, sendo capaz de separar todos os tipos de proteínas, mesmo aquelas que são normalmente insolúveis em água (como muitas proteínas de membranas).

Sem medo de errar

Sobre o paciente M. L., após anamnese e exame físico meticolosos, podemos considerar as respostas às questões formuladas e respondê-las em busca do diagnóstico:

Como era de origem judaica e a filha foi diagnosticada como portadora de PV, muito provavelmente tenha transferido a ela geneticamente essa condição, sendo, portanto, suscetível. O fato de apresentar uma lesão na pele, bem como sua idade, não poderia sugerir doença autoimune diferente de PV, embora seu quadro na mucosa bucal fosse mais leve. Finalmente, apresentava BEG.

Levando-se em consideração essas questões levantadas para reflexão, e tendo em vista a idade do paciente, você pensaria na hipótese de um pênfigo paraneoplásico? Levando-se em consideração a idade do paciente e presença de bolha em região de prega cervical, poder-se-ia pensar em pênfigo bolhoso? O estomatologista que atendeu o caso formulou as hipóteses de pênfigo vulgar versus penfigoide bolhoso.

Em relação aos exames complementares, o estomatologista procedeu a duas biópsias, em locais íntegros da mucosa jugal. Um fragmento foi fixado em formol a 10% e o outro em meio de Michel. Solicitou histopatológico, imunofluorescência direta e sorologia para IgA e IgG (Dsg3). Você saberia explicar por que o estomatologista solicitou o sorológico e a pesquisa também para autoanticorpos

IgA? O laudo histopatológico demonstrou acantólise, com formação de vesícula intraepitelial suprabasal. Foram observadas células pavimentosas, ovaladas e esféricas, livres, no espaço da fenda acantolítica (células de Tzanck). O conjuntivo apresentava um infiltrado inflamatório crônico, com presença de neutrófilos e eosinófilos. Diagnóstico: pênfigo vulgar. A imunofluorescência direta demonstrou reação de IgG4 contra a Dsg3 intraepitelial em padrão reticular.

A sorologia foi positiva para IgG4 (Dsg3) em título de 1:100 e negativa para IgA. Importante lembrar que, em caso de penfigoide bolhoso, a sorologia seria positiva para IgA. Não se cogitou de pênfigo paraneoplásico, em razão do bom estado de saúde geral do paciente e a negativa de perda de peso e outras queixas mais graves em relação ao estado geral de saúde. O paciente foi encaminhado ao dermatologista com um relatório detalhado do estomatologista, para avaliação e conduta.



Atenção

Os fatores de susceptibilidade a determinadas doenças, quando ligados a fatores étnicos, têm em geral um peso maior que os ligados à idade e sexo do paciente, não devendo nunca ser relegados! Exemplos marcantes são, além do citado na situação-problema, a susceptibilidade maior dos indivíduos melanodermas à anemia falciforme, um tipo grave de anemia hemolítica, hereditária, em que as hemácias têm forma de foice e não carregam hemoglobina suficiente para a perfusão tecidual.

Avançando na prática

Em uma clínica médico-odontológica de várias especialidades

Descrição da situação-problema

Em uma clínica médico-odontológica, em uma cidade média do interior (50 mil habitantes), o estomatologista foi chamado por seu colega médico, clínico, para examinar um menino leucoderma (branco), com 14 anos, acometido por surto de vesículas e, posteriormente, úlceras secundárias a estas, em vários pontos da mucosa oral, dolorosas e sangrantes, impedindo alimentação sólida. Apresentava, também, escoriações, erosões e lesões vegetantes nas dobras de cotovelos. A mãe dizia que ele perdera peso devido à dificuldade de se alimentar. A história familiar revelou pais em bom estado geral de saúde, sem doenças. A história médica mostrou que o menino fora portador de algumas doenças infecciosas próprias da infância (varicela e coqueluche) e a mãe não se recordava se houvera ou não sido imunizado contra essas doenças. Nunca houvera sofrido episódios alérgicos. De

acordo com a mãe, seu filho cursava o 9º ano do ensino fundamental em escola municipal, com bom aproveitamento, e praticava esportes regularmente (futebol). Ao exame físico extraoral notava-se adenomegalia das cadeias submandibulares, de ambos os lados, com linfonodos dolorosos à palpação e muito móveis e não aderidos. O exame intraoral confirmou a presença de inúmeras úlceras e ulcerações, distribuídas aleatoriamente pela mucosa jugal, palato e assoalho bucal. Tendo como base os exames realizados pelo médico e pelo cirurgião-dentista, quais as hipóteses clínicas mais prováveis? Quais os exames complementares recomendados?



Lembre-se

Via de regra, diante de um dado clínico, devemos pensar nossas hipóteses a partir das morbidades das mais simples para as mais complexas. Algumas vezes, porém, nos deparamos com condições ou afecções pouco vistas no dia a dia, tanto do clínico como do especialista. É o caso do pênfigo vegetante, uma forma mais rara de apresentação do pênfigo vulgar, que pode ocorrer em pouco mais de 5% dos casos de pênfigos. É mais branda, incide em idades mais precoces e é, ainda, mais resistente ao tratamento.

Resolução da situação-problema

O médico, ao discutir o caso com o estomatologista, disse estar pensando em uma reação de hipersensibilidade (alergia), similar às do eritema multiforme, tendo sido essa a sua hipótese diagnóstica. Ao pedir a opinião do estomatologista, este afirmou que as lesões intrabucais eram compatíveis com sua hipótese, mas as de pele não coincidiam com as lesões "em alvo", vistas nos casos de eritema polimorfo, mais comumente palmoplantares. Aliado ao quadro clínico visto à faixa etária do paciente, disse ao colega médico que considerava a hipótese de pênfigo vegetante, que é bem mais rara do que as outras formas de pênfigo, perfazendo em torno de 5 a 7% dos casos. Combinaram, então, quais exames seriam realizados. O cirurgião-dentista realizou duas biópsias incisionais de porções íntegras da mucosa. O médico realizou biópsia incisional, removendo um fragmento de pele íntegra, próximo à dobra do cotovelo esquerdo nas proximidades de uma erosão. À hipótese de eritema multiforme, feita pelo médico, foi acrescentada a de pênfigo vegetante, aventada pelo estomatologista. Foram solicitados histopatológico de fragmentos de pele e mucosa e sorológico para IgG contra Dsg3. O laboratório da cidade não possuía condições técnicas para executar imunofluorescência direta. O exame histopatológico para ambos os fragmentos (de pele e mucosa) revelou acantólise intraepitelial suprabasal. No laudo da lesão de mucosa foi descrita a presença de bolha acantolítica intraepitelial, suprabasal, tendo sido observadas células de Tzanck nos espaços da fenda. O sorológico revelou títulos positivos para

IgG contra Dsg3. O diagnóstico final foi de pênfigo vegetante, que é uma forma mais branda e leve de pênfigo vulgar, que ocorre em faixas etárias prematuras, sendo uma forma mais benigna, porém, mais resistente ao tratamento, que é nesses casos, semelhante ao empregado no pênfigo vulgar, observada a regra de dosagem dos medicamentos em relação às variáveis, peso e idade do paciente.



Faça você mesmo

Use a sua imaginação! Construa uma maquete utilizando os materiais que quiser para mostrar dois cortes de epitélio da mucosa. Em um deles, represente esquematicamente uma bolha acantolítica. No outro, uma bolha subepitelial. Para tal, você pode usar: placas de isopor, cartolinas, canetas hidrográficas coloridas, tinta colorida em spray etc.

Faça valer a pena

1. Com relação à biópsia nas suspeitas de doenças autoimunes com repercussão bucal é correto afirmar que:

- a) Deve ser realizada removendo-se um fragmento contendo parte de uma lesão ulcerada.
- b) Deve ser realizada removendo-se um fragmento na periferia de uma das lesões, em que a mucosa esteja íntegra, facilitando uma boa observação pelo patologista.
- c) É indiferente remover mucosa íntegra ou ulcerada porque em caso positivo não mudará o diagnóstico.
- d) Deve ser removido fragmento contendo uma lesão completa, pois é aí que ocorre a reação Ac-Ag e não na mucosa íntegra.
- e) Não se utiliza biópsia em caso de suspeita de doença autoimune com manifestação bucal.

2. Qual o instrumento de corte mais apropriado para a realização de biópsia em mucosa bucal na suspeita de doença autoimune com repercussão bucal?

- a) Bisturi (cabo 3 com lâmina 12).
- b) Tesoura de íris e pinça de Allis.
- c) Punch, com diâmetro em torno de 4 mm.

d) Prende-se o fragmento com pinça Allis e remove-se com bisturi (cabo 13 e lâmina 15).

e) Indiferente, desde que se obtenha um fragmento representativo da lesão.

3. Qual o maior valor do exame sorológico para anticorpos circulantes, nos pênfigos e penfigoides?

a) No pênfigo vulgar, no diagnóstico e no acompanhamento da evolução do tratamento para avaliar sua eficácia.

b) Nos penfigoides, no diagnóstico e no acompanhamento da evolução do tratamento para avaliar sua eficácia.

c) Não tem valor apreciável nas doenças autoimunes com manifestação oral.

d) Esse exame não se aplica às doenças autoimunes quando a manifestação é exclusivamente na mucosa oral.

e) Só tem valor apreciável no acompanhamento da evolução do tratamento dos penfigoides.

Seção 4.3

Interpretação do sinal de Nikolsky e biópsia aplicados ao diagnóstico de penfigoide

Diálogo aberto

Vimos na seção anterior em uma clínica de especialidades médicas e odontológicas, de uma cidade do interior (50 mil habitantes), que um menor, acompanhado pela mãe, leucoderma (branco), de 14 anos, acometido de um surto decorrente da formação anterior de vesículas, disseminadas pela mucosa oral, que impediam a alimentação adequada, apresentava algumas lesões em pele (cotovelos). Foi atendido, primeiramente pelo médico clínico, que após o exame e hipótese diagnóstica de eritema multiforme, solicitou ao estomatologista sua opinião a respeito do quadro clínico. Este, após reexame do paciente, levantou a hipótese de pênfigo vegetante. Os dois profissionais, de comum acordo, solicitaram histopatológico de lesões de pele e mucosa oral, além de sorológico para IgG circulante contra Dsg3. De posse dos resultados, chegaram ao diagnóstico de pênfigo vegetante, que é a forma mais rara de pênfigo (5 a 7% dos casos).

No mesmo dia, após o paciente ter sido encaminhado para tratamento, compareceu, para consulta odontológica, uma mulher, M. A. M., xantoderma (descendente de japoneses) de 60 anos, com queixa de queimação na mucosa oral, principalmente na região de gengiva anterior superior, que sangrava à escovação. À anamnese, negou antecedentes alérgicos, encontrava-se com boa saúde, pais vivos, ambos com mais de 80 anos. O pai, japonês, hipertenso, e a mãe, brasileira, sem antecedentes médicos dignos de nota. Casada, M. A. M., é professora de ensino fundamental, aposentada, mãe de dois filhos (partos cesáreos). O exame físico extrabucal não foi contributivo. Ao exame intraoral, apresentava gengivite descamativa, mais eritematosa e sangrante ao toque, na região anterior superior. Observavam-se pequenas áreas erodidas em mucosa jugal esquerda. Embora não se notasse a presença de vesículas ou bolhas, ao secar a gengiva com jatos de ar, o estomatologista presenciou a formação de uma vesícula, que ao ser levemente pressionada, rompeu, dando origem a uma úlcera com fundo hemorrágico.

Procedeu à biópsia, utilizando bisturi (lâmina 12). O fragmento removido ficou bastante danificado, tendo sido feita uma segunda biópsia, com a utilização de um punch (4 mm) e ambos os fragmentos foram fixados e encaminhados ao laboratório.

Um questionamento inicial seria: por que na secagem da mucosa gengival da paciente M. A. M. formou-se uma vesícula? Suas informações referentes a idade, sexo e etnia da paciente poderiam contribuir para a hipótese diagnóstica? Por que ambos os fragmentos foram enviados ao laboratório, se o primeiro ficou danificado? Veremos, nesta seção, a interpretação do sinal de Nikolsky e a realização da biópsia no diagnóstico dos penfigoides de mucosa.

Nessas condições, veremos, a seguir, como o sinal de Nikolsky e a biópsia poderão contribuir decisivamente para a resolução do quadro clínico da paciente M. A. M.

Não pode faltar

Caro aluno, neste momento seria importante lembrar algumas características do penfigoide benigno de mucosas. Trata-se de doença autoimune cutâneo-mucosa, na qual a maior incidência de casos ocorre exclusivamente com manifestações na mucosa oral e outras, como a ocular, genital e gastrointestinal (com predileção pela mucosa de esôfago), preferencialmente em indivíduos idosos, sem conotação com sexo, raça ou situação geográfica. Um dos pontos cruciais que a diferencia dos pênfigos consiste na reação de autoimunidade, que no caso dos pênfigos ocorre contra componentes desmossômicos (desmogleína – Dsg1 e Dsg3), ocorrendo acantólise, que é a perda de adesão intercelular, com decorrente bolha intraepitelial, em situação suprabasal. Nos penfigoides, temos uma reação autoimune contra antígenos presentes na membrana basal e neste caso, dos hemidesmossomos (BPAG2, laminina 5, laminina 6, e integrina), resultando em descolamento entre o epitélio e conjuntivo. Nos penfigoides, não há acantólise e a bolha resultante é subepitelial.



Assimile

Os penfigoides podem afetar, além da mucosa oral (grande maioria dos casos, com mais de 80%), a mucosa da conjuntiva ocular, mucosa nasal, nasofaringe, laringe, o esôfago e a mucosa anogenital. Possuem grande tendência à cicatrização, de modo que nos casos de mucosa oral e cutâneos esse índice é menor, possuindo significado importante apenas quando outras mucosas são afetadas. Os penfigoides de mucosa oral e pele são denominados de baixo risco, sendo que os quadros ocorrentes em outras mucosas são considerados de alto risco, com prognóstico muitas vezes, sombrio.

1. Sinal de Nikolsky

Consiste na observação, em pele ou mucosa, imediatamente após haver uma pressão ou fricção, do aparecimento de uma vesícula ou bolha ou, na ausência destas, a separação da superfície do epitélio da mucosa ou pele. Isso se deve, no caso dos penfigoides, à perda de adesão ao nível dos hemidesmossomos, na zona de membrana basal (ZMB). Esse fenômeno pode ser observado nos penfigoides, com exceção do penfigoide bolhoso. A negatividade deste sinal, quer na mucosa ou na pele, não exclui a hipótese de penfigoide.



Assimile

A denominação “Sinal de Nikolsky” se deve ao médico russo Piotr Nikolski, que foi o primeiro a observar o fenômeno em paciente com doença autoimune.

Em pele, esse fenômeno é mais facilmente perceptível, porque as vesículas ou bolhas cutâneas são mais resistentes e mais flexíveis, permanecendo mais tempo antes de se romperem. Uma manobra semiotécnica comum na prática dermatológica consiste, após o sinal de Nikolsky, ao surgir uma bolha, pressioná-la em uma de suas extremidades, provocando seu deslizamento da posição inicial na direção da pressão de deslizamento. Essa manobra é conhecida como “manobra de Zumbusch” e pouco se aplica à mucosa pela fragilidade desta se comparada à pele, pois ao ser pressionada ou friccionada, na maioria das vezes, causa um descolamento do epitélio superficial da mucosa, deixando um leito ulceroso, sero-hemorrágico. Raramente ocorrerá uma vesícula ou bolha. Aqui cabe enfatizar que não se deve confundir o sinal de Nikolsky (pelo próprio nome: um “sinal” é sempre observado ao exame), com a manobra executada para observá-lo (manobra de Zumbusch).



Refleta

Você já verificou que no caso do pênfigo vulgar existe uma tendência ligada à etnia. Será que acontece o mesmo em relação aos penfigoides? E incidência com relação a sexo e idade? Alguns questionamentos sobre as variáveis descritas, bem como a reflexão sobre o seu conjunto, e interação com outras variáveis, vão possibilitar uma comparação importante sobre os dois grupos de doenças autoimunes (pênfigos e penfigoides), melhorando o seu entendimento.

2. Biópsia nos penfigoides

A biópsia é um dos procedimentos de primeira escolha nas lesões de mucosa oral suspeitas de penfigoide. Deve-se examinar toda a mucosa afetada e escolher, criteriosamente, um ou dois locais, nas proximidades das lesões, com aspecto de aparente integridade. Por precaução, deve-se remover dois ou mais fragmentos, pois, na dependência da integridade destes, eventualmente pode não ser possível ao patologista observar a totalidade do quadro histológico presente nos cortes. Via de regra, quando o tecido é macerado ou sofre danos durante sua remoção, o patologista, em seu laudo, coloca como observação e pode, eventualmente, sugerir nova biópsia. É oportuno lembrar, aqui, que a biópsia pode ser incisional ou excisional. A excisional deve ser empregada para a remoção de lesões únicas, com todas as características clínicas de benignidade (em que o exame complementar se presta também como tratamento), reservando-se a incisional para os casos ou de suspeita de neoplasias malignas (o cirurgião-dentista só opera câncer se fizer parte de equipe multidisciplinar e dentro dos limites de competência legal, mas pode e deve diagnosticá-lo) ou nas lesões benignas, mas de grande extensão, em que o interesse é identificá-las por meio de exames biópsia-dependentes. Embora se possa utilizar o bisturi, com lâmina delicada (de preferência a 12), para as biópsias em doenças autoimunes com repercussão na mucosa oral, corre-se menos riscos de danificar o fragmento de mucosa, com o emprego de um punch, geralmente de 4 mm de diâmetro, pois o uso deste, mesmo por profissionais sem grande destreza, possibilita obter porções mais íntegras e com profundidade padronizada (dificilmente conseguida com o bisturi), principalmente nos casos em que se tenha que realizar mais de uma biópsia, o que não é raro nas doenças autoimunes presentes na mucosa bucal. Aconselha-se ao cirurgião-dentista que tenha em seu arsenal de instrumental cirúrgico punches variando de 2 mm a 6 mm de diâmetro, dando-se preferência aos descartáveis, que são disponíveis esterilizados em suas embalagens e prontos para uso.



Exemplificando

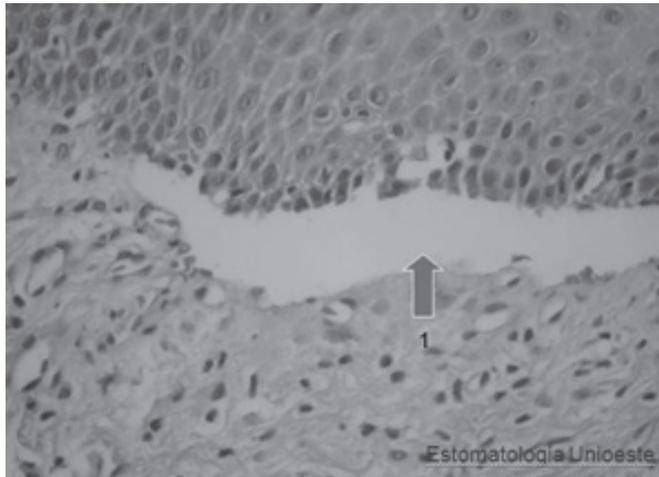
No penfigoide de membranas mucosas, os autoanticorpos da classe das IgG vão interagir com os antígenos, BPAG2, laminina 5, laminina 6, e integrina. No bolhoso, com BPAG2, BPAG1, laminina 5 e um antígeno de peso molecular de 105 kDa.

3. Histopatológico nos penfigoides

O exame histopatológico, nos penfigoides, vai mostrar a separação entre o epitélio e o tecido conjuntivo (conectivo), isto é, uma bolha subepitelial, não acantolítica e infiltrado inflamatório crônico, com presença de neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, sendo o quadro, semelhante nos penfigoides em geral.

Na imagem a seguir, de um corte histológico de penfigoide mucoso, podemos ver em coloração HE, a nítida separação entre epitélio e tecido conjuntivo, evidenciando que a reação de autoimunidade ocorreu na região da membrana basal (envolvimento hemidesmossômico). Quando há formação de bolha, esta é, no caso dos penfigoides, subepitelial, não acantolítica.

Figura 4.1 | Separação nítida entre epitélio e conjuntivo na ZMB (seta)



Fonte: <http://cac-php.unioeste.br/projetos/patologia/lesoes_fundamentais/ulcera/imagem7.php>. Acesso em: 24 jun. 2016.

Comparativamente, o histopatológico nos pênfigos irá demonstrar a perda de adesão intercelular à custa de danos desmossômicos, portanto, acarreta em uma acantólise (perda de adesão das células), no interior do epitélio (bolha intraepitelial), suprabasal, sendo evidenciadas células acantolíticas isoladas (células de Tzanck). A observação dessas duas figuras permite avaliar essa diferença crítica, entre o que acontece nos penfigoides (nos quais o epitélio mantém nítida a adesão celular) e nos pênfigos (em que o epitélio se mantém unido ao conjuntivo, havendo perda de adesividade interepitelial, a ponto de se notar células totalmente isoladas, umas das outras).



Assimile

O penfigoide benigno de mucosas é também conhecido como penfigoide cicatricial e penfigoide das membranas mucosas. Outras variedades de penfigoides, incluem o bolhoso, a dermatite herpetiforme, o penfigoide IgA linear, o herpes gestacional, e a epidermólise bolhosa, tendo todas em comum a reação de autoanticorpos na região de membrana basal e, portanto, envolvendo hemidesmossomos, variando os antígenos em cada uma das variedades de penfigoides.



Pesquise mais

BONISSON, L. A. et al. Penfigoide cicatricial: levantamento epidemiológico e relato de caso clínico. **Arquivo Brasileiro de Odontologia**, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: <http://www1.pucminas.br/Imagedb/documento/DOC_DSC_NOME_ARQUI20070530170836.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2016.

ALMEIDA, O. P. de. **Patologia oral série abeno**: odontologia essencial - parte básica. São Paulo: Artes Médicas, 2016. 168 p.



Vocabulário

Não confunda **acantólise** com **acantose**. A primeira significa perda da adesão interepitelial por dano desmossômico, com formação de bolha intraepitelial suprabasal e está presente nos pênfigos. A segunda significa um espessamento da camada espinhosa ou uma hiperqueratose ou hiperparaqueratose na superfície da mucosa, podendo estar presente, por exemplo, na leucoplasia.

Sem medo de errar

No caso da paciente M. A. M., de 60 anos, que compareceu para consulta com queixa de queimação na mucosa oral, principalmente na região de gengiva anterior superior, que sangrava à escovação, o exame intrabucal havia revelado uma gengivite descamativa, com áreas eritematosas e que sangravam ao toque (região anterior superior). Notavam-se também áreas erodidas em mucosa jugal esquerda. Não havia presença de vesículas ou bolhas, mas ao secar a gengiva com jatos de ar, o estomatologista presenciou a formação de uma vesícula, que ao ser pressionada, rompeu, dando origem a uma úlcera com fundo hemorrágico. De posse dessas informações coletadas durante o exame físico e mais os dados anamnéticos, o estomatologista fez hipótese diagnóstica de penfigoide de membranas mucosas. As questões anteriormente formuladas podem agora ser aqui respondidas e uma última, formulada para auxílio à hipótese clínica:

1. Dados como sexo, idade e etnia foram levados em consideração para a formulação da hipótese? Por que ao secar a mucosa com jatos de ar houve a formação de vesículas?

Com relação aos dados demográficos da paciente, somente a idade foi levada em consideração (penfigoide ocorre mais em idosos acima de 60 anos), não havendo relação com sexo (embora alguns autores digam que haja uma incidência ligeiramente maior nas mulheres) e etnia. No caso dos penfigoide de mucosa, a reação autoimune se dá ao nível da membrana basal nos hemidesmossomos. Por essa razão, ao secar a mucosa com jatos de ar, formou-se uma vesícula, pelo descolamento entre epitélio e conjuntivo, sendo bastante rara essa observação na mucosa oral.

Foi preciso remover dois fragmentos de áreas distintas da mucosa, porque o primeiro fragmento, removido com bisturi (lâmina 12), ficou bastante danificado. Um punch com 4 mm de diâmetro foi usado para remoção de outro fragmento. Ambas as peças foram fixadas em formol a 10%, identificadas e encaminhadas para anatomopatológico e foi solicitada sorologia de autoanticorpos circulantes (IgG e C3).

2. Por que o primeiro fragmento removido com bisturi não foi descartado, dado que foi considerado inadequado para o anatomopatológico?

Quanto à segunda questão, por motivos éticos, todo fragmento removido em biópsia deve ser enviado para análise, salvaguardando o bem-estar do paciente, mesmo em situações em que a peça removida seja considerada inadequada, ou ainda, mesmo naqueles casos em que o quadro clínico não sugira condição ou doença presente.

Os exames complementares solicitados revelaram os seguintes resultados:

Laudo histopatológico do fragmento 1 (removido com lâmina de bisturi): presença de infiltrado inflamatório crônico apresentando neutrófilos, linfócitos e escassos eosinófilos. Porção do epitélio pavimentoso estratificado, fragmentada, apresentando soluções de continuidade, presença de edema discreto na camada basal. A fragmentação epitelial não permitiu exame mais cuidadoso. Diagnóstico inconclusivo com sugestão de repetição da biópsia.

Laudo histopatológico do fragmento 2 (removido com punch de 4 mm): presença de bolha subepitelial, com separação entre o epitélio e o conjuntivo na região da ZMB. O tecido conjuntivo apresentava-se congesto, com infiltrado inflamatório crônico, evidenciando a presença de neutrófilos em grande número, linfócitos e eosinófilos. Diagnóstico: Penfigoide de membranas mucosas. O exame sorológico foi positivo para a presença de IgG e C3 circulantes, para títulos de diluição de até 1:100. Foi possível, então, fechar o diagnóstico como penfigoide benigno de mucosas.



Atenção

O sinal de Nikolsky nem sempre é percebido na mucosa oral e esse fato, se isolado, não afasta a hipótese diagnóstica. Quando é observado, entretanto, torna-se um subsídio importante ao diagnóstico do penfigoide de membranas mucosas.

Avançando na prática

Em uma policlínica odontológica

Descrição da situação-problema

Compareceu para consulta, J. L. S., 70 anos, sexo masculino, com queixa de que sua prótese parcial removível superior estava machucando sua gengiva. Durante a anamnese, referiu estar com boa saúde geral. A história médica revelou ser portador de hipertensão arterial moderada, sendo medicado com enalapril (1 cp 10 mg V. O. ao dia). Ao exame físico, sua P. A. foi aferida em 135 x 85. Ao exame físico intraoral, era portador de prótese parcial removível superior para suprir as ausências de 17, 16, 25, 26 e 27. Esta, ao ser retirada, se encontrava em boas condições de higiene, o mesmo acontecendo em relação à higiene bucal. A gengiva livre e inserida estava bastante eritematosa, com áreas pontuais de erosão na região anterior. Reinserida a P. P. R., verificou-se que não causava trauma, estando em boas condições funcionais. Na ausência de fatores locais que condicionassem a inflamação gengival, o clínico solicitou que o colega estomatologista examinasse o paciente. Ao efetuar a secagem da mucosa gengival com jatos de ar, o estomatologista verificou que do lado direito, o epitélio superficial “descolou” exibindo uma superfície brilhante. No lado esquerdo, a manobra provocou o surgimento de duas vesículas, próximas uma da outra, preenchidas por líquido amarelo avermelhado. Pressionando-as, lateralmente, uma delas rompeu e a outra deslizou na direção da pressão, por cerca de 5 mm, rompendo-se em seguida, exibindo líquido serossanguinolento. A mucosa de palato mole encontrava-se, também, eritematosa. Questionado sobre alguma dificuldade para deglutir, o paciente negou. A mucosa conjuntival apresentava-se com aspecto normal e sem queixas do paciente para o lado ocular ou outras mucosas que não a oral.



Lembre-se

É importante lembrar que no penfigoide cicatricial, a presença de lesões em mucosa ocular, nasofaríngea e outras mucosas exige investigação mais cuidadosa e, nesses casos, o paciente deve ser encaminhado à especialidade pertinente (oftalmologista em caso de lesão na conjuntiva ocular ou otorrino em caso de lesões de nasofaringe ou orofaringe).

Resolução da situação-problema

O estomatologista referiu ao clínico a hipótese de penfigoide de membranas mucosas. Foram realizadas, então, duas biópsias gengivais, com utilização de punch de 4 mm. Solicitou exame anatomopatológico, imunofluorescência direta e sorologia para autoanticorpos circulantes contra antígenos da ZMB. Os resultados foram os seguintes:

Histopatológico: epitélio pavimentoso, estratificado, exibindo orto e paraqueratose e bolha não acantolítica subepitelial. No conjuntivo, processo inflamatório crônico com presença de infiltrado neutrofílico, evidenciando, também, linfócitos e eosinófilos.

A imunofluorescência direta exibiu forte fluorescência no limite da ZMB, ao longo de sua extensão. A sorologia foi positiva para IgA, IgG e C3. O diagnóstico foi fechado como penfigoide cicatricial. O estomatologista recomendou a confecção de moldeira individual superior em silicone e foi prescrito propionato de clobetazol, creme a 0,05%, para ser colocado no leito da moldeira e usado 3 x ao dia durante 4 semanas, com novo retorno após o tratamento, ou antes, no caso de alguma intercorrência ou agravamento do quadro. Finalmente uma questão bastante discutida e que vale a pena ser ressaltada aqui: o estomatologista deve tratar casos de penfigoide de mucosa, posto que é uma doença geral, com manifestação bucal? A resposta correta é: pode e deve, mas usando sempre o bom senso e atitudes clínicas éticas. Na maioria das vezes, o penfigoide de mucosas ocorre unicamente na boca. Nesses casos, deve-se ter boa certeza de que principalmente a mucosa ocular não esteja afetada e então, tratar do paciente. Deve-se sempre, cientificar o paciente de uma possível ocorrência em outras mucosas, manter com ele um contato de acompanhamento durante o tratamento e após seu término. Nos casos de alguma posterior intercorrência em outras mucosas, encaminhá-lo ao especialista da área médica, com um relatório detalhado do caso, diagnóstico, tratamento empregado e evolução do quadro clínico.



Faça você mesmo

Agora, propomos a você, aluno, a confecção de um quadro geral, mostrando em colunas, tipo de penfigoide, a classe de autoanticorpos e os antígenos contra os quais atuam.

Faça valer a pena

1. O sinal de Nikolsky, nos penfigoides benignos mucosos, expressa:

- a) Acantólise (bolha intraepitelial suprabasal).
- b) Nunca se manifesta nos penfigoides.
- c) Descolamento entre epitélio e conjuntivo.
- d) Processo inflamatório crônico inespecífico.
- e) Dano ao nível dos desmossomos no epitélio da mucosa oral.

2. Nos penfigoides com manifestação oral, ao se escolher uma área para biópsia, levamos em consideração:

- a) Nunca se faz biópsia na suspeita de penfigoides com manifestação na mucosa oral.
- b) A escolha deve recair sobre uma área de mucosa, aparentemente íntegra nas proximidades de uma lesão.
- c) A escolha deve recair sobre a área de mucosa onde se localiza a lesão, a qual deve ser removida.
- d) Independentemente das áreas lesionadas, será feita sempre em área de mucosa jugal.
- e) É indiferente que a biópsia seja ou não realizada em área lesionada ou íntegra.

3. Nos penfigoide de mucosa, considerando-se a pele e a mucosa, onde o sinal de Nikolsky pode ser mais facilmente observado?

- a) Na mucosa, porque não ocorre na pele.
- b) Na pele, porque não ocorre na mucosa.
- c) Em ambas, mas mais frequentemente na mucosa.
- d) Na pele, em decorrência de as bolhas serem mais estáveis do que na mucosa.
- e) Não se observa o sinal de Nikolsky nas doenças autoimunes, nem em pele ou mucosa.

Seção 4.4

Imunofluorescência indireta aplicada a doenças com manifestações orais

Diálogo aberto

Caro aluno, lembramos que na seção anterior estudamos a interpretação do sinal de Nikolsky e biópsia aplicados ao diagnóstico de penfigoide. Nesta seção, estudaremos como a imunofluorescência indireta (IFI) poderá nos auxiliar no diagnóstico das doenças autoimunes com manifestação bucal.

Voltando à policlínica odontológica, na qual em consulta inicial, o paciente J. L. S., de sexo masculino, de 70 anos, leucoderma (branco), queixa-se que sua prótese parcial removível (PPR) superior estava traumatizando a gengiva. O paciente estava com boa saúde geral. Não havia queixas de ardor ou outro sintoma ocular, e nem em outras mucosas. O exame físico intraoral revelou boa higiene oral, e gengivite descamativa, com eritema disseminado pela mucosa gengival e áreas pontuais de erosão. A prótese parcial removível se mostrou atraumática. O clínico solicitou o exame pelo estomatologista, que ao secar a gengiva com jatos de ar, provocou o aparecimento de duas vesículas na gengiva superior do lado esquerdo e descolamento da superfície do epitélio, no lado direito. À pressão digital lateral, uma das vesículas se rompeu e a outra deslizou no sentido da pressão. Diante desse quadro clínico, qual o significado das vesículas que apareceram quando o profissional secou a gengiva com jatos de ar? Que hipótese diagnóstica pode ser feita? Quais exames complementares poderão auxiliar o diagnóstico final? Em decorrência, que tratamento poderá ser instituído?

Ao estudar com atenção esta seção, você estará apto não só a responder a esses questionamentos, mas às situações clínicas análogas, que possam acontecer em sua prática profissional. Devemos lembrá-lo de que a descoberta de novas tecnologias e de novos equipamentos tem crescido quase que exponencialmente nas últimas duas décadas, o que vai impor uma constante atualização ao longo de sua formação e posterior vida profissional. Entretanto, para bem utilizar o novo, devemos conhecer com bastante afinco as técnicas que, não obstante tenham sido introduzidas há mais tempo, continuam ainda a produzir resultados com muita eficiência. Veremos nesta

seção que a imunofluorescência é um bom exemplo de eficiência e de emprego, ainda por muitos anos. Sucesso nos estudos!

Não pode faltar

1. Generalidades e conceito

A imunofluorescência foi utilizada inicialmente em meados da década de 1960, quando se conseguiu revelar anticorpos tanto no tecido, no soro circulante, nas doenças vesicobolhosas autoimunes, em particular, nos pênfigos vulgar (PV) e foliáceo (PF) e no penfigoide bolhoso (PB). A partir do desenvolvimento da técnica de imunofluorescência indireta (IFI), esta tem representado um importante auxílio diagnóstico nas doenças autoimunes com repercussão bucal (pênfigos e penfigoides) e em outras doenças inflamatórias importantes (lúpus eritematoso sistêmico, vasculites, líquen plano), sendo, muitas vezes possível a partir da IFI, uma correlação do prognóstico dos doentes em relação ao andamento do tratamento instituído.

Conceitualmente, a IFI é a técnica na qual um substrato obtido a partir de tecido humano normal (dependendo do protocolo utilizado pelo laboratório, utiliza-se pele de pálpebra, mama ou prepúcio) ou epitélio de esôfago de macaco ou murinos é, então, marcado por uma substância fluorescente (que a ele se liga por ligações covalentes), sendo a resultante denominada conjugado fluorescente. A substância fluorescente é denominada fluorocromo. A mais utilizada em IFI é o isotiocianato de fluoresceína, de cor verde. Também é utilizada em algumas reações de IFI a rodamina, que fluoresce em vermelho. Esses fluorocromos têm a propriedade de absorver luz e, quando excitados por uma fonte de luz ultravioleta (UV), emitem luz no espectro visível, diferente da emitida pelo tecido-alvo. Como estão ligados ao anticorpo, quando ocorre a reação com o antígeno, é possível a observação da reação do complexo imune ao microscópio de fluorescência.

2. Modalidades

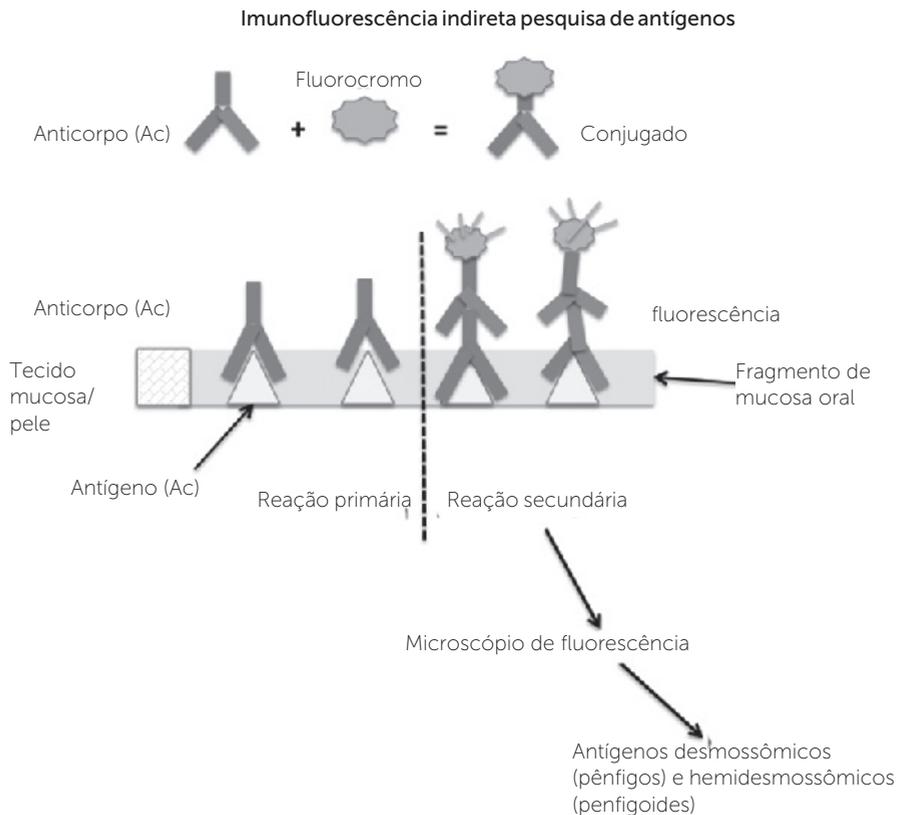
A IFI pode ser realizada com a utilização de fragmentos de pele ou mucosa do paciente na qual se evidencia a reação dos autoanticorpos com os antígenos contra os quais foram expostos (Figura 4.2). Também possibilita a titulação dos autoanticorpos circulantes no soro do paciente, sendo o resultado a visualização da fluorescência na maior diluição titulada Figura 4.3. Lembramos aqui, que essa segunda modalidade não é contributória no diagnóstico do penfigoide benigno de mucosa.



Refleta

Caro aluno, para que fique bem reforçado, reflita sobre a utilidade da IFI na segunda modalidade: ela tem muita utilidade no diagnóstico dos pênfigos, mas nenhuma no caso dos penfigoides mucosos, pois não é capaz de detectar os autoanticorpos circulantes no soro.

Figura 4.2 | Esquema da IFI na pesquisa de antígenos



Fonte: elaborada por Silveira (2016).

2.1 Pesquisa de antígenos

Para a pesquisa de antígenos seguem-se os seguintes passos:

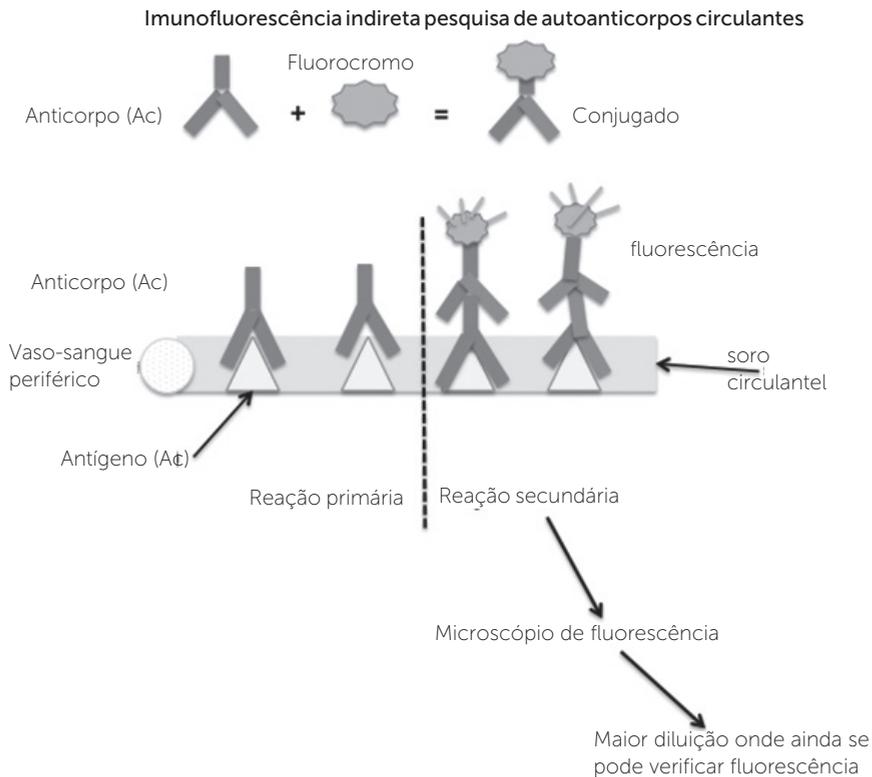
- Incubação do tecido no qual se quer pesquisar o antígeno (Ag) com o anticorpo (Ac) específico obtido (em animal ou Ac monoclonal), levando à formação de um imunocomplexo;

- Realização de lavagem para retirada do excesso de anticorpos monoclonais;
- Após a lavagem, a preparação é incubada com anticorpos marcados com fluorocromos, específicos para o anticorpo monoclonal;
- É realizada uma nova lavagem para retirada de excessos;
- Visualização no microscópio fluorescente. Caso existam antígenos no tecido examinado, ocorrerá a ligação destes com os anticorpos específicos ou monoclonais, que por sua vez formarão um complexo com os anticorpos marcados, tornando possível a visualização.

Um esquema bastante simplificado da técnica explicada de IFI para pesquisa de antígenos em fragmento de pele ou mucosa do doente, seria:

- Amostra de pele ou mucosa (Ag?) + Ac específico → Ag-Ac (lavagem).
- Ag-Ac após lavagem + conjugado anti-imunoglobulina (nova lavagem) → Observação ao microscópio de fluorescência.

Figura 4.3 | Esquema da IFI na pesquisa de autoanticorpos circulantes



Fonte: elaborada por Silveira (2016).



Exemplificando

A imunofluorescência indireta a partir do soro do paciente suspeito de ser portador de penfigoide benigno de mucosa não é capaz de revelar autoanticorpos circulantes, mas no penfigoide bolhoso pode ser efetiva (em torno de 80% dos pacientes de penfigoide bolhoso adquirem autoanticorpos circulantes). Para suspeita de penfigoide de mucosa, a indicação de IFD seria a modalidade executada a partir de fragmento de mucosa, além do histopatológico.

2.2 Pesquisa de autoanticorpos

Para a pesquisa de autoanticorpos teríamos os seguintes passos:

- Antígenos, para a doença a ser analisada, são fixados em lâminas de vidro;
- O soro do paciente suspeito de ser portador da doença é diluído, colocado sobre o antígeno e incubado para permitir a formação do complexo antígeno-anticorpo (caso haja anticorpos para a doença a ser esclarecida, no soro do paciente);
- Realiza-se uma lavagem para a retirada de excessos;
- Após a lavagem, a preparação é incubada com o conjugado fluorescente e, se houver autoanticorpos no soro, o conjugado reage com o autoanticorpo específico para o antígeno;
- Realiza-se mais uma lavagem;
- Visualiza-se no microscópio de fluorescência. Caso no soro do paciente existam anticorpos para a doença pesquisada, esses se ligarão aos antígenos fixados na lâmina, originando um imunocomplexo.
- Ao se incorporar o antianticorpo com o conjugado fluorescente, esse se ligará ao anticorpo presente no imunocomplexo, permitindo sua visualização. Essa técnica permite a distinção das classes de imunoglobulinas (autoanticorpos).

Esquemáticamente, teríamos:

- Ag (lâmina) + soro do paciente (Ac?) → Ag-Ac (lavagem).
- Ag-Ac + conjugado anti-imunoglobulina (nova lavagem) + Observação ao microscópio de fluorescência → Determinação do título e classe do autoanticorpo.

3. Classes dos principais antígenos presentes nos tecidos (pele e mucosa) de pacientes portadores de pênfigos e penfigoides

Essas classes de antígenos deverão, à medida que se desenvolve a prática clínica da estomatologia, ser sempre lembradas, pois são bastante úteis na solicitação de exames complementares para o diagnóstico das doenças autoimunes com manifestação bucal. Em seções futuras, veremos também que são úteis no auxílio ao diagnóstico de diversas doenças inflamatórias com repercussão na mucosa oral.

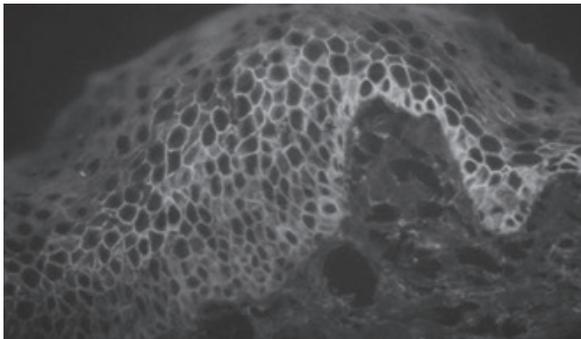
- Pênfigo foliáceo (Exclusivo de pele. Lembrar que não expressa manifestações em mucosa oral): Desmogleína 1.
- Pênfigo vulgar: Desmogleína 3 e 1.
- Pênfigo vegetante: Desmogleína 3 e 1.
- Pênfigo paraneoplásico: Desmogleínas 1 e 3 e desmoplaquinas.
- Penfigoide cicatricial (penfigoide benigno de mucosa): BPAG2, lamininas 5 e 6 e integrina.
- Penfigoide bolhoso: BPAG 1 e 2, laminina 5 e um antígeno de 105 Kda.



Assimile

No pênfigo vulgar, os autoanticorpos dominantes presentes são IgG da classe IgG4, contra os antígenos interepiteliais (desmogleínas), sendo que na variedade mucosa, a Dsg3 e na cutâneo-mucosa, Dsg1 e Dsg3. Lembrar que em um resultado de IFI de paciente com lesões de PV exclusivamente na mucosa oral, a presença de IgG contra Dsg1, cria a expectativa de que num futuro de prazo variável, poderão, eventualmente, surgir lesões cutâneas.

Figura 4.4| Resultado de IFI, mostrando o padrão de deposição intraepitelial, presente nos pênfigos



Fonte: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n4/v85n4a10.pdf>>. Acesso em: 13 jun. 2016.

Notar que a fluorescência ocorre entre as células, sendo, nesse caso, o dano ao nível dos desmossomos, responsáveis pela adesão celular do epitélio. Em uma lâmina HE, no histopatológico, se observaria o fenômeno de acantólise e em caso de bolha, intraepitelial suprabasal.



Pesquise mais

Caro aluno, o trabalho aqui indicado possibilitará a você abrir o leque de possibilidades das aplicações diagnósticas da IFI, em outro grupo de doenças autoimunes, importantes, fora do grupo das vesicobolhosas, mas muitas das quais também com manifestações bucais, agora no campo da reumatologia.

BRITO, F. A. et al. Detecção de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2: definindo a diluição de triagem adequada para o diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 13–20. 2013. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/PDFs/5401/RBR_541PTArtigo03.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2016.



Faça você mesmo

Desenvolva um quadro prático contendo os autoanticorpos e respectivos antígenos contra o(s) qual(is) atua(m) nas doenças autoimunes com repercussão na mucosa oral. Use a imaginação criativa para estabelecer o formato. Sugestão: fluxogramas; planilhas ou diagramas conceituais.



Vocabulário

Fluxograma: é uma representação gráfica, utilizando-se de figuras geométricas unidas por segmentos de reta ou setas, utilizada para descrever procedimentos, rotinas ou ações situacionais.

“Padrão-ouro”: classifica determinado exame complementar, como referência-padrão no diagnóstico ou avaliação evolutiva para determinada doença.

Patognomônico: classifica determinado sinal ou sintoma, como determinante para o diagnóstico de uma condição ou doença. Advertimos aqui, a você, aluno, que a prática clínica, somada ao conhecimento científico adquirido determinam a capacidade do profissional a aventar uma hipótese frente a um sinal, sintoma ou conjunto destes. Esse termo, se utilizado, deve ser avaliado com reservas.

Sem medo de errar

Retornamos agora aos questionamentos para a resolução do caso do paciente J. L. S., masculino, de 70 anos, leucoderma (branco) que se queixava que sua prótese removível superior estava traumatizando a gengiva. O paciente apresentava bom estado geral (BEG). Não havia queixas de ardência ou outro sintoma ocular e nem em outras mucosas. Possuía boa higiene oral e apresentava gengivite descamativa, com eritema disseminado pela mucosa gengival e áreas pontuais de erosão. A prótese era atraumática. O aparecimento das vesículas quando o estomatologista secou a gengiva com jatos de ar, somado à idade do paciente e ao quadro clínico de gengivite descamativa, levou à hipótese diagnóstica de penfigoide cicatricial (penfigoide benigno de mucosa). Procedeu então a duas biópsias, solicitando histopatológico, imunofluorescência direta e sorologia para anticorpos contra ZMB. Em decorrência, que tratamento poderá ser instituído?

O exame histopatológico revelou bolha não acantolítica subepitelial e infiltrado inflamatório com presença de neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. A imunofluorescência direta mostrou deposição linear e contínua de IgG e C3 ao longo da ZMB e o sorológico foi negativo para autoanticorpos circulantes. O diagnóstico final foi penfigoide benigno mucoso. O estomatologista recomendou, então, ao clínico, que providenciasse moldeiras individuais em silicone e o tratamento instituído foi a aplicação tópica, com o auxílio das moldeiras flexíveis, de propionato de clobetazol a 0,05% 3 x ao dia durante quatro semanas. O paciente foi orientado a retornar imediatamente no caso de sintomatologia em outras mucosas, em especial a ocular. Um mês depois do início do tratamento, o paciente apresentava excelente remissão do quadro gengival.



Atenção

Aqui deve ser dada atenção, na situação-problema estudada, para o resultado negativo da sorologia, que não detectou autoanticorpos circulantes do penfigoide benigno de mucosa. Você deve lembrar sempre desse detalhe: esse exame não é eficiente para os penfigoide, embora seja muito útil no auxílio ao diagnóstico dos pênfigos!

Avançando na prática

Um dia no consultório de um estomatologista

Descrição da situação-problema

Compareceu à clínica, paciente A. C. C., sexo feminino, 39 anos, leucoderma (branca) com ulcerações disseminadas pela mucosa bucal. Os sintomas bucais tiveram início há 15 dias. Os lábios apresentavam ulcerações e crostas de

cicatrização. Exibia algumas úlceras em cicatrização recente na pele dos membros superiores de ambos os lados. Referia fraqueza e perda de peso por ter grande dificuldade para deglutir alimentos. Apresentava pele seca e flácida, com sinais evidentes de desidratação. Questionada sobre as marcas cutâneas, referiu que havia aparecido bolhas na pele uns três dias após o quadro bucal e que romperam deixando “feridas”.

A anamnese não relatou antecedentes semelhantes. No exame físico extrabucal, mostrou sinais de desidratação e fraqueza. A pressão arterial (PA) aferida foi 100 x 60, perguntada a respeito, referiu ser normotensa (120 x 70). O exame físico intrabucal mostrou ulcerações disseminadas pela mucosa, incluindo palato, gengiva, ventre lingual, assoalho bucal e mucosas jugais. O estomatologista, baseado no quadro da paciente e levando em consideração a idade da paciente, localização, tipo, extensão e gravidade das lesões, chegou a que hipótese diagnóstica e propôs quais exames complementares? Adiantamos aqui que propôs efetuar biópsias com vistas a solicitar os exames complementares. Em vista do quadro bucal, extremamente doloroso e a situação geral da paciente, esta recusou a se submeter a procedimentos cirúrgicos. Diante desse problema, o estomatologista encaminhou a paciente ao hospital para reidratação parenteral e avaliação da sintomatologia com vistas a tratamento de alívio até se chegar a um diagnóstico.



Atenção

O ponto crítico para a resolução do quadro clínico da paciente está na recusa dela em se submeter a procedimento de biópsia, tendo em vista seu quadro bucal doloroso. Como proceder em um caso desses?



Lembre-se

Um paciente pode se recusar a se submeter a qualquer exame complementar ou procedimento que lhe seja proposto. É um direito inatacável. Neste caso, o profissional deve, após esclarecer ao paciente o porquê da solicitação, redigir na ficha clínica um termo circunstanciado, no qual conste o exame proposto, sua finalidade e sua importância, bem como o fato de o paciente ter se recusado a se submeter a ele. Esse termo deve ser assinado pelo paciente ou por seu responsável, se for menor ou incapaz. Esse fato preserva o profissional diante das queixas futuras e ao mesmo tempo revela seu comportamento ético.

Lembre-se sempre que não existe, na maioria das vezes, um único exame que possa por si só auxiliar um diagnóstico. Você deve sempre ter em mente o leque de possibilidades alternativas e seguras nesse sentido, com vistas ao correto atendimento do paciente, mesmo quando ele se nega a realizar quaisquer deles.

Resolução da situação-problema

A paciente A. C. C., sexo feminino, 39 anos, leucoderma (branca), em vista da gravidade do quadro na mucosa bucal e seu estado geral de fraqueza e mal-estar, recusou-se a se submeter à biópsia. Em decorrência de apresentar sinais evidentes de desidratação, com hipotensão arterial, o estomatologista solicitou sua internação hospitalar para reidratação parenteral e tratamento sintomático. Baseado nos dados de idade da paciente, localização, tipo e extensão das lesões configurou a hipótese diagnóstica de pênfigo vulgar. Diante da recusa da paciente em submeter-se a biópsias, solicitou que no hospital se coletasse sangue para execução de IFI e ELISA. As medidas de reidratação parenteral tomadas no hospital com aplicação concomitante de corticoterapia, administrada pelo médico atendente, resultaram em boa melhora do estado geral e bucal da paciente. A IFI demonstrou autoanticorpos contra Dsg3. O ELISA quantificou alta taxa de autoanticorpos contra desmogleínas Dsg1 e Dsg3. Com base nesses resultados, mesmo na ausência de histopatológico e imunofluorescência direta, o diagnóstico final pode ser fechado como pênfigo vulgar. Após a alta do hospital, em seu retorno para nova consulta, aceitou submeter-se a biópsias. Foram solicitados, então, histopatológico e imunofluorescência direta. O histopatológico revelou acantólise intraepitelial suprabasal e presença de células de Tzanck (acantolíticas isoladas). A imunofluorescência direta mostrou depósito intercelular de IgG contra desmogleína Dsg3 intraepitelial. O diagnóstico de pênfigo vulgar foi reafirmado e a paciente foi encaminhada ao seu médico, com relatório dos resultados e evolução do quadro clínico, para tratamento e acompanhamento.



Faça você mesmo

Caro aluno, neste ponto de seus estudos, colete as informações vistas por você nesta e em seções anteriores, sobre as doenças autoimunes com manifestações bucais e construa uma tabela, contendo o nome da doença, os exames complementares mais importantes para diagnosticá-las, atribuindo pesos aos exames: (1) – pouco efetivo; (2) – efetivo e (3) – muito efetivo. Assim, com o tempo, você poderá desenvolver seus próprios protocolos gerais de atenção sobre a interação dos exames em busca do diagnóstico correto. Isso será muito importante para a sua atuação profissional e um ótimo indicador do seu progresso na experiência clínica adquirida.

Faça valer a pena

- 1.** Em relação ao auxílio ao diagnóstico do penfigoide de mucosa, a imunofluorescência indireta a partir do soro do paciente suspeito é:
- a) Bastante sensível e específica.
 - b) Ineficaz por não revelar os títulos de autoanticorpos circulantes.
 - c) Utilizada como primeira escolha no diagnóstico dos penfigoides.
 - d) Indicada e pode ser utilizada, com taxa de média positividade nos penfigoides.
 - e) Mais eficiente do que o ELISA no diagnóstico dos penfigoides.
- 2.** Qual dos exames complementares utilizados no diagnóstico de pênfigos e penfigoides é considerado o mais sensível e específico?
- a) Imunofluorescência indireta do soro suspeito de penfigoide.
 - b) ELISA no pênfigo vulgar e penfigoide de mucosas.
 - c) Imunofluorescência direta nos pênfigos e penfigoides.
 - d) Imunofluorescência direta, apenas nos pênfigos.
 - e) Imunofluorescência direta apenas nos penfigoides.
- 3.** Se um paciente suspeito de ser portador de penfigoide benigno de mucosa se recusa a submeter-se a biópsias, qual(is) outro(s) exame(s) poderia(m) auxiliar a fechar o diagnóstico?
- a) IFI para antígenos teciduais e IFD.
 - b) IFD e sorológico para autoanticorpos circulantes.
 - c) ELISA.
 - d) ELISA e IFI para autoanticorpos circulantes.
 - e) Immunoblotting e IFI para autoanticorpos circulantes.

Referências

AOKI V. et al. Imunofluorescência direta e indireta. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 490-500, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n4/v85n4a10.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

BRITO, F. A. et al. Detecção de anticorpos antinucleares por imunofluorescência indireta em células HEp-2: definindo a diluição de triagem adequada para o diagnóstico das doenças reumáticas autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 1, p. 13–20, 2013. Disponível em: <http://www.reumatologia.com.br/PDFs/5401/RBR_541PTArtigo03.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2016.

BRITO, M. M. C. et al. Citologia de Tzanck: redescobrimo uma antiga ferramenta diagnóstica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 431-433, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n4/v84n04a19.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

BONISSON, L. A. et al. Penfigoide cicatricial: levantamento epidemiológico e relato de caso clínico. **Arquivo Brasileiro de Odontologia**, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: <http://www1.pucminas.br/imagedb/documento/DOC_DSC_NOME_ARQUI20070530170836.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2016.

CUNHA, P. R.; BARRAVIERA, S. R. C. S. Dermatoses bolhosas autoimunes. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 2, p. 111-24, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v84n2/v84n2a03.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.

OLIVEIRA, L. R. **Doenças autoimunes mucocutâneas**: vesículo-bolhosas. Belo Horizonte: Unincor, 2012. Disponível em: <<https://lucinei.wikispaces.com/file/view/16++Doenc%CC%A7as+Auto-imunes+com+manifestac%CC%A7o%CC%83es+bucais.pdf>>. Acesso em: 26 maio 2016.



ISBN 978-85-8482-682-7



9 788584 826827 >