



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

TATIANE DA ANUNCIÇÃO PETROCELLI

**PENFIGÓIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS COM
ENVOLVIMENTO ORAL, OCULAR, NASAL E CUTÂNEO:
RELATO DE CASO**

Piracicaba
2022

TATIANE DA ANUNCIÇÃO PETROCELLI

**PENFIGÓIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS COM
ENVOLVIMENTO ORAL, OCULAR, NASAL E CUTÂNEO:
RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr^a. Isabel Schausltz Pereira Faustino

Coorientador: Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO APRESENTADO PELA ALUNA TATIANE DA ANUNCIÇÃO PETROCELLI E ORIENTADO PELA PROF^a DR^a ISABEL SCHAUSLTZ PEREIRA FAUSTINO.

Piracicaba

2022

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

P448p Petrocelli, Tatiane da Anunciação, 1997-
Penfigóide das membranas mucosas com envolvimento oral, ocular, nasal e cutâneo : relato de caso / Tatiane da Anunciação Petrocelli. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Isabel Schausltz Pereira Faustino.

Coorientador: Márcio Ajudarte Lopes.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Penfigoide mucomembranoso benigno. 2. Implantes dentários. 3. Equipe de assistência ao paciente. I. Faustino, Isabel Schausltz Pereira, 1987-. II. Lopes, Márcio Ajudarte, 1967-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Informações adicionais, complementares

Palavras-chave em inglês:

Pemphigoid, benign mucous membrane

Dental implants

Patient care team

Titulação: Cirurgião-Dentista

Data de entrega do trabalho definitivo: 30-11-2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada mãe Maria Gizelda da Anunciação por todas orações, incentivo e apoio. Ao meu querido pai Luiz Antonio Petrocelli, que além de toda ajuda ao longo dessa trajetória também me fez crescer como profissional sendo meu paciente na Clínica de Graduação. Por fim, dedico este trabalho também ao meu namorado Nielson Carvalho da Costa que sempre esteve comigo durante esses 5 anos e por nunca medir esforços para me ajudar em tudo que fosse preciso.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos vão primeiramente para Deus, sem ele eu não estaria onde estou. Foi Deus quem me deu forças para enfrentar todas dificuldades ao longo deste caminho e chegar até aqui. À ele toda minha gratidão.

A minha orientadora Isabel Schausltz Pereira Faustino por compartilhar seus conhecimentos, por toda dedicação, paciência e ajuda durante a confecção deste trabalho.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Marcio Ajudarte Lopes, pela oportunidade dada a mim para a elaboração deste projeto.

Agradeço a minha instituição por todo suporte dado durante a Graduação, e agradeço também a todos os professores do curso pela partilha de conhecimento e dedicação.

RESUMO

O penfigóide das membranas mucosas é uma doença vesicobolhosa autoimune e de caráter crônico que é causada pelo direcionamento de autoanticorpos contra componentes da membrana basal. Acomete predominantemente idosos e tem predileção pelo sexo feminino. As lesões iniciais surgem frequentemente na mucosa oral na forma de vesículas ou bolhas que se rompem com facilidade, dando origem às ulcerações. Neste trabalho descrevemos um relato de caso de um paciente do sexo masculino diagnosticado com penfigóide das membranas mucosas com envolvimento das mucosas oral, ocular, nasal, e também da pele. Antes do diagnóstico o paciente foi submetido à colocação de 4 implantes mandibulares, apesar das lesões presentes em mucosa oral. Passados 4 meses do diagnóstico, o paciente apresentou sinais que indicavam o desenvolvimento da doença também na mucosa ocular. Além de destacar as características clínicas da doença, manejo e evolução, este trabalho tem o objetivo de enfatizar a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar a fim de controlar ou interromper a progressão da doença e suas conseqüentes complicações.

Palavras-chave: Penfigoide benigno da membrana mucosa. Implantes dentários. Equipe de assistência multidisciplinar.

ABSTRACT

Mucous membrane pemphigoid is a chronic, autoimmune, vesiculobullous disease caused by antibodies targeting components of the basal membrane. The disease predominantly affects the elderly and has a predilection for the female sex. Lesions in the early stages frequently appear in the oral mucosa in the form of vesicles or blisters that easily rupture, giving rise to ulceration. This work describes a case report of a male patient diagnosed with mucous membrane pemphigoid encompassing the oral, ocular, and nasal mucous membranes, and also the skin. Before diagnosis, the patient underwent an implant placement procedure involving 4 mandibular implants, despite the lesions presents in the oral mucosa. Four months after the diagnosis, the patient presented signs that also indicated development of the disease in the ocular mucosa. Besides highlighting the clinical characteristics, management and evolution of the disease, this paper aims to emphasize the importance of early diagnosis and the multidisciplinary approach in order to control or stop the progression of the disease and its consequent effects.

Key words: Benign mucous membrane. Dental implants. Multidisciplinary care team.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1 Etiopatogenia e epidemiologia	10
2.2 Características clínicas	11
2.3 Diagnóstico	13
2.4 Tratamento e prognostico	14
3 PROPOSIÇÃO	17
4 RELATO DE CASO	18
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	28
REFERÊNCIAS	29
ANEXOS	34
Anexo 1 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio	34
Anexo 2 - Comitê de Ética em Pesquisa	35

1 INTRODUÇÃO

O penfigóide das membranas mucosas (PMM) é uma doença autoimune vesicobolhosa que acomete geralmente a população idosa e tem predileção pelo sexo feminino (Xu et al., 2013; Rashid et al., 2021). A mucosa oral é afetada na maior parte dos casos, sendo muitas vezes o sítio onde as lesões surgem inicialmente. Porém não é a única, outras mucosas também podem ser envolvidas pela doença, como a mucosa ocular e nasal, e embora não muito comum, o envolvimento cutâneo também pode ocorrer (Xu et al., 2013).

Devido a mecanismos desencadeadores ainda desconhecidos, autoanticorpos são direcionados contra componentes da membrana basal, e a consequência é o enfraquecimento da adesão celular e formação de uma fenda subepitelial (Chan et al., 2002). Clinicamente, surgem bolhas e/ou vesículas que rapidamente se rompem deixando áreas de ulcerações persistentes e geralmente dolorosas. Na mucosa ocular, as lesões iniciais se assemelham ao quadro de conjuntivite, podendo piorar gradativamente levando à cegueira (Taurone et al., 2019).

O tratamento da condição depende da gravidade, local e velocidade de progressão da doença, mas de forma geral é feito com medicamentos tópicos e/ou sistêmicos. Como diferentes mucosas podem ser acometidas, o manejo requer a participação de uma equipe multidisciplinar a fim de evitar que a progressão da doença sem tratamento acarrete em perda de função dos tecidos acometidos (Patel, 2020; Schmidt et al., 2021).

O cirurgião-dentista é, muitas vezes, o primeiro profissional da saúde a ter contato com pacientes sem diagnóstico de PMM e com lesões ativas em mucosa oral, por isso, é importante que saiba reconhecer e diagnosticar essa condição para que o paciente possa ser tratado e assistido por outros profissionais, evitando importantes complicações que a doença pode vir a causar (Buajeeb et al., 2022).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Etiopatogenia e epidemiologia

O penfigóide das membranas mucosas (PMM) é uma doença vesicobolhosa, autoimune e de caráter crônico que acomete predominantemente as membranas mucosas, e excepcionalmente a pele (Chan et al., 2002; Xu et al., 2013). Ainda hoje, os mecanismos desencadeadores da doença não estão bem definidos (Kamaguchi et al., 2019; Rashid et al., 2021). Entretanto, há alguns trabalhos que citam o desenvolvimento da doença em decorrência da suscetibilidade genética e ao uso de vários medicamentos, tais como antiglicêmicos e diuréticos (Hübner et al., 2018; Tanaka e Ishii, 2019)

A etiopatogenia do PMM se dá pela ação de autoanticorpos que se direcionam contra as proteínas do hemidesmossomos, estruturas responsáveis pela ligação das células epiteliais com a lâmina basal. Vários autoantígenos já foram identificados, dentre eles, alguns são bem conhecidos: BP180, BP 230, colágeno tipo VII, laminina 332, laminina-6 e subunidades de integrinas $\alpha 6$ e $\beta 4$ (Xu et al., 2013). Autoanticorpos circulantes são dirigidos contra essas estruturas presentes na membrana basal, fazendo com que a adesão entre as células da camada basal e a membrana basal seja fragilizada e, desse modo, ocorre a formação de uma fenda subepitelial (Chan et al., 2002).

PMM é uma doença que afeta geralmente a população idosa e tem predileção pelo sexo feminino. A idade média dos pacientes acometidos é de 60 a 80 anos, podendo as mulheres ser até 2 vezes mais afetadas do que os homens (Xu et al., 2013; Santi et al., 2019; Rashid et al., 2021). No entanto, embora haja poucos casos documentados, a doença pode ocasionalmente afetar adultos jovens e até mesmo a população infantil (Kharfi et al., 2010).

A mucosa predominantemente afetada é a oral, seguida pela mucosa ocular (Chan, 2001). De acordo com Santi et al. (2019), o PMM afeta a mucosa oral em cerca de 85% dos casos, em 65% a mucosa ocular, 20-40% a mucosa nasal, 20% região anogenital e faríngea e 5-15% a laringe e esôfago. Qian e colaboradores

em 2021 demonstraram que de 133 pacientes com PMM, 89% dos pacientes eram acometidos por lesões em mucosa oral, e 43% em mucosa ocular.

Cerca de 60% dos pacientes com diagnóstico de PMM possuem envolvimento ocular, e aqueles que não têm comprometimento dos olhos, têm aproximadamente 5% de chances de desenvolver lesões em mucosa ocular nos 5 anos subsequentes ao diagnóstico. Além disso, os pacientes podem desenvolver lesões em mucosa ocular à medida que se tornam mais velhos. Por isso, a média de idade dos pacientes com PMM ocular dentro da literatura é geralmente maior, quando comparado com pacientes sem envolvimento deste sítio (Thorne et al., 2004).

. Embora a literatura descreva lesões cutâneas como algo incomum, um estudo recente indica que 71% dos pacientes podem apresentar envolvimento da pele (Qian et al., 2021). Além de afetar diferentes mucosas, PMM também pode envolver várias mucosas concomitantemente (Chan, 2001). No estudo de Thorne et al. (2004), 82% dos pacientes apresentavam lesões envolvendo outros sítios simultaneamente.

Geralmente a mucosa oral é o sítio em que as manifestações iniciais do PMM ocorrem. A gengiva é a região envolvida na maior parte dos casos, seguido pela mucosa jugal, palato e mucosa alveolar (Hayakawa et al., 2014; Buajeeb et al., 2022). Quando as lesões ocorrem na gengiva, o quadro é denominado de gengivite descamativa, contudo, não é uma manifestação exclusiva de pacientes com PMM, pois é um quadro comumente observado em outras patologias, tais como no pênfigo vulgar e líquen plano (Lo Russo et al., 2008; Saccucci et al., 2018). Além de acometer diferentes regiões da cavidade oral isoladamente, as lesões também podem estar presentes de forma generalizada, envolvendo várias regiões da mucosa oral simultaneamente (Buajeeb et al., 2022).

2.2. Características clínicas

De forma geral, o direcionamento de autoanticorpos contra componentes da membrana basal acarreta no surgimento de vesículas ou bolhas nas mucosas

acometidas. A apresentação clínica pode variar conforme o sítio acometido. Na mucosa oral, as bolhas ou vesículas raramente são vistas, uma vez que por serem frágeis são facilmente rompidas, deixando no local áreas de ulcerações, eritema e sangramento (Bertram et al., 2009; Xu et al., 2013; Rashid et al., 2019). Quando a mucosa sofre pressão ou lesão direta, pode-se desenvolver descamação, ulceração ou bolhas, que são conhecidos como sinal de Nikolsky. O sinal de Nikolsky pode ou não estar presente e quando presente não indica diagnóstico de PMM, uma vez que esta característica pode estar presente em outras patologias (Capocasale et al., 2018; Rashid et al., 2019).

Em mucosa ocular, as características clínicas iniciais são semelhantes à de uma conjuntivite, com áreas de hiperemia, eritema e lacrimejamento. O paciente também pode relatar fotofobia, sensação de corpo estranho e queimação. Em quadros mais avançados após inúmeros eventos de ulcerações e de cicatrização, podem ocorrer aderências entre a membrana conjuntiva e a parte interna da pálpebra, conhecida como simbléfaro. Sem intervenção e com a evolução da doença, pode surgir o entrópio, cenário no qual a pálpebra fica voltada para o globo ocular, fazendo com que os cílios fiquem em contato com a conjuntiva (triquíase). A perpetuação do processo pode levar à obstrução da glândula lacrimal, com diminuição do fluido ocular e consequente depósito de queratina que pode levar o paciente à cegueira (Xu et al., 2013; Taurone et al., 2019; Rashid et al., 2019).

Na orofaringe, laringe, esôfago e mucosa genital também ocorrem o aparecimento de bolhas, ulcerações, áreas eritematosas, sangramento e fibrose, acompanhadas de complicações específicas por local (Xu et al., 2013; Rashid et al., 2019). O envolvimento cutâneo quando ocorre geralmente se manifesta na face, pescoço, tronco, membros e axilas. As lesões cutâneas são caracterizadas pela presença de placas eritematosas precedidas por bolhas, e posteriores cicatrizes. Quando presente no couro cabeludo pode causar alopecia cicatricial (Xu et al., 2013). A presença de cicatrizes nas mucosas afetadas é uma característica marcante do PMM, contudo, esse processo não é comum de ocorrer na mucosa oral (Chan et al., 2002).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de PMM pode ser realizado com base em exames imunológicos e histopatológicos, juntamente com achados clínicos (Kamaguchi e Iwata, 2019). De acordo com uma revisão europeia recente, sobre o diagnóstico e manejo do PMM, a imunofluorescência direta é o principal exame imunológico, assim, é recomendado que todos pacientes com suspeita da doença sejam submetidos ao teste para um diagnóstico preciso (Schmidt et al., 2021).

A imunofluorescência direta, realizada através de uma amostra tecidual do paciente, evidencia a deposição dos imunorreagentes, principalmente IgG, IgA e proteínas do complemento C3 de forma linear na membrana basal, local onde os autoantígenos são encontrados (Chan et al., 2002; Santi et al., 2019). Este padrão de disposição distingue o PMM de outras doenças, como por exemplo, o pênfigo e líquen plano, e é essencial para o diagnóstico (Xu et al., 2013; Kamaguchi et al., 2018; Santi et al., 2019). Contudo, podem não diferenciar PMM de outras dermatoses subepiteliais, tal como o penfigóide bolhoso. Para que essa diferenciação ocorra, pode-se lançar mão de outros testes imunopatológicos mais especializados, ou a diferenciação pode ser feita através da junção das características clínicas das lesões, com os exames histopatológicos disponíveis (Xu et al., 2013).

A imunofluorescência indireta, feita com o soro do paciente, também pode ser um aliado no diagnóstico de PMM, e é utilizada para detectar imunoreagentes circulantes. Contudo, no PMM a quantidade de anticorpos circulantes detectáveis é geralmente baixa, e, além disso, a diversidade dos autoantígenos presentes é grande, dificultando o diagnóstico por meio desta técnica (Kamaguchi e Iwata, 2019; Schmidt et al., 2021). A técnica de imunoserologia com melhores resultados clínicos para diagnóstico de doenças bolhosas autoimune é a denominada Salt-Split (Arbache et al., 2014). Essa também consegue discriminar os subtipos de penfigóides (Rashid et al., 2019).

A microscopia convencional também é um exame utilizado para o diagnóstico de PMM e muito utilizado convencionalmente. O exame é feito por coloração de hematoxilina-eosina através de biópsia incisional das áreas

perilesionais da mucosa oral do paciente (Kamaguchi et al., 2018; Schmidt et al., 2021). Além de evidenciar a separação das células basais com o tecido conjuntivo subjacente, a histopatologia também exhibe, quando presente, infiltrado inflamatório com eosinófilos, linfócitos, neutrófilos e outras células (Schmidt et al., 2021).

Para realizar os exames diagnósticos, com exceção do sorológico, é necessário que biópsias sejam efetuadas. A localização cirúrgica escolhida depende do quadro clínico do paciente acometido. Cada região tem uma recomendação específica (Chan et al., 2002; Xu et al., 2013; Schmidt et al., 2021). Em alguns casos, os exames feitos a partir da primeira biópsia coletada não confirmam o diagnóstico da doença, por isso, é recomendado que novas coletas de tecidos sejam feitas repetidamente, mas de locais diferentes, pois assim a sensibilidade da imunofluorescência é maior (Schmidt et al., 2021). Um estudo realizado por Shimanovich et al. (2018) constatou que 95% dos casos tiveram seu diagnóstico de PMM confirmado após biópsias repetidas.

2.4. Tratamento e prognóstico

Por se tratar de uma doença autoimune, o tratamento objetiva aliviar os sintomas, controlar ou interromper a progressão da doença e prevenir as complicações decorrente da inflamação e cicatrização (Georgoudis et al., 2019; Branisteanu et al., 2020; Schmidt et al., 2021). Os achados clínicos de pacientes com PMM apresenta grande variabilidade, assim, a escolha da terapia medicamentosa é baseada no local das lesões, gravidade do quadro clínico e velocidade de progressão da doença (Chan et al., 2002).

Para o manejo de casos leves, considerados aqueles em que as lesões envolvam mucosa oral e/ou pele, a aplicação de corticosteróides tópicos é considerado um tratamento de primeira linha (Patel et al., 2020). Os agentes tópicos podem ser associados aos antifúngicos no intuito de evitar infecções secundárias por *Candida spp*, uma complicação da corticoterapia tópica contínua e prolongada (Buajeeb et al., 2022). Além do uso tópico, os corticóides também podem ser empregados de forma sistêmica inicialmente (Schmidt et al., 2021). Os agentes

tópicos são igualmente empregados como adjuvante no tratamento de casos mais graves (Santi et al., 2019).

Para o manejo de casos graves, ou seja, aqueles que acometem mucosas ocular, nasofaringe, laríngea, esôfago e mucosa genital, é necessário a associação de agentes terapêuticos sistêmicos (Santi et al., 2019; Schmidt et al., 2021). Em uma revisão da literatura recente, no qual vários consensos publicados foram analisados, os autores concluíram que todos os trabalhos atuais concordam com esse tipo de abordagem combinada (Patel et al., 2020). Os medicamentos empregados podem ser corticoides, antibióticos, imunossupressores e/ou imunomoduladores. A terapêutica medicamentosa é individualizada e a posologia deve ser reavaliada frequentemente, pois deve ser ajustada de acordo com a evolução individual de cada paciente (Chan et al., 2002).

O manejo dos pacientes requer uma equipe multidisciplinar, envolvendo especialista de diferentes áreas, como oftalmologistas, dermatologistas, otorrinolaringologistas, dentistas, gastroenterologistas, ginecologistas e urologistas (Santi et al., 2019; Patel et al., 2020; Schmidt et al., 2021). Contudo, Schmidt et al. (2021), recomenda que a terapia sistêmica seja gerenciada por um único médico especialista e que as demais áreas contribuam com o manejo do paciente, principalmente em relação ao controle das complicações locais.

As complicações têm significativa influência na qualidade de vida dos indivíduos (Rashid et al., 2019). Além dos efeitos colaterais provocados pelas medicações, as lesões em si podem provocar complicações sérias, algumas com risco de vida. Conforme descreve Rashid et al. (2021), lesões no esôfago podem levar à dificuldade de alimentação e possuem risco de vida importante em decorrência dos processos de cicatrização avançados. A obstrução da laringe torna-se igualmente um risco para a vida do paciente acometido (Xu et al., 2013). Lesões orais podem levar à desnutrição pelo incômodo causado durante a mastigação, a higienização da cavidade oral torna-se dolorosa, podendo acarretar no surgimento da doença periodontal e conseqüente perda futura de elementos dentários (Rashid et al., 2021). Lesões oculares podem progredir levando o paciente à cegueira. Apesar do tratamento médico, lesões de alto risco estão relacionadas a um prognóstico ruim, por outro lado, lesões de menor gravidade tem um bom

prognóstico, pois diferente das lesões de maior gravidade, respondem bem à terapia medicamentosa (Xu et al., 2013; Santi et al., 2019).

Como dito, a mucosa oral é muitas vezes o primeiro sítio onde as lesões do PMM se manifestam (Chan, 2001). Assim, o cirurgião-dentista pode ser o primeiro profissional a se deparar com o quadro. Deste modo, é importante que os dentistas saibam identificar essa condição, para que assim, complicações mais significativas possam ser evitadas ao encaminhar o paciente para avaliação multidisciplinar precoce, mesmo que não haja lesões aparentes em outras mucosas (Buajeeb et al., 2022).

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso clínico de penfigóide das membranas mucosas com envolvimento oral, nasal, ocular e cutâneo, apresentando a história da doença, suas características clínicas, histopatológicas, conduta terapêutica, e a importância do diagnóstico e acompanhamento multidisciplinar.

4 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 69 anos, leucoderma, foi encaminhado ao ambulatório de diagnóstico oral (Orocentro) da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP) para avaliação de prurido na faringe e múltiplas aftas assintomáticas na mucosa oral presentes há aproximadamente seis meses.

Na anamnese, o paciente afirmou estar sob tratamento medicamentoso há cerca de 14 anos para o controle dos níveis de colesterol, ácido úrico e também por apresentar hipertensão arterial sistêmica. Ademais, tem histórico de três cirurgias de revascularização do miocárdio, é ex-tabagista há 14 anos (20 cigarros/dia por 30 anos) e etilista há 40 anos, consumindo cerveja todos os dias.

Ao exame clínico extraoral, observou-se lesões cutâneas arroxeadas, localizadas no antebraço direito e ulcerações mucosa nasal e em asas do nariz bilateralmente (Figuras 1).



Figura 1 - Imagem clínica das lesões ulceradas encontradas em asa do nariz bilateralmente.

A avaliação intraoral revelou a existência de múltiplas lesões ulceradas e eritematosas, cobertas por pseudomembrana. As lesões estavam localizadas na região posterior do palato duro, estendendo-se para o palato mole e rebordo alveolar superior e inferior. As lesões eram bem delimitadas, e de tamanhos variados, no entanto, aquela encontrada no palato mole era a mais extensa, medindo cerca de 3x3 cm (Figuras 2, 3 e 4). Em todas as regiões acometidas pelas lesões, o paciente negava dor e não apresentou sinal de Nikolsky. Adicionalmente, o paciente fazia uso de prótese total superior.

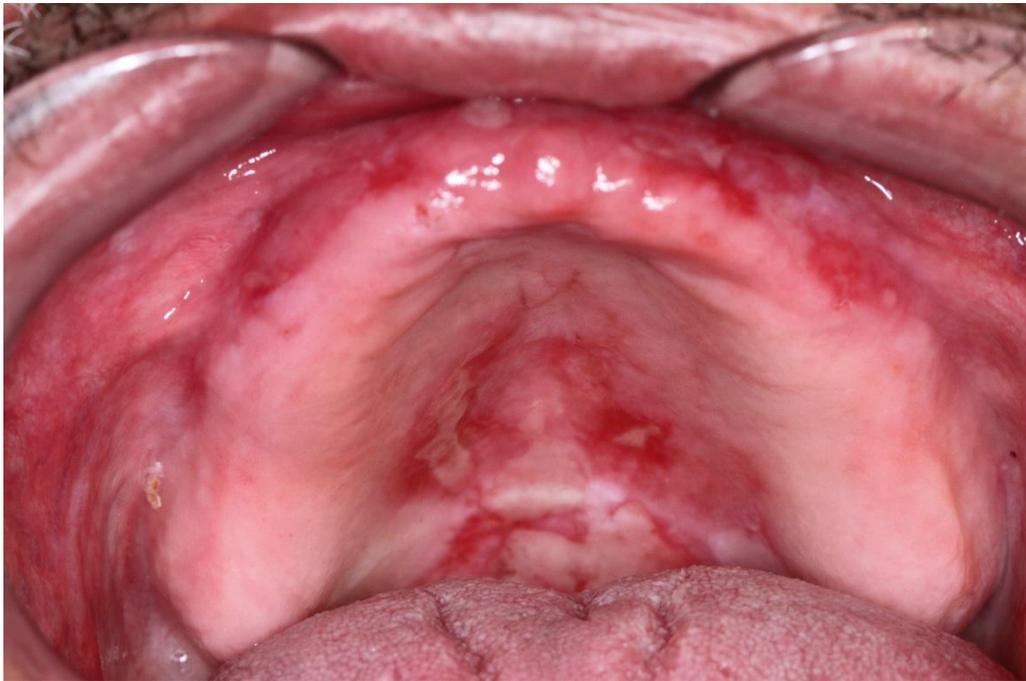


Figura 2 - Imagem clínica inicial das múltiplas lesões ulceradas com pseudomembrana encontradas em rebordo alveolar superior anterior, palato duro e palato mole.



Figura 3 - Destaque para a área de ulceração em palato mole exibindo grande área de pseudomembrana rodeado por eritema.



Figura 4 - Rebordo alveolar inferior com áreas de úlceras discretas e dentes com qualidade ruim de higiene dental.

A conduta clínica adotada foi a prescrição de prednisona 20 mg, 1 vez ao dia, por 7 dias para melhora clínica e então escolha da melhor área de biópsia

incisional em próxima consulta. Entretanto, devido à pandemia da COVID-19, o paciente retornou após 1 ano exibindo lesões sintomáticas envolvendo mucosa jugal bilateralmente, palato duro e mole, região vestibular do rebordo alveolar superior e região lingual do rebordo alveolar inferior (Figuras 5 e 6). Além disso, o paciente apresentava 4 implantes em região anterior de mandíbula que foram instalados recentemente por um cirurgião-dentista externo, à despeito das lesões orais presentes e ausência de um diagnóstico (Figura 7).



Figura 5 - Imagem clínica das lesões ulceradas sintomáticas encontradas em mucosa jugal após retorno.



Figura 6 - Imagem clínica das lesões ulceradas sintomáticas encontradas na região vestibular do rebordo alveolar superior, em palato duro e mole.



Figura 7 - Imagem clínica dos implantes instalados em rebordo alveolar inferior, com presença de lesões ulceradas ativas adjacentes aos implantes.

Deste modo, foi realizada biópsia incisional em mucosa jugal que confirmou o diagnóstico de penfigóide das membranas mucosas (Figura 8). Com isso, a terapêutica medicamentosa com prednisona 20 mg, 2 vezes ao dia, por 7 dias foi instaurada para remissão das lesões orais, e o paciente foi encaminhado para avaliação com oftalmologista e dermatologista, que optaram pelo acompanhamento clínico.

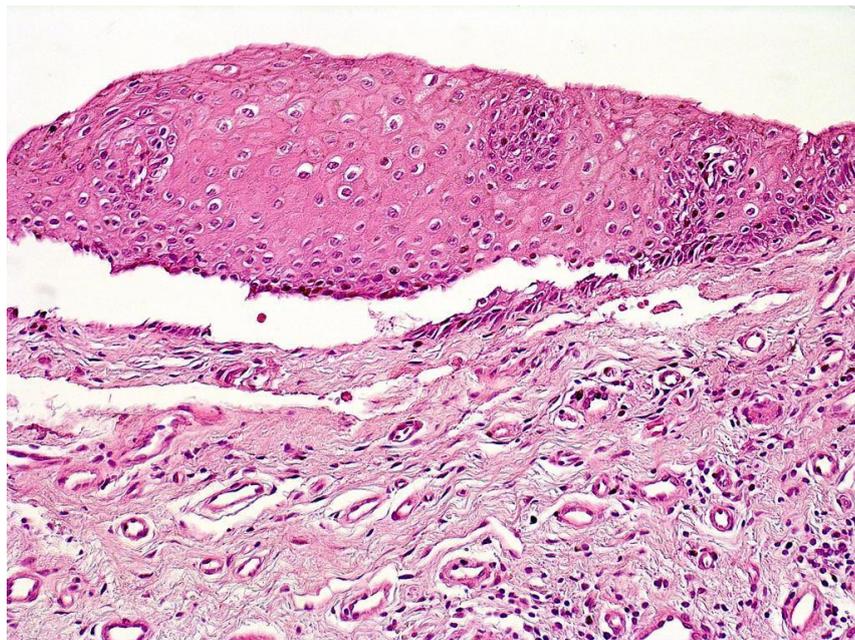


Figura 8 - Fotomicrografia mostrando a separação entre as células da camada basal e o tecido conjuntivo subjacente (Hematoxilina e eosina, objetiva de 10x).

Após 4 meses do diagnóstico, o paciente relatou desconforto no olho direito e durante o exame foi observado quadro compatível com simbléfaro (Figura 9). Deste modo, mais uma vez, encaminhamos e reforçamos a necessidade de uma nova avaliação com o oftalmologista, o qual iniciou terapia com Dapsona.

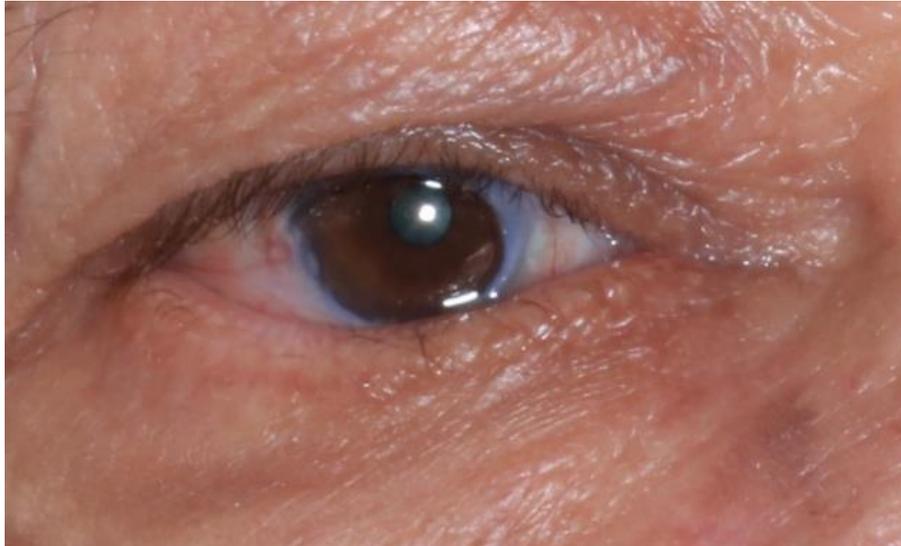


Figura 9 - Imagem clínica do olho direito com aspectos sugestivo de simbléfaro, condição onde há aderências da superfície conjuntiva da pálpebra com o globo ocular, caracterizado na imagem pela membrana branca.

Atualmente, o paciente está em acompanhamento clínico há dois anos e meio, sem lesões orais, inclusive na área de barra de assentamento da prótese sobre implantes (Figura 10). Além disso, o paciente mantém o acompanhamento com dermatologista e oftalmologista.



Figura 10 - Imagem clínica de acompanhamento de 2 anos e meio mostrando ausência de lesões ulceradas em rebordo alveolar inferior.

5 DISCUSSÃO

Considerada uma doença autoimune rara, o PMM é de prevalência incerta, porém, responsável por cerca de 1,5 a 2 novos casos por milhão de pessoas anualmente na França e Alemanha, respectivamente (Bertram et al., 2009). A condição afeta geralmente a população idosa, com média de idade entre 60-80 anos, e tem maior predileção pelo sexo feminino (Xu et al., 2013; Rashid et al., 2021). Neste relato de caso, o paciente foi acometido pela doença aos 69 anos de idade, concordando com o que a maior parte da literatura descreve em relação à faixa etária. Entretanto, é importante destacar que embora a doença tenha predileção pelo sexo feminino, os homens também podem ser afetados, como neste presente caso.

Quando a condição acomete a mucosa oral, clinicamente podem ser vistas bolhas e vesículas que rapidamente são rompidas, resultando em ulcerações e áreas eritematosas com ou sem sangramento. Em consequência disto, a sensação de queimação, dor, dificuldade de higienização e de se alimentar podem estar presentes (Rashid et al., 2021). No presente caso, o paciente não relatou sintoma ou quaisquer limitações após o surgimento das lesões, entretanto, posteriormente as úlceras tornaram-se sintomáticas. Adicionalmente, é interessante destacar que embora a literatura indique a possibilidade de um sinal de Nikolsky positivo em casos de PMM, neste caso, mesmo que a biópsia tenha posteriormente confirmado o diagnóstico de PMM, o resultado para o sinal de Nikolsky foi negativo (Capocasale et al., 2018; Rashid et al., 2019). Quando mucosa oral está envolvida, a terapia direcionada com corticoides é a primeira linha de escolha (Patel et al., 2020). No presente caso, devido ao tamanho e quantidade lesões, optou-se pela prescrição de prednisona via oral até a remissão das lesões que estavam ausentes até a última consulta de acompanhamento.

O envolvimento da mucosa ocular ocorre em cerca de 60% dos pacientes com PMM, aqueles que não possuem envolvimento ocular nas fases iniciais da doença não estão isentos de terem essa mucosa também afetada posteriormente (Thorne et al., 2004). Concordando com o que descreve a literatura, neste relato de caso, somente após 4 meses do diagnóstico o paciente começou apresentar sinais e sintomas clínicos que indicavam a progressão da doença para a mucosa ocular,

demonstrando que o acompanhamento clínico de pacientes diagnosticados com PMM devem ser próximo e perpétuo.

O tratamento precoce e o acompanhamento com oftalmologistas têm o objetivo de reduzir ou cessar o processo inflamatório contínuo e progressivo para que a cicatrização seja retardada (Jabbour et al., 2021). Porém, nas fases iniciais da doença em mucosa ocular os sinais clínicos podem ser inespecíficos, mas sua progressão e desenvolvimento de simbléfaro é um sinal patognomônico da doença. (Stan et al., 2020). Quando as manifestações da doença estão em estágios iniciais, isto é, na presença de inflamação conjuntival com ou sem aderências ou encurtamento do fórnice ocular, a Dapsona é bem empregada como terapia medicamentosa de primeira escolha, com doses recomendadas que variam de 50-100 mg por dia (Taurone et al., 2019; Jabbour et al., 2021). Nesse caso, ao relatar desconforto ocular e possível quadro de simbléfaro, o paciente foi novamente encaminhado para avaliação com o oftalmologista que já acompanhava o caso e neste novo momento, optou pela terapia com Dapsona. Quando o PMM em mucosa ocular não é tratado de forma adequada, no estágio final da doença pode ocorrer opacificação da córnea e a perda definitiva da visão (Stan et al., 2020).

A literatura descreve que a imunofluorescência direta é uma valiosa ferramenta para o diagnóstico do PMM, sendo considerada um exame padrão ouro e que, por outro lado, a histopatologia pode não evidenciar a divisão subepitelial formada entre a camada basal e membrana basal (Chan et al., 2002; Kamaguchi e Iwata, 2019; Schmidt et al., 2021). Mas, neste relato, a microscopia convencional feita através de uma única biópsia incisional foi suficiente para confirmação do diagnóstico, evidenciando a fenda subepitelial formada em consequência da resposta autoimune. Assim, em conjunto com o relato do paciente e os aspectos clínicos da doença, o diagnóstico pode ser confirmado.

Os pacientes acometidos por PMM na maior parte dos casos tem o diagnóstico atrasado em semanas e até anos (Lee et al., 2019). A automedicação ou a ausência de sintomatologia nas fases iniciais da doença devido a menor gravidade das lesões neste estágio estão entre os fatores que podem levar ao atraso no diagnóstico (Hassona et al., 2018). Neste caso, embora o paciente não tenha relatado automedicação, a ausência de sintoma pode ter influenciado na demora de

avaliação profissional especializada. Entretanto, quando passou por consulta especializada e teve a programação da biópsia, a pandemia da COVID-19 atrasou o diagnóstico do paciente. Além disso, um fator de extrema importância é que neste intervalo de tempo o paciente passou por dentista externo, onde foram realizados implantes dentários em locais de doença ativa e não diagnosticada. Este é um ponto que devemos ressaltar que uma vez que o paciente possui lesões em boca, principalmente aquelas que são ulceradas, não se convém planejar e executar tratamentos odontológicos, uma vez que o diagnóstico da doença de base pode ser prejudicado e o tratamento odontológico perdido, como visto em alguns casos de implantes em pacientes com carcinoma de células escamosas (Galvis et al., 2021).

Adicionalmente, embora o sucesso clínico dos implantes dentários instalados em pacientes com PMM seja comparável a pacientes saudáveis, a literatura é escassa de diretrizes referentes a colocação de implantes em pacientes com doenças autoimunes (Megarbane et al., 2017; Strietzel et al., 2019; Fuschetto et al., 2022). Ainda que não haja indicações e contraindicações definitivas é recomendado que pacientes diagnosticados com doenças sistêmicas tenham sua condição controlada antes do procedimento cirúrgico (Vissink et al., 2018). Além do controle da condição sistêmica, a manutenção da higienização oral é um dos fatores determinantes para o sucesso da reabilitação com implantes dentários (Esimekara et al., 2022). Neste relato de caso o paciente foi submetido à instalação de implantes na mandíbula apesar das lesões presentes e sem diagnóstico. Além disso, durante as consultas foi possível visualizar a presença de biofilme sobre os cicatrizadores dos implantes, indicando má higienização possivelmente pelo quadro sintomático da doença de base. Sem a manutenção da higiene oral o acúmulo de placa ao redor do implante pode levar ao quadro de peri-implantite, condição no qual ocorre reabsorção óssea patológica ao redor do implante podendo levar a sua perda (Wada et al., 2021).

Em consequência do curto período de tempo entre a instalação dos implantes e a execução deste trabalho, é incerta qualquer afirmação sobre o desfecho da reabilitação, mas é importante salientar a importância de os profissionais da saúde conhecerem todos os aspectos relacionados à condição sistêmica do paciente. Somente assim é possível analisar o melhor momento para a

terapia reabilitadora, as possíveis complicações e falhas da reabilitação a curto e longo prazo.

6 CONCLUSÃO

As primeiras manifestações do PMM são comumente iniciadas na cavidade oral, por isso, o cirurgião dentista pode ser o primeiro profissional da área da saúde a se deparar com a doença. Sendo assim, é imprescindível que os profissionais saibam reconhecer as características clínicas da doença, as possibilidades diagnósticas e a importância do tratamento multidisciplinar. O acompanhamento e manejo por diferentes profissionais tem o intuito de evitar que sua progressão provoque sequelas importantes e acarrete na perda permanente de função de algumas mucosas acometidas.

Não existem atualmente protocolos específicos para a colocação de implantes em pacientes com penfigóide das membranas mucosas, a literatura carece de estudos na área. Mesmo assim, é de suma importância que o clínico conheça a condição sistêmica do paciente antes de quaisquer procedimentos, principalmente os cirúrgicos, pois somente dessa forma as intervenções necessárias podem ser realizadas com segurança.

REFERÊNCIAS¹

1. Arbache ST, Nogueira TG, Delgado L, Miyamoto D, Aoki V. Immunofluorescence testing in the diagnosis of autoimmune blistering diseases: overview of 10-year experience. *An Bras Dermatol*. 2014 Nov-Dec;89(6):885-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143221.
2. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 May;7(5):434-40. English, German. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x.
3. Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE, Boda D, Branisteanu CI, Maranduca MA, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Oct;20(4):3379-82. doi: 10.3892/etm.2020.8972.
4. Buajeeb W, Pimolbutr K, Panpradit N, Okuma N. Oral mucous membrane pemphigoid in a group of Thai patients-A 15-year retrospective study. *J Dent Sci*. 2022 Apr;17(2):1009-17. doi: 10.1016/j.jds.2021.11.007.
5. Capocasale G, Panzarella V, Rodolico V, Di Fede O, Campisi G. In vivo optical coherence tomography imaging in a case of mucous membrane pemphigoid and a negative Nikolsky's sign. *J Dermatol*. 2018 May;45(5):603-5. doi: 10.1111/1346-8138.14267.
6. Chan LS. Mucous membrane pemphigoid. *Clin Dermatol*. 2001 Nov-Dec;19(6):703-11. doi: 10.1016/s0738-081x(00)00196-6.
7. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002 Mar;138(3):370-9. doi: 10.1001/archderm.138.3.370.

¹ De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do International Committee of Medical Journal Editors - Vancouver Group. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o PubMed.

8. Esimekara JO, Perez A, Courvoisier DS, Scolozzi P. Dental implants in patients suffering from autoimmune diseases: A systematic critical review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022 Oct;123(5):e464-73. doi: 10.1016/j.jormas.2022.01.005.
9. Fuschetto T, Kurtz KS, Delgado-Ruiz RA. Implant and prosthetic rehabilitation of a patient with mucous membrane pemphigoid. *J Prosthet Dent.* 2022 Jan;127(1):22-6. doi: 10.1016/j.prosdent.2020.09.020.
10. Galvis MM, Faustino ISP, Ramos JC, Silva ARS, Alves FA, Kowalski LP, et al. Oral cancer adjacent to dental implants mimicking benign lesions: a case series study. *Aust Dent J.* 2021 Mar;66(1):112-8. doi: 10.1111/adj.12793.
11. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, Fodor E, Hamada S, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmol Ther.* 2019 Mar;8(1):5-17. doi: 10.1007/s40123-019-0164-z.
12. Hassona Y, Cirillo N, Taimeh D, Al Khawaldeh H, Sawair F. Diagnostic patterns and delays in autoimmune blistering diseases of the mouth: A cross-sectional study. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):802-8. doi: 10.1111/odi.12839.
13. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, et al. Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Apr;117(4):483-96. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.402.
14. Hübner F, Setterfield J, Recke A, Zillikens D, Schmidt E, et al. HLA alleles in British Caucasians with mucous membrane pemphigoid. *Eye (Lond).* 2018 Sep;32(9):1540-1. doi: 10.1038/s41433-018-0092-5.
15. Jabbour S, Phylactou M, Ahmad S. Ocular mucous membrane pemphigoid: novel treatment strategies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021 Oct 1;21(5):486-92. doi: 10.1097/ACI.0000000000000767.
16. Kamaguchi M, Iwata H, Ujiie I, Ujiie H, Sato J, Kitagawa Y, et al. Direct Immunofluorescence Using Non-Lesional Buccal Mucosa in Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Med (Lausanne).* 2018 Feb 8;5:20. doi: 10.3389/fmed.2018.00020.

17. Kamaguchi M, Iwata H. The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Immunol.* 2019 Jan 24;10:34. doi: 10.3389/fimmu.2019.00034.
18. Kharfi M, Khaled A, Anane R, Fazaa B, Kamoun MR. Early onset childhood cicatricial pemphigoid: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010 Mar-Apr;27(2):119-24. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.01079.x.
19. Lee J, Seiffert-Sinha K, Attwood K, Sinha AA. A Retrospective Study of Patient-Reported Data of Bullous Pemphigoid and Mucous Membrane Pemphigoid From a US-Based Registry. *Front Immunol.* 2019 Sep 20;10:2219. doi: 10.3389/fimmu.2019.02219.
20. Lo Russo L, Fedele S, Guiglia R, Ciavarella D, Lo Muzio L, Gallo P, et al. Diagnostic pathways and clinical significance of desquamative gingivitis. *J Periodontol.* 2008 Jan;79(1):4-24. doi: 10.1902/jop.2008.070231.
21. Megarbane JM, Freiha C, Mokbel N. Oral Rehabilitation of a Severe Periodontally Involved Patient with Mucous Membrane Pemphigoid: A 15-Year Follow-Up Case Report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017 September/October;37(5):743-8. doi: 10.11607/prd.2897.
22. Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Aug;21(4):557-65. doi: 10.1007/s40257-020-00513-3.
23. Qian H, Natsuaki Y, Koga H, Kawakami T, Tateishi C, Tsuruta D, et al. The Second Study of Clinical and Immunological Findings in Anti-laminin 332-Type Mucous Membrane Pemphigoid Examined at Kurume University-Diagnosis Criteria Suggested by Summary of 133 Cases. *Front Immunol.* 2021 Nov 26;12:771766. doi: 10.3389/fimmu.2021.771766.
24. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, et al. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Dec;20(6):847-61. doi: 10.1007/s40257-019-00461-7.

25. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti S, Barry RJ, Caproni M, et al. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Sep;35(9):1750-64. doi: 10.1111/jdv.17397.
26. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018 May 27;2018:6061825. doi: 10.1155/2018/6061825.
27. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Mello DS, Gordilho JO, Marsillac PF, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):33-47. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940207.
28. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, Di Zenzo G, Diercks GFH, et al. European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology - Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Oct;35(10):1926-48. doi: 10.1111/jdv.17395.
29. Shimanovich I, Nitz JM, Witte M, Zillikens D, Rose C. Immunohistochemical diagnosis of mucous membrane pemphigoid. *J Oral Pathol Med*. 2018 Jul;47(6):613-9. doi: 10.1111/jop.12732.
30. Stan C, Diaconu E, Hopirca L, Petra N, Rednic A, Stan C. Ocular cicatricial pemphigoid. *Rom J Ophthalmol*. 2020 Apr-Jun;64(2):226-30.
31. Strietzel FP, Schmidt-Westhausen AM, Neumann K, Reichart PA, Jackowski J. Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or muco-cutaneous diseases - A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Mar 1;24(2):e217-30. doi: 10.4317/medoral.22786.
32. Tanaka H, Ishii T. Analysis of patients with drug-induced pemphigoid using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *J Dermatol*. 2019 Mar;46(3):240-4. doi: 10.1111/1346-8138.14741.

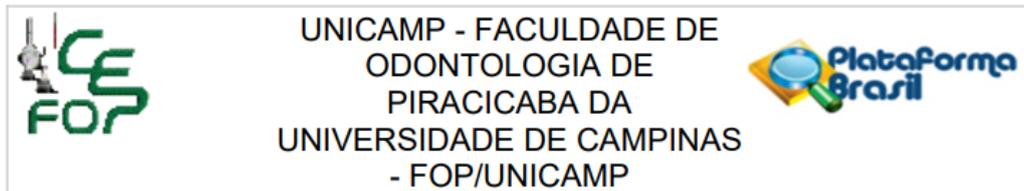
33. Taurone S, Spoletini M, Ralli M, Gobbi P, Artico M, Imre L, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res.* 2019 Jun;67(2-3):280-9. doi: 10.1007/s12026-019-09087-7.
34. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous membrane pemphigoid and pseudopemphigoid. *Ophthalmology.* 2004 Jan;111(1):45-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.03.001.
35. Vissink A, Spijkervet F, Raghoobar GM. The medically compromised patient: Are dental implants a feasible option *Oral Dis.* 2018 Mar;24(1-2):253-60. doi: 10.1111/odi.12762.
36. Wada M, Mameno T, Otsuki M, Kani M, Tsujioka Y, Ikebe K. Prevalence and risk indicators for peri-implant diseases: A literature review. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021 Nov;57:78-84. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.05.002.
37. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am.* 2013 Oct;57(4):611-30. doi: 10.1016/j.cden.2013.07.003.

ANEXOS

Anexo 1 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio

TCC Tatiane			
RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE			
5%	3%	4%	%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA	FONTES DA INTERNET	PUBLICAÇÕES	DOCUMENTOS DOS ALUNOS
FONTES PRIMÁRIAS			
1	"Odontologia: pesquisa e práticas contemporâneas - Volume 1", Editora Científica Digital, 2021 Publicação		1%
2	Cristianne Kalinne Santos Medeiros, Gloria Maria de Franca. "Patologia Oral e Maxilofacial: tratamento das complicações em pesquisa", Editora Científica Digital, 2022 Publicação		1%
3	Ute Schaffert. "Erwerb Diagnostischer Kompetenz im Sachunterricht", Springer Science and Business Media LLC, 2022 Publicação		<1%
4	pesquisa.bvsalud.org Fonte da Internet		<1%
5	www.uniararas.br Fonte da Internet		<1%
6	www.metodista.br Fonte da Internet		<1%

Anexo 2 - Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PENFIGÓIDE DAS MEMBRANAS MUCOSAS COM ENVOLVIMENTO ORAL, OCULAR, NASAL E CUTÂNEO:RELATO DE CASO

Pesquisador: Isabel Schausltz Pereira Faustino

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 64034422.2.0000.5418

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.745.350

Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada. A EQUIPE DE PESQUISA citada na capa do projeto de pesquisa inclui ISABEL SCHAUSLTZ PEREIRA FAUSTINO (Cirurgiã Dentista, Pesquisadora de pós-doutorado na área de Semiologia da FOP/UNICAMP, Pesquisadora responsável), MARCIO AJUDARTE LOPES (Cirurgiã Dentista, Docente Titular da área de Semiologia da FOP/UNICAMP), TATIANE DA ANUNCIAÇÃO PETROCELLI (Graduando no curso de Odontologia da FOP-UNICAMP), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PIRACICABA, 08 de Novembro de 2022

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Limeira 901 Caixa Postal 52
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br