



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de revisão

# O que o reumatologista deve saber sobre as manifestações orofaciais das doenças reumáticas autoimunes



Aline Lauria Pires Abrão<sup>a,\*</sup>, Caroline Menezes Santana<sup>b</sup>, Ana Cristina Barreto Bezerra<sup>a</sup>, Rivadávio Fernandes Batista de Amorim<sup>b</sup>, Mariana Branco da Silva<sup>c</sup>, Licia Maria Henrique da Mota<sup>d</sup> e Denise Pinheiro Falcão<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 4 de fevereiro de 2015

Aceito em 28 de agosto de 2015

On-line em 11 de fevereiro de 2016

#### Palavras-chave:

Doenças reumáticas autoimunes

Manifestações orofaciais

Saliva

Lesões bucais

Doença periodontal

### R E S U M O

Manifestações orofaciais ocorrem com frequência nas doenças reumáticas e, comumente, representam sinais iniciais ou de atividade da doença que ainda são negligenciados na prática clínica. Entre as doenças reumáticas autoimunes com possíveis manifestações orais incluem-se artrite reumatoide (AR), miopatias inflamatórias (MI), esclerose sistêmica (ES), lúpus eritematoso sistêmico (LES), policondrite recidivante (PR) e síndrome de Sjögren (SS). Sinais e sintomas orofaciais, como hipossalivação, xerostomia, disfunções temporomandibulares, lesões na mucosa bucal, doença periodontal, disfagia e disfonia, podem ser a primeira expressão dessas doenças reumáticas. Este artigo revisa as principais manifestações orofaciais das doenças reumáticas que podem ser de interesse do reumatologista, para diagnóstico e acompanhamento das doenças reumáticas autoimunes.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases

#### A B S T R A C T

Orofacial manifestations occur frequently in rheumatic diseases and usually represent early signs of disease or of its activity that are still neglected in clinical practice. Among the autoimmune rheumatic diseases with potential for oral manifestations, rheumatoid arthritis (RA), inflammatory myopathies (IM), systemic sclerosis (SSc), systemic lupus erythematosus (SLE), relapsing polychondritis (RP) and Sjögren's syndrome (SS) can be cited. Signs and symptoms such as oral hyposalivation, xerostomia, temporomandibular joint

#### Keywords:

Autoimmune rheumatic diseases

Orofacial manifestations

Saliva

Oral lesions

Periodontal disease

\* Autor para correspondência.

E-mail: [alinelauria@hotmail.com](mailto:alinelauria@hotmail.com) (A.L. Abrão).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.011>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

disorders, lesions of the oral mucosa, periodontal disease, dysphagia, and dysphonia may be the first expression of these rheumatic diseases. This article reviews the main orofacial manifestations of rheumatic diseases that may be of interest to the rheumatologist for diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

As doenças reumáticas autoimunes são um grupo heterogêneo de condições caracterizadas pelo rompimento da tolerância imunológica e produção de autoanticorpos e uma série de substâncias responsáveis por lesões em diversas estruturas do organismo. Nessa categoria podem ser incluídas: a artrite reumatoide (AR), as miopatias inflamatórias (MI), a esclerose sistêmica (ES), o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome de Sjögren (SS).<sup>1</sup>

Algumas doenças reumáticas apresentam manifestações mucocutâneas. Geralmente, as alterações são consequências de distúrbios sistêmicos e manifestam-se de forma insidiosa, podendo apresentar sinais e sintomas na cavidade oral (tabela 1). Contudo, a abordagem bucal no contexto das doenças autoimunes parece não ter despertado ainda o interesse científico. Serão discutidos alguns achados clínicos odontológicos frequentemente encontrados nos pacientes atendidos no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB), fundamentados numa revisão de literatura narrativa. Para esta revisão, foram inseridos os seguintes termos no banco de dados da PubMed *Rheumatic Autoimmune Disease [all fields] AND dentistry [all fields]*. Limitou-se aos estudos feitos em humanos. Verificou-se a existência de somente 68 artigos publicados até 21 de junho de 2015. Alguns estudos apontam dados epidemiológicos de interesse médico-odontológico. Nesse contexto, percebe-se claramente a pouca abordagem do assunto. Contudo, os artigos evidenciam que o cirurgião-dentista pode e deve atuar no diagnóstico precoce e manejo dessas doenças, uma vez que esses pacientes apresentam necessidades específicas.

Assim, esta revisão narrativa se propõe a abordar as principais manifestações orofaciais nas doenças reumáticas autoimunes que podem ser de interesse do reumatologista para diagnóstico e acompanhamento clínico.

## Revisão de literatura

### Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune e de etiologia desconhecida.<sup>2</sup> As características clássicas dessa doença são poliartrites crônicas, bilaterais e simétricas, dores e inflamações articulares que podem resultar em deformidade, instabilidade e destruição das articulações sinoviais.<sup>3,4</sup> Acomete, com mais frequência, a membrana sinovial das pequenas articulações das extremidades, origina tumefação, edema e dor, pode levar à destruição óssea e cartilaginosa, incapacidade grave e mortalidade prematura.<sup>3</sup>

As manifestações orofaciais mais comuns em pacientes com AR são:

### Disfunção temporomandibular

A articulação temporomandibular (ATM) é uma articulação sinovial e pode ser acometida por distúrbios nos tecidos não articulares tais como: espasmos musculares, fibromialgia, distrofia miotônica, dentre outras. Contudo, os tecidos articulares da ATM também podem ser afetados por traumas mecânicos, infecções, iatrogenias, gota, bem como por doenças reumáticas autoimunes, como AR e psoríase.<sup>5</sup> Observa-se presença de mediadores inflamatórios típicos da osteoartrite, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF) -  $\alpha$ , interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6 e a IL-8. Tais achados estão correlacionados com a extensão da doença, isto é, sintomas clínicos, quantidade de derrame articular ou alterações morfológicas.<sup>6,7</sup>

As disfunções temporomandibulares (DTMs) são consideradas as condições mais comuns de dor orofacial de origem não dental e é função do cirurgião-dentista fazer o exame clínico da ATM e solicitar exames por imagem dessa região anatômica. A DTM pode manifestar sintomas como dor de ouvido, dor de cabeça, neuralgias inespecíficas e dor de dente. Seu diagnóstico requer abordagem de natureza odontológica e médica, o que faz a avaliação da prevalência de DTM uma questão complexa. Observa-se que seu estudo é frequentemente negligenciado na prática clínica das doenças autoimunes reumáticas.<sup>8,9</sup>

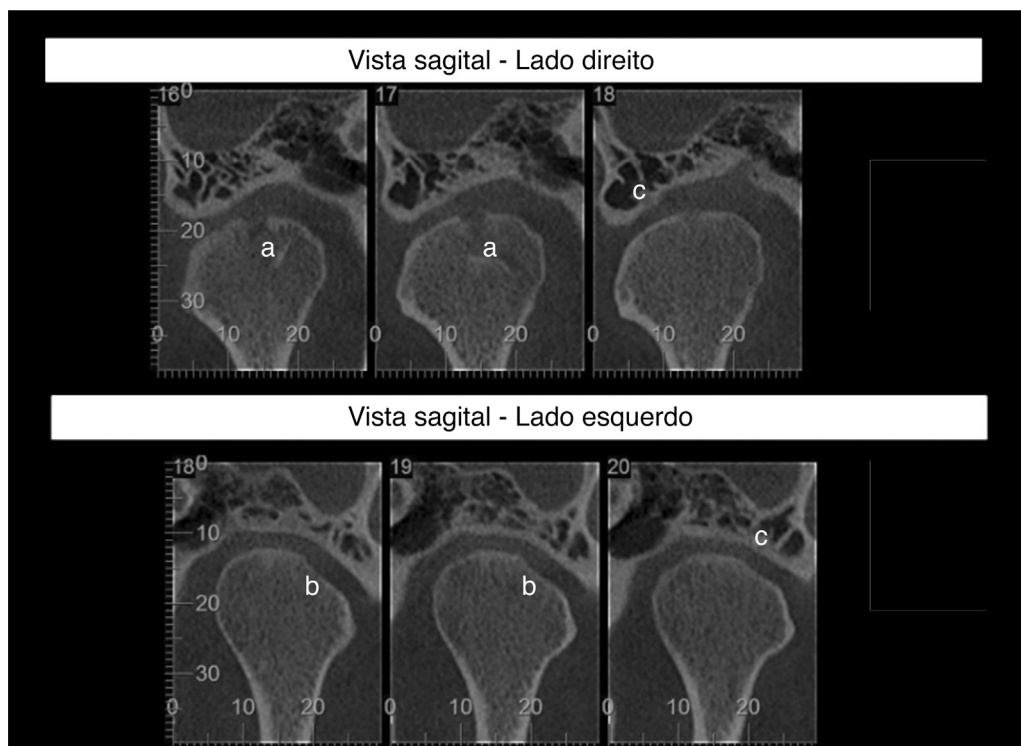
As DTMs podem ocorrer tanto em adultos como, mais comumente, em crianças com AR. Um estudo que avaliou 223 crianças portadoras de artrite idiopática juvenil revelou que 38,6% apresentaram envolvimento da ATM (dor, inchaço e/ou limitação na amplitude de movimento).<sup>10</sup> Quando o envolvimento da ATM se manifesta durante o desenvolvimento da criança, pode ocorrer restrição do crescimento da mandíbula que resulta em micrognatia e/ou anquilose.<sup>11</sup>

Em adultos, os estudos sobre a prevalência de DTM na AR têm valores díspares de 5% a 86% a depender da população estudada, do critério de diagnóstico e dos meios de avaliação.<sup>4,5</sup> Constitui a manifestação orofacial mais comum na AR. O paciente pode referir dor aguda, bilateral, profunda e difusa, exacerbada durante a função. O exame clínico pode revelar: má-oclusão, sensibilidade e inflamação das regiões pré-auriculares, rigidez da articulação ao acordar, limitação do movimento mandibular, ruídos intracapsulares (crepitação ou estalido) e dor nos músculos mastigatórios e/ou cervicais.<sup>4,12</sup> Exames por imagem podem evidenciar perda de estrutura óssea em cabeça de côndilo (fig. 1). A anquilose da ATM é um achado incomum, tardio e pode ser bilateral.<sup>4,13</sup>

**Tabela 1 – Manifestações orais das doenças reumáticas autoimunes e suas implicações clínicas**

Manifestações orais	Doenças reumáticas autoimunes					Implicações clínicas	
	AR	MI		ES	LES		SS
		PM	DM				
Doença periodontal	X			X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fator de agravamento para diabetes, doenças reumáticas e cardíacas</li> </ul>	
Lesão de cárie				X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A depender da extensão da lesão, pode causar dor, prejudicar a mastigação e causar focos de infecção que podem agravar a diabetes, doenças reumáticas e cardíacas</li> </ul>
Candidose					X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurido e/ou queimação na mucosa</li> <li>• Risco de infecção esofágica</li> <li>• Inapetência</li> </ul>
Hipossalivação	X			X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfonia</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Aftas e úlceras na mucosa bucal</li> <li>• Maior propensão a infecções bucais e da orofaringe<sup>30</sup></li> <li>• Esofagites recorrentes</li> <li>• Sono interrompido para ingestão de água e para urinar</li> </ul>
Xerostomia	X		X	X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição na qualidade de vida</li> </ul>
Halitose						X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição na qualidade de vida</li> </ul>
Ardência bucal	X			X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disgeusia</li> <li>• Dificuldade na alimentação</li> <li>• Cancerofobia</li> </ul>
Úlceras orais			X		X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor</li> <li>• Dificuldade na alimentação e higienização bucal</li> </ul>
DTM	X		X	X	X		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleia</li> <li>• Otagia e/ou zumbido</li> <li>• Sensação de tamponamento do ouvido</li> <li>• Dor cervical irradiada</li> <li>• Dor de cabeça crônica</li> <li>• Limitação na abertura bucal</li> <li>• Dificuldades para mastigar e falar<sup>12</sup></li> </ul>
Microstomia				X			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitação na abertura bucal</li> <li>• Dificuldade na alimentação e higienização bucal<sup>46</sup></li> </ul>
Reabsorção regional do osso da mandíbula/ATM				X			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitação na abertura da boca</li> </ul>
Disfagia		X	X			X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desidratação</li> <li>• Desnutrição</li> <li>• Aspiração de secreções e/ou alimentos para o pulmão – pneumonia aspirativa</li> </ul>
Disfonia	X	X	X			X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da qualidade de vida</li> </ul>
Alterações na língua		X	X			X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade na percepção dos alimentos, fonação e deglutição.</li> </ul>
Quelite angular						X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor e limitação na abertura da boca</li> </ul>
Alterações morfológicas dentárias			X				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteração da estética facial e da função mastigatória</li> </ul>
Alterações patológicas nas glândulas salivares					X	X	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipossalivação, disfagia e disfonia</li> </ul>
Alterações nos músculos da mímica, mastigatórios e faringe			X				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfagia</li> <li>• Disfonia</li> <li>• Dificuldade mastigatória</li> </ul>
Neuralgia do nervo trigêmeo							<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episódios de dor intensa nos olhos, lábios, nariz, couro cabeludo, testa e/ou mandíbula</li> </ul>

AR, artrite reumatoide; DM, dermatomiosite; DTM, disfunção temporomandibular; ES, esclerose sistêmica; LES, lúpus eritematoso sistêmico; MI, miopatias inflamatórias; PM: polimiosite; SS, síndrome de Sjögren.



**Figura 1 – Tomografia computadorizada da articulação temporomandibular de paciente com artrite reumatoide e queixa de estalido durante função mastigatória. Observa-se presença de cisto subcondral na porção superior da cabeça mandibular direita (a), desgaste da porção lateral da cabeça mandibular esquerda (b) e aplainamento das eminências articulares (c).**

### Doença periodontal

A doença periodontal (DP) é uma doença infecciosa crônica causada por bactérias Gram-negativas anaeróbicas que acomete os tecidos de proteção e suporte do dente, como a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. A designação DP inclui tanto processos reversíveis (gingivite) quanto irreversíveis (periodontite). Quando não diagnosticada e tratada poderá causar destruição progressiva do osso alveolar, causar mobilidade e subsequente perda do dente.<sup>14</sup> Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, a doença periodontal afeta de 10 a 15% da população mundial.<sup>14</sup> Dados oficiais brasileiros mostram que 19,4% da população adulta, na faixa de 35 a 44 anos, possuem essa doença.<sup>15</sup>

Alguns estudos recentes também sugerem uma associação significativa entre AR e DP.<sup>13,16-18</sup> A relação entre AR e a progressão de condições inflamatórias como a periodontite não está clara. A razão principal é a falta de uniformização na classificação das várias formas de ambas as doenças.<sup>19</sup> Estima-se que a prevalência da DP aumente em duas vezes nos pacientes com AR em comparação com a população em geral.<sup>17</sup> Assim como a presença de AR moderada a severa também aumenta mais de duas vezes o risco de desenvolver formas de periodontite moderada a grave comparativamente a indivíduos sem AR.<sup>17-19</sup>

Além disso, há evidências da semelhança na patogênese da AR e da DP. Microrganismos, tais como *Porphyromonas gingivalis*, podem desempenhar um papel em ambas as condições.<sup>16</sup> Verificou-se que tal espécie bacteriana pode

invadir os condrócitos humanos isolados de articulações do joelho, interferem no ciclo celular e induzem a apoptose dessas células.<sup>20</sup> Outro fator importante seria que a *P. gingivalis* expressa o peptídeo arginina deiminase (PAD), que converte a arginina em citrulina, pelo processo de citrulinização. Esse processo, que é comum a algumas proteínas humanas, está associado à fisiopatologia da AR. Apresenta uma baixa imunotolerância às proteínas citrulinadas no líquido sinovial, o que desencadeia o desenvolvimento de imunoglobulinas contra essas proteínas presentes nas articulações e tendões.<sup>21,22</sup> Além disso, estudos demonstraram presença de anticorpos em resposta a bactérias anaeróbicas bucais em tecido sinovial e no soro. Observou-se, também, a presença de DNA bacteriano oral no fluido sinovial de pacientes com AR.<sup>18</sup> Na verdade, a AR e a DP apresentam uma diversidade de características clínicas e fisiopatológicas marcadamente semelhantes (tabela 2).<sup>23,24</sup>

Apesar de a doença periodontal apresentar manifestações clínicas locais, sua natureza inflamatória crônica pode contribuir para alterar e até mesmo agravar o curso da AR e de outras doenças reumáticas. Uma recente revisão sistemática feita por Kaur et al. (2013) demonstrou bom nível de evidência para apoiar uma associação entre AR e DP, levando-se em consideração a perda do dente, o nível clínico de inserção e as taxas de sedimentação de eritrócitos. Evidência moderada foi notada nas taxas de proteína C reativa e a interleucina-1. Foi observado um resultado positivo do tratamento periodontal sobre as características clínicas da AR. No entanto, mais estudos são necessários para explorar plenamente os processos bioquímicos e as relações entre essas doenças inflamatórias

**Tabela 2 – Semelhanças nas características patofisiológicas da AR e DP.<sup>23,24</sup>**

Características patofisiológicas	Artrite reumatoide	Doença periodontal
Infiltrado celular	Macrófagos, linfócitos T, Plasmócitos e PMN	Idem
Fenômeno imune	Deposição de complexo imune, fixação de complemento	Idem
Citocinas	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ e TGF- $\beta$	Idem
Células locais afetadas	Condrocitos e sinoviócitos	Fibroblasto gengival, osteoblasto e queratinócitos
Indução de reabsorção óssea	PGE <sub>2</sub> , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$	PGE <sub>2</sub> , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , LPS
Destruição tecidual	Metaloproteinase, fosfolipase e elastase	Idem
Tecido de granulação	Presente na interface cartilagem/osso	Presente na interface cimento/osso

AR, artrite reumatoide; DP, doença periodontal; IL-1, interleucina-1 alfa; IL-1 $\beta$ , interleucina-1 beta; IL-6, interleucina-6; IL-8, interleucina-8; LPS, lipopolissacarídeo; PGE<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>; PMN, leucócitos polimorfonucleares; TNF $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa; TGF $\beta$ , fator de transformação de crescimento beta.

crônicas, apesar da semelhança nas características patofisiológicas da AR e DP. Verifica-se que seis meses após a terapia periodontal a melhoria da condição bucal está fortemente associada com a melhoria da função endotelial, reduzindo processos inflamatórios locais e sistêmicos.<sup>25</sup>

### Hipossalivação/Xerostomia

Dentre as alterações bucais, verifica-se que a hipossalivação (baixo fluxo salivar) e a xerostomia (sensação de boca seca) são comuns nas doenças reumáticas autoimunes sendo que a xerostomia acomete 1% dos portadores de AR.<sup>26</sup> Cerca de um terço dos pacientes com AR apresenta SS secundária.<sup>27</sup> Estudo com 604 pacientes com AR indicou uma diminuição do fluxo salivar em 43% dos indivíduos.<sup>28</sup> O risco de desenvolver hipossalivação aumenta com a gravidade da doença. Interessante mencionar que estudo conduzido em 483 pacientes internados, devido a complicações de doenças reumáticas, constatou que apenas 17,7% dos pacientes com xerostomia realizaram tratamento para tal queixa. Em contrapartida, 84,8% dos pacientes com xeroftalmia receberam tratamento para xeroftalmia. Observou-se ainda que as modalidades de tratamento administradas para xerostomia não foram efetivas e nem estavam de acordo com as recomendações atuais encontrados na literatura médica.<sup>29</sup>

Portanto, o diagnóstico oportuno e o monitoramento apropriado da SS associada à AR são importantes medidas para promover ganhos na qualidade de vida dos pacientes (conforme será abordado na SS), uma vez que a saliva desempenha

funções de interesse sistêmico como gustação, reparação epitelial da orofaringe e esôfago, tamponamento do conteúdo ácido esofágico, dentre outras funções.<sup>30</sup>

### Miopatias inflamatórias

Polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM) são doenças autoimunes classificadas como miopatias inflamatórias idiopáticas e caracterizam-se por inflamação na musculatura estriada.<sup>31</sup>

A PM é uma doença sistêmica do tecido conjuntivo, cujo achado clínico predominante é fraqueza muscular proximal, bilateral e simétrica. Acomete músculos da cintura escapular e pélvica e progride para a musculatura proximal dos membros. O início é frequentemente gradual e progressivo. Tem incidência variável geograficamente, com cerca de um caso para cada 100 mil habitantes, predomina no gênero feminino.<sup>32</sup>

O comprometimento da musculatura esquelética da parede posterior da faringe e do terço proximal do esôfago pode dar origem à disfagia alta, com refluxo de alimentos para vias aéreas altas e disfonia. Consequentemente, o paciente pode apresentar queixa de hipersalivação. Essa, porém, será decorrente da atividade funcional deficiente dos músculos da deglutição, associada ao reflexo salivar causado pelo refluxo. O comprometimento do flexor do pescoço ocorre em dois terços dos casos, o que pode ocasionar dificuldade para sustentá-lo. Os sintomas constitucionais incluem: fadiga, febre baixa, perda de peso, artralgia ou artrite de pequenas e médias articulações.<sup>33</sup>

Há raros casos de relatos que envolvem ulcerações em toda a extensão da língua, de aspecto linear, com secreção esbranquiçada nas bordas e atrofia de hemilíngua em que a mucosa se apresenta hiperemiada.<sup>34</sup>

A DM é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, que se caracteriza por uma vasculopatia sistêmica de pequenos vasos com envolvimento predominantemente muscular e cutâneo. A caracterização da DM se baseia, além do envolvimento cutâneo, no padrão de envolvimento muscular e na presença de manifestações clínicas associadas e alterações histopatológicas.<sup>35</sup>

A prevalência de envolvimento oral na DM é desconhecida. A maioria das informações disponíveis vem de relatos de casos individuais ou de pequenas séries de casos sendo que alguns relatos de casos iniciais não separam claramente a DM da PM.<sup>36</sup>

Podem ocorrer envolvimento dos músculos da mímica, o que leva a uma diminuição da expressão facial. Da mesma forma, o acometimento dos músculos mastigatórios e da faringe podem resultar em disfagia, disfonia e hipersalivação. O envolvimento do músculo estriado na faringe ou esôfago proximal também contribui para a disfagia. A disfagia na DM atinge 18% a 50% dos pacientes e correlaciona-se com a severidade da doença.<sup>36,37</sup> Ademais, aumenta o risco de pneumonia por aspiração. As taxas de mortalidade são de 1 a 5 anos em 31% dos pacientes com DM e disfagia.<sup>37</sup> Entretanto, a manifestação de hipersalivação nem sempre é atribuível ao excesso de produção salivar, mas pode ser causada por uma incapacidade de reter e engolir saliva devido à fraqueza do tônus muscular perioral ou disfagia. O envolvimento da musculatura da língua resulta em macroglossia com hipotonia, o que também podem dificultar a mastigação, deglutição e

fonação.<sup>38</sup> O acometimento da membrana mucosa é relatado em cerca de 10-20% dos casos.<sup>39</sup> Edema na mucosa, eritema e telangiectasia são as alterações orais mais comuns.<sup>38</sup>

Apesar de 27,5% dos pacientes com DM apresentarem artrite, o acometimento da ATM é raro, com apenas um caso descrito na literatura. Em alguns relatos foram descritos vasos sanguíneos proeminentes em toda mucosa oral e lesões similares a estomatites aftosas e úlceras.<sup>40</sup> Cerca de 10 a 46% dos pacientes desenvolvem úlceras orais e gengivais dolorosas.<sup>41</sup> Os dentes apresentam raízes curtas e bojudas, com obliteração dos canais radiculares, bem como calcificação da câmara pulpar. A xerostomia também se apresenta como uma queixa comum.<sup>42</sup>

### Esclerose sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune que se caracteriza por inflamação e hiper-reatividade vascular da micro e macrocirculação associadas à deposição excessiva de colágeno nos tecidos, com conseqüente fibrose da pele e/ou órgãos internos.<sup>43</sup> Tem predileção pelo sexo feminino e sua incidência é de 2 a 10 para cada 1.000.000 indivíduos na população em geral.<sup>44</sup> Além disso, existe um reconhecido aumento de morbidade e mortalidade, com sobrevida estimada de 66% em 10 anos.<sup>45</sup>

As manifestações orais são pouco estudadas e muitas vezes negligenciadas pelos clínicos, apesar de acarretar grande incapacidade funcional. A microstomia é o achado bucal mais frequente e se desenvolve devido à deposição de colágeno nos tecidos periorais, causa limitação da abertura da boca, enrugamento dos sulcos periorais, rigidez do palato mole, da laringe e da mucosa oral.<sup>46</sup> Além disso, a hipossalivação e a xerostomia são manifestações secundárias da doença. Podem ocorrer, também, DTM com graus variáveis de reabsorção posterior do ramo da mandíbula, processo coronoide, mento e côndilo.<sup>5</sup> Acredita-se que essas áreas são reabsorvidas devido à deposição crônica de colágeno. O câncer da língua tem frequência significativamente aumentada em pacientes com ES e com uma abertura de boca inferior a 30 mm.<sup>47</sup>

A reabsorção de alguns dentes também tem sido relatada com certa frequência nesses pacientes. Pode ocorrer um aumento anormal da frequência de dentes cariados e erupção dentária atípica. Parece, também, haver predisposição à DP devido ao maior acúmulo de placa bacteriana. Isso decorre da dificuldade de higienização da boca causada pela diminuição da abertura de boca e dificuldade de manuseio da escova dental. Essa última é causada pelas alterações escleróticas nos dedos e nas mãos. Ademais, o uso de corticosteroides sistêmicos por longos períodos atua na redução da resposta inflamatória periodontal, torna seu processo progressivo e muitas vezes de forma insidiosa.<sup>48</sup>

### Lúpus eritematoso sistêmico

LES é uma doença autoimune, de etiologia desconhecida, influenciada por fatores ambientais e genéticos, que afeta principalmente mulheres nas segunda e terceira décadas de vida.<sup>49</sup> A prevalência das lesões bucais nos pacientes com LES varia entre 6,5% a 21%. Acomete principalmente língua, mucosa jugal, lábios e palato. Por esse motivo, as úlceras orais

são consideradas eventos primários que estão incluídos nos seguintes índices de atividade da doença: Bilag (British Isles Lupus Assessment Group),<sup>50</sup> Sledai (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index),<sup>51</sup> Selena-Sledai (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment), Slam (Systemic Lupus Activity Measure)<sup>52</sup> e Ecalm (European Consensus Lupus Activity Measurement).<sup>53</sup>

As lesões se manifestam de forma variada, como máculas e placas na mucosa. As lesões podem ser eritematosas, ulceradas, estomatites aftosas recorrentes e lesões semelhantes a líquen plano ou leucoplasia (fig. 2). O tamanho das lesões também é variável e as úlceras apresentam-se desde uma pequena erosão superficial até uma área larga e extensa.<sup>54,55</sup> Os poucos estudos sobre lesões bucais em pacientes com LES demonstram, microscopicamente, para ou ortoceratose, acantose, atrofia epitelial, degeneração vacuolar da membrana basal com necrose dos queratinócitos basais, espessamento da membrana basal, infiltrado mononuclear liquenoide e vasculite nos tecidos conectivos profundos. Lesões no vermelhão dos lábios, principalmente no lábio inferior, merecem atenção especial dos profissionais, pois podem estar relacionadas à queilite lúpica, com ou sem displasia epitelial.<sup>54,56</sup>

Outros sinais/sintomas orofaciais secundários incluem: ardência bucal, hipossalivação, xerostomia, doenças das glândulas salivares (como necrose focal da glândula parótida), DTM, gengivite descamativa e DP.<sup>54</sup> A hipossalivação pode levar ao aumento da ocorrência de lesões de cárie e à predisposição de candidose, especialmente se estiverem sendo administrados agentes imunossupressores, como corticoesteroides.<sup>56</sup>

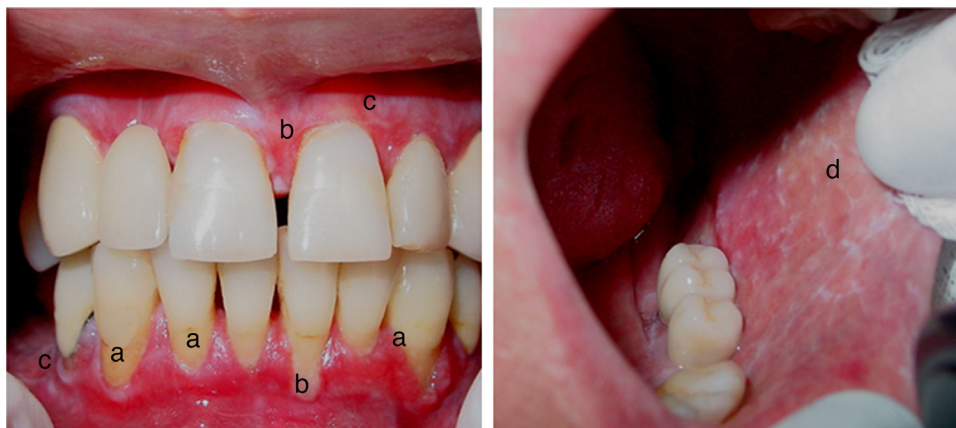
### Síndrome de Sjögren

A SS é uma doença autoimune inflamatória de curso crônico frequente na qual há infiltração linfocitária nas glândulas exócrinas, principalmente em glândulas lacrimais e salivares, prejudicando sua função secretora.<sup>55</sup> Simultaneamente, podem ocorrer manifestações sistêmicas de natureza cutânea, respiratória, renal, hepática, neurológica e vascular. Existem duas formas distintas: a SS primária – que não se manifesta associada a outra desordem – e a SS secundária – em que o paciente manifesta a síndrome associada a outras doenças autoimunes.<sup>57,58</sup>

Calcula-se que afete 0,2% da população mundial, principalmente mulheres na razão de 9:1.<sup>57,58</sup> No Brasil, pela ausência de estimativas oficiais ou cientificamente confirmadas sobre sua incidência, não se sabe o número exato de indivíduos com SS. Porém, existe a referência quanto à maioria dos casos diagnosticados contemplar mulheres na menopausa ou em idade mais avançada.<sup>59</sup>

A SS tem curso variável e um amplo espectro de manifestações clínicas. Além disso, muitos dos sintomas são inespecíficos, o que torna o diagnóstico difícil e tardio. Oitenta por cento dos pacientes com SS apresentam o início insidioso dos sintomas de secura que evoluem ao longo de um período de vários meses a anos.<sup>58</sup>

As manifestações bucais observadas em pacientes com SS são atribuídas ao envolvimento das glândulas salivares, o que leva à diminuição da secreção salivar. A perda da lubrificação, da capacidade tamponante e antimicrobiana da saliva causam



**Figura 2 – Paciente com lúpus eritematoso sistêmico e queixa de sensibilidade dentária gengival. Observa-se presença de doença periodontal com extensa perda de gengiva inserida (a) e regiões com exudato purulento (b). Verifica-se manifestação de líquen plano reticular com estrias de Wickham em gengiva (c) e mucosa (d). O cirurgião-dentista encaminhou para o reumatologista, pois suspeitava que o lúpus encontrava-se em fase ativa e tal suspeita foi confirmada.**

aumento na incidência de infecção oral/dental, friabilidade da mucosa e sintomas de irritação e ardência bucal (fig. 3).<sup>57</sup> Por outro lado, alguns pacientes referem xerostomia que pode não estar acompanhada pela diminuição da taxa de secreção salivar.<sup>30</sup> No entanto, observa-se que no estágio inicial da doença, momento em que o diagnóstico ainda não se encontra bem estabelecido, os pacientes podem apresentar queixas de xerostomia decorrentes de mudanças na composição da saliva ou pela redução da secreção salivar proveniente das glândulas salivares menores da mucosa labial e palato. Ou seja, a sialometria pode evidenciar que o paciente apresenta um fluxo salivar normal, porém exames da composição da saliva apontarão alterações qualitativas.<sup>60</sup>

Comumente são notadas lesões de cárie dentária e infecções fúngicas nas mucosas (principalmente candidose), que podem se manifestar como lesões pseudomembranosas ou eritematosas. A friabilidade da mucosa em pacientes com SS muitas vezes leva a lesões de tecidos moles. Tais sinais incluem lábios secos e rachados, glossite romboide mediana ou língua fissurada, língua despapilada, estomatite, quelite angular, lesões aftosas, úlceras em mucosa labial, dificuldade na deglutição de alimentos sólidos e odinofagia.<sup>57</sup>

Observa-se que indivíduos com SS frequentemente apresentam distúrbios da voz e sintomas correlacionados que estão associados com redução da qualidade de vida. Sabe-se que a lubrificação das cordas vocais é feita pela saliva.<sup>61</sup> Portanto, esse fluido biológico é importante para adequada fonação.

Outro aspecto relevante refere-se à queda na qualidade de vida dos pacientes com SS devido a mudanças dos hábitos alimentares causadas pela boca seca.<sup>62</sup> Verifica-se, ainda, que a secura bucal está fortemente correlacionada com fadiga, dor, sofrimento psíquico, danos à qualidade do sono e é considerada fator de risco vascular.<sup>63</sup> Neste estudo, os autores concluíram que a abordagem terapêutica multidisciplinar pode ser a melhor maneira de minimizar a secura bucal e suas consequências em pacientes com SS primária.<sup>63</sup>

Finalmente, outra manifestação bucal bastante comum é o aumento assintomático e autolimitado das glândulas parótidas ou outras glândulas salivares maiores,<sup>55</sup> que pode sinalizar o estágio inicial da SS.

Portanto, o estabelecimento do diagnóstico precoce da SS é fundamental para a instituição do tratamento correto, que consiste no alívio dos sinais e sintomas, a fim de que sejam



**Figura 3 – Língua despapilada (a) e com candidose (b) em paciente com síndrome de Sjögren que se apresentou com queixa de ardência bucal, sensação de algo preso na garganta e paladar reduzido. Exames de padrões salivares evidenciaram hipossalivação severa (fluxo sem estímulo: 0 mL/min; fluxo com estímulo: 0,1 mL/min) e pH ácido (6,3). Observa-se perda de estrutura mineral com formação de fendas nos dentes (c) e porosidades nas resinas (d), situações que promovem grande desconforto ao paciente devido ao maior atrito dessas com a mucosa ressecada.**

minimizadas ou evitadas sequelas que possam repercutir na saúde e na qualidade de vida dos pacientes.<sup>64</sup>

Sialogogos gustatórios, mecânicos e químicos têm sido usados para estimular a produção de saliva. Entretanto, a efetividade desses recursos é baixa, pois fornecem apenas alívio passageiro e requerendo aplicações frequentes.<sup>65</sup> Muitos tratamentos tópicos como sprays, pastilhas, colutórios, géis, óleos ou cremes dentais têm sido avaliados, mas não existe qualquer evidência forte de que o tratamento tópico seja eficaz para aliviar a sensação de boca seca.<sup>66</sup> Lubrificantes à base de triéster glicerol oxigenado são mais eficazes do que sprays de eletrólitos à base de água. Mascar chiclete aumenta a produção de saliva, mas não há evidência de que a goma seja melhor ou pior do que substitutos da saliva. Contudo, devem-se evitar sialogogos ácidos e os que contêm açúcar,<sup>66</sup> pois reduzem o pH bucal. Além disso, promovem maior desmineralização dentária e irritam uma mucosa já muito sensível. Deve-se optar pelo uso de gomas de mascar sem açúcar, mas com flúor e bicarbonato em sua composição. Tais componentes aumentam o pH salivar e auxiliam na prevenção da cárie dentária.<sup>67,68</sup>

Os sialogogos químicos, como pilocarpina e cevimelina, são eficazes no alívio da hipossalivação, mas têm potencial para causar efeitos adversos.<sup>65</sup> A eletroestimulação aplicada nas vias aferentes, através da mucosa bucal ou na pele, em regiões de glândulas salivares, evidenciou aumento da produção salivar e alívio da xerostomia em pacientes com SS<sup>65</sup> e em pacientes submetidos à radioterapia em região cérvico-encefálica.<sup>69</sup>

Uma revisão sistemática foi feita para reunir evidências sobre a terapia medicamentosa em SS primária de ensaios clínicos randomizados. Os autores sugeriram que produtos de substituição de saliva e gomas de mascar sem açúcar podem ser eficazes quando há boca seca de leve a moderada. Devem ser evitados o consumo de álcool e tabagismo e é essencial o estabelecimento de higiene bucal minuciosa. O tratamento de escolha para pacientes com função residual da glândula salivar é a pilocarpina oral e a cevimelina. No entanto, a eficácia das duas drogas não foi comparada. As doses que comprovaram melhores efeitos de eficácia e segurança foram de 5 mg de pilocarpina a cada 6 horas e de 30 mg de cevimelina a cada 8 horas. A N-acetilcisteína pode ser uma alternativa em pacientes com contraindicações ou intolerância para agonistas muscarínicos.<sup>70</sup>

## Conclusão

As manifestações orofaciais em pacientes com doenças reumáticas autoimunes são problemas comuns, mas pouco abordados pelo reumatologista em sua prática clínica diária. Este artigo trouxe um resumo das principais manifestações observadas, a fim de familiarizar o reumatologista com seu diagnóstico e alertar para a possível necessidade de encaminhamento precoce para o cirurgião-dentista.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

À Nathalya Lopes Silva, Rafaelly Stavale, Talitha Giovanna da Silva e Francisca Iresdania Alves Macêdo pela grande cooperação no levantamento bibliográfico. A segunda e última autoras também são gratas pelo apoio financeiro da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

## REFERÊNCIAS

1. Mosca M, Chiara T, Rosaria T, Stefano B. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):256-8.
2. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):15-25.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birnbaum NS, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
4. Sidebottom A, Salha R. Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(3):191-8.
5. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(7):704-9.
6. Takahashi T, Kondoh T, Fukuda M, Yamazaki Y, Toyosaki T, Suzuki R. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1998;85(2):135-41.
7. Kaneyama K, Segami N, Nishimura M, Suzuki T, Sato J. Importance of proinflammatory cytokines in synovial fluid from 121 joints with temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(5):418-23.
8. Melchiorre D, Calderazzi A, Bonghi SM, Cristofani R, Bazzichi L, Eligi C, et al. A comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2003;42(5):673-6.
9. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, Piccotti F, Ahlberg J, Lobbezoo F. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(4):453-62.
10. Cannizzaro E, Schroeder S, Muller LM, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. Temporomandibular joint involvement in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(3):510-5.
11. Scrivani SJ, Keith DA, Kaban LB. Temporomandibular disorders. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2693-705.
12. Roldán-Barraza C, Janko S, Villanueva J, Araya I, Lauer HC. A Systematic Review and Meta-analysis of Usual Treatment Versus Psychosocial Interventions in the Treatment of Myofascial Temporomandibular Disorder Pain. *J Oral Facial Pain Headache.* 2013;28(3):205-22.
13. Klasser GD, Balasubramaniam R, Epstein J. Topical review-connective tissue diseases: orofacial manifestations including pain. *J Orofac Pain.* 2007;21(3):171-84.



14. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. *J Periodontol.* 2005;76(12):2187-93.
15. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M-Á, Bascones-Ilubdain J, Meuman J-H, et al. Periodontal disease and diabetes – Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6): e722-9.
16. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willmze A, Ioan-Facsinay A, van der Woude D, et al. Antibodies to Porphyromonas gingivalis are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1105-12.
17. Berthelot JM, Goff BL. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):537-41.
18. Ogrendik M, Kokino S, Ozdemir F, Bird PS. Serum antibodies to oral anaerobic bacteria in patients with rheumatoid arthritis. *Medscape Gen Med.* 2005;7(2):2.
19. Mercado F, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol.* 2001;72(6):779-87.
20. Pischon N, Roehner E, Hocke A, Guessan PN, Müller HC, Matziolis G, et al. Effects of Porphyromonas gingivalis on cell cycle progression and apoptosis of primary human chondrocytes. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1902-7.
21. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):218.
22. De Smit MJ, Brouwer E, Vissink A, van Winkelhoff AJ. Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe.* 2011;17(4):196-200.
23. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011;38(s11):60-84.
24. Lundberg K, Wegner N, Yucel-Lindberg T, Venables PJ. Periodontitis in RA—the citrullinated enolase connection. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(12):727-30.
25. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.
26. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(1):62-7.
27. Andonopoulos A, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjogren’s syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;7(2):203-5.
28. Russell SL, Reisine S. Investigation of xerostomia in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Dental Assoc (1939).* 1998;129(6):733-9.
29. Guobis Z, Baseviciene N, Paipaliene P. Aspects of xerostomia prevalence and treatment among rheumatic inpatients. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2007;44(12):960-8.
30. Falcão DP, Mota LMHD, Pires AL, Bezerra ACB. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Brasil Reumatol.* 2013;53(6):525-31.
31. Scola R, Werneck L, Prevedello D. Polimiosite e dermatomiosite. *Dendrito, Curitiba.* 1999;4:77-82.
32. Yazici Y, Kagen LJ. Clinical presentation of the idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002;28(4):823-32.
33. Lundberg IE, Dastmalchi M. Possible pathogenic mechanisms in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin N Am.* 2002;28(4):799-822.
34. Gibson J, Lamey PJ, Zoma A, Ballantyne J. Tongue atrophy in mixed connective tissue disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(3):294-6.
35. Mastaglia FL, Ojeda VJ. Inflammatory myopathies: part 1. *Ann Neurol.* 1985;17(3):215-27.
36. Tanaka TI, Geist SMRY. Dermatomyositis: a contemporary review for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):e1-8.
37. Oh THE, Brumfield KA, Hoskin TL, Stolp KA, Murray JA, Basford JR. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(4):441-7.
38. Tanaka TI, Geist SRY. Dermatomyositis: a contemporary review for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5):e1-8.
39. Márton K, Hermann P, Dankó K, Fejérdy P, Madléna M, Nagy G. Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(3):164-9.
40. Brennan MT, Patronas NJ, Brahim JS. Bilateral condylar resorption in dermatomyositis A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol.* 1999;87(4):446-51.
41. Huber AM, Dugan EM, Lachenbruck PA, Feldman BM, Perez MD, Zemel LS, et al. Preliminary validation and clinical meaning of the Cutaneous Assessment Tool in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2008;59(2):214-21.
42. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy.* 2006;61(8):969-87.
43. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2003;2(3):152-7.
44. Katsambas A, Stefanaki C. Life-threatening dermatoses due to connective tissue disorders. *Clin Dermatol.* 2005;23(3):238-48.
45. Silman A. Scleroderma-demographics and survival. *J Rheumatol.* 1997; Supplement 48: 58-61.
46. Yuen HK, Marlow NM, Reed SG, Mahoney S, Summerlin LM, Leite R, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2012;34(1):84-9.
47. Alanta A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(8):1126-33.
48. Nagy G, Kovács J, Zeher M, Czirják L. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(2):141-6.
49. Al-Rayes H, Al-Swailem R, Arfin M, Sobki S, Rizvi S, Tariq M. Lupus Around the World Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis. *Lupus.* 2007;16(9):755-63.
50. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJM.* 1993;86(7):447-58.
51. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
52. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989;32(9):1107-18.

53. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;10(5):541-7.
54. Brennan MT, Valerin MA, Napeñas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin N Am*. 2005;49(1):127-41.
55. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evidence Based Dent Pract*. 2012;12(3):265-82.
56. Albilía JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(9):823-30.
57. Kassan SS. HM Moutsopoulos Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1275.
58. Dawson LJ, Smith PM, Moots RJ, Field ES. Sjogren's syndrome-time for a new approach. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(3):234-7.
59. Barbieri R, Chierighin A. Síndrome de Sjögren. *Temas Reumatol Clín*. 2009;10(3):88-93.
60. Falcão DP, Leal SC, Vieira CN, Wolff A, Almeida TF, Nunes FP, et al. Sialometry of upper labial minor glands: a clinical approach by the use of weighing method Schirmer's test strips paper. *Sci World J*. 2014:268634.
61. Tanner K, Pierce JL, Merrill RM, Miller KL, Kendall KA, Roy N. The Quality of Life Burden Associated With Voice Disorders in Sjögren's Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124:721-7.
62. Lanfranchi H, Ansola M. Dry Mouth and Nutrition Quality of Life in Patients With Sjögren Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(6):e499.
63. Gandía M, Morales-Espinoza EM, Martín-González RM, Retamozo S, Kostov B, Belenguer-Prieto R, et al. Factors influencing dry mouth in patients with primary Sjögren syndrome: usefulness of the ESSPRI index. *Oral Health Dent Manage*. 2014;13(2):402-7.
64. Miedany YE, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjogren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004;71(1):29-38.
65. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletic L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):180-90.
66. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillian R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD008934.
67. Anderson LA, Orchardson R. The effect of chewing bicarbonate-containing gum on salivary flow rate and pH in humans. *Arch Oral Biol*. 2003;48(3):201-4.
68. Bijella MF, Brighenti FL, Buzalafi MAR. Fluoride kinetics in saliva after the use of a fluoride-containing chewing gum. *Braz Oral Res*. 2005;19(4):256-60.
69. Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: A pilot study. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):229.
70. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452-60.