

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU**

JULIEN RODRIGUES PIRES

**Lúpus eritematoso sistêmico e Doença periodontal:
Revisão narrativa da Literatura**

**BAURU
2018**

JULIEN RODRIGUES PIRES

**Lúpus eritematoso sistêmico e Doença periodontal:
Revisão narrativa da Literatura**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Especialista em Periodontia.

Orientadora: *Prof. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana*

Co-orientadora: *Prof. Dra. Larissa de Moraes Pessoa*

**BAURU
2018**

DEDICATÓRIA

Ao meu Deus, porque Dele, por Ele e para Ele são todas as coisas. A Ele toda a glória ontem, hoje e para sempre. Foi do Senhor que veio a força para chegar até aqui e conseguir vencer mais uma etapa nesta vida. Não poderia deixar de declará-Lo como criador e salvador da minha vida. Àquele que me deu tantos livramentos e que me fez amadurecer em todo esse período.

Ao meu pai, Washington Pires, que se desdobrou em mais essa etapa para conseguir me dar todo o apoio necessário. Só nós sabemos o que enfrentamos nesse período e, estamos aqui, vencendo mais um leão. Passando por cima de todos os últimos acontecimentos, me faz sentir honrada em ter um caráter tão semelhante ao seu.

À minha mãe que em todo tempo esteve intercedendo por mim e torcendo por meu sucesso. Que não abriu mão de estar por perto o máximo que pode e sempre se esforçou em atender meus pedidos. Muito obrigada Aurea Cristina, por não me passar apenas sua genética, mas, também, toda essa paz que você canta para o mundo ouvir.

Ao irmão, Washington Júnior, que sempre se alegrou com minhas vitórias.

À minha pequena Deia que com seu jeito doce e pura de ser sempre me deu força para lutar mesmo sem saber e me querendo só para ela, ela sempre soube me dividir. Por cada vez que você levantou de madrugada para permitir que eu arrumasse seu cabelo para a escola, por seu amor, carinho e obediência – até mesmo em momentos em que você não queria obedecer, este trabalho também é seu. Minha irmã por destino e, minha melhor amiga por opção.

À minha inspiração na área da Odontologia, Profa. Dra. Larissa Costa de Moraes Pessoa. Não só como profissional, a senhora é um exemplo em todas as áreas da vida. É um privilégio gigantesco estar ao lado da senhora nesta jornada e tê-la como inspiração para poder conhecer Bauru e conseguir chegar até aqui, trilhando seus passos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Adriana Campos Passanezi Sant'Ana e também coordenadora do curso. O tempo passou mais rápido por tê-la nos ensinando e agora serei especialista devo muito a senhora. Concluímos! Aqui estamos nós com o nosso trabalho em mãos.

AGRADECIMENTOS

Obrigada a cada um dos professores que me fez amar ainda mais a periodontia, vocês são um exemplo para minha vida. Meu agradecimento em especial ao Professor Dr Euloir Passanezi que com sua experiência, inteligência e gigantesca sabedoria nunca deixou sua humildade e paciência para nos fazer aprender cada detalhe.

Agradeço a cada um dos funcionários que se dispuseram a nos ajudar, desde os funcionários da FUNBEO, bem como os do departamento de Periodontia da FOB-USP, os funcionários da especialização e, também, os funcionários envolvidos em todos os maravilhosos lanches que nos alimentou durante estes dois anos. Um agradecimento especial à Ivânia, nossa auxiliar, que muitas vezes sabia mais do que nós mesmos e com sua força e determinação nos impulsionava a fazer mais, a ir além. Sempre marcando pacientes novos para nós, quando precisávamos e cuidando dos nossos pós operatórios quando tínhamos que voltar para nossa cidade.

Agradeço aos meus colegas de turma por terem me aguentado durante este período que se encerra aqui. Tivemos alguns conflitos mas sei que posso contar com cada um de vocês. Em especial, meu muito obrigada à Lara Seabra Junqueira, que foi minha dupla durante todo esse período e sempre estava disposta a ajudar e me ensinar em minhas dificuldades. Parabéns a todos nós, novos especialistas de Periodontia do Brasil, República Dominicana e Equador.

Obrigada a amiga Ileana Peña que desde o início da especialização se tornou mais do que apenas uma colega de sala, mas uma amiga pessoal; existe um lugar muito especial em meu coração por você amiga. E Mary Lapaix que veio como presente neste final de curso, se tornando uma irmã.

Agradeço a todos os pacientes que nos confiaram à responsabilidade de cuidarmos dos seus sorrisos durante este período e por cada presente que nos incentivava a viajar 30h de ônibus, ida e volta, para estarmos por uma semana em Bauru.

Meu muitíssimo obrigada ao Tiro de Guerra 02-054 pelo período que eu morava distante e me hospedava gratuitamente nos módulos de especialização.

E a todos, que de alguma forma contribuíram para que eu chegasse até aqui e alcançasse mais uma etapa de minha vida, deixo aqui o meu mais sincero carinho e agradecimento. Que Deus abençoe a cada um de vocês.

*“Se você não puder ser uma estrada, seja apenas uma trilha,
Se não puder ser Sol, seja uma estrela;
Não é pelo tamanho que terá êxito ou fracasso –
Mas seja o melhor, independentemente do que você já é! ”*

Douglas Malloch

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença auto-imune que se caracteriza pela formação de complexos antígeno-anticorpo que se depositam em diferentes tecidos, levando ao dano tecidual. Uma das principais características do LES é a deposição de complexos antígeno-anticorpo nos glomérulos renais, desencadeando a nefrite lúpica, atualmente utilizada para o diagnóstico do LES. No processo agudo de doença periodontal, ocorre deposição de complexos antígeno-anticorpo no tecido conjuntivo gengival, contribuindo para a agudização e progressão das lesões periodontais. Embora alguns estudos tenham demonstrado possível associação entre LES e doença periodontal, os mecanismos patogênicos envolvendo as duas condições ainda não foram esclarecidos. O LES pode afetar qualquer parte do corpo, uma vez que os auto-anticorpos (anti-DNA) possuem afinidade pelo DNA. Poucos são os estudos que avaliaram a doença periodontal e intervenções odontológicas nos pacientes com LES. O objetivo deste estudo é fornecer subsídios para os profissionais de odontologia no reconhecimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico através de uma revisão literária. Há a importância da atuação odontológica em conjunto com a medicina na assistência ao paciente com LES. Intervenções clínicas realizadas em pacientes com LES requerem uma abordagem multiprofissional, pois diversos fatores na resposta imunológica, reparadora e medicamentosa devem ser considerados para o sucesso, além de avaliar outras morbidades associadas.

Palavras-chave: lúpus eritematoso sistêmico; periodontite; perda óssea; auto-imune

Systemic lupus erythematosus and periodontal disease: a narrative literature review

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by the formation of antigen-antibody complexes that deposit in different tissues, resulting in tissue damage. One of SLE main characteristic is the deposition of antigen-antibody complexes in renal glomerulus, leading to the development of lupus nephritis, currently a diagnostic marker of SLE. During acute process of periodontal disease, the deposition of antigen-antibody complexes in gingival connective tissue contributes to the progression of periodontal lesion. Although some studies have demonstrated a possible association between SLE and periodontal disease, the pathogenesis mechanisms involved are yet unknown. SLE can affect any part of the body, since autoantibodies (anti-DNA) have DNA affinity. Few studies have evaluated periodontal disease and dental interventions in patients with SLE. The aim of this study is to provide support for dentistry in the knowledge of Systemic Lupus Erythematosus through a literary review. There is the importance of dental work in conjunction with medicine in the care of patients with SLE. Clinical interventions performed in patients with SLE require a multiprofessional approach, since several factors in the immune response, repair and medication should be considered for success, as well as evaluating other associated morbidities.

Key words: systemic lupus erythematosus; periodontitis; bone loss; auto-immune

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVO	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	12
3.1.1. <i>Conceito</i>	12
3.1.2. <i>Crítérios para análise de atividade do LES</i>	15
3.2. Doença Periodontal no LES.....	20
3.3. Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na associação entre doença periodontal e LES.....	28
4. DISCUSSÃO	33
5. CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto anticorpos (BORBA et al., 2008). Se caracteriza pela presença de várias alterações imunológicas, incluindo depressão de componentes do complemento, muitos anticorpos, circulação e deposição de complexos imunes em diferentes tecidos (LLOYD, SCHUR 1981). É uma doença relativamente rara, com maior predileção por mulheres do que por homens, em proporção de 10:1 (CARRANZA et al., 2007). O LES pode afetar qualquer região do corpo, tendo em vista que o auto-anticorpo (anti-DNA) é capaz de afetar qualquer região que contenha DNA, ou seja, qualquer parte do corpo (BORBA et al., 2008).

Por não haver cura, a doença se caracteriza por períodos de atividade e inatividade. O controle da atividade da doença é realizado principalmente pelo uso de corticoides e outros imunossupressores. Por ser uma doença grave, é de extrema importância que o diagnóstico e o tratamento sejam realizados o mais breve possível. Provas sorológicas podem ser utilizadas para a avaliação da doença, sendo as mais importantes a dosagem de anticorpos anti-DNA e outros critérios que fazem parte da Academia Americana de Reumatologia (FREIRE; SOUTO; CICONELI, 2011).

Tratamentos realizados em pacientes com LES requerem uma abordagem multiprofissional, pois diversos fatores interferem na resposta imunológica, reparadora e medicamentosa devem ser considerados, além de avaliar outras morbidades associadas.

São poucos os trabalhos na literatura que mencionam tratamento periodontal em pacientes com LES (VOGEL 1981; JAWORKSKI et al. 1985; MEYER et al., 1997; NAGLER et al. 1999; MICELI et al., 2005; UMBELINO et al. 2010; SALES et al. 2010; FABBRI et al. 2014). Problemas como a doença periodontal, recessão gengival, má oclusão, entre outros representam desafio terapêutico a estes pacientes (CALDERARO et al. 2016). Alguns estudos demonstraram alta prevalência de doença periodontal em pacientes com LES (NOVO et al. 1999; FABBRI et al. 2014; WANG et al. 2015), além da presença de maior quantidade de biofilme e sangramento gengival (FERNANDES et al., 2007). Um estudo demonstrou que pacientes com LES ativo apresentam perda periodontal grave, com mais perda dentária (MARQUES et al. 2015).

Existe alguma similaridade entre o mecanismo de destruição tecidual dos tecidos periodontais durante o processo de doença e aqueles presentes em outras doenças autoimunes, como por exemplo a artrite reumatoide e o LES, o que tem estimulado a investigação de possíveis associações entre a doença periodontal e doenças sistêmicas autoimunes, incluindo o LES (GONZALES et al. 1999; MARQUES et al. 2015). A influência da resposta imune na doença periodontal é induzida pela presença de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) presentes em bactérias Gram-negativas, causando lesões imunológicas nos tecidos periodontais dependente da resposta linfocitária. A manifestação mais grave ou mais suave da doença é dependente da resposta imune local e sistêmica, que determina maior ou menor grau de destruição dos tecidos periodontais (ALI et al. 2011).

Apesar das doenças apresentarem etiologias diferentes, a existência de mecanismos destrutivos semelhantes poderia explicar a eventual associação entre a periodontite e o LES (MARQUES et al., 2015). Esses possíveis mecanismos em comum podem envolver desregulações principalmente no sistema imune inato, com ações de células fagocíticas e de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-18, na patogênese de ambas as condições, o que contribui para a destruição tecidual. (SETE; FIGUEREDO; SZTANJBOK, 2015).

Diante da controvérsia existente na literatura quanto ao envolvimento periodontal do paciente com LES, é necessário investigar mais profundamente a literatura pertinente para investigação dos fatores etiológicos e mecanismos biológicos plausíveis envolvendo a possível associação entre as duas condições.

2. OBJETIVO

O objetivo desse estudo é apresentar uma revisão narrativa da literatura apontando os mecanismos de possível associação entre lúpus eritematoso sistêmico e doença periodontal, visando o aprofundamento do conhecimento da etiologia e mecanismos biológicos envolvidos na possível associação entre LES e doença periodontal e, desta forma, fornecer subsídios para os profissionais de Odontologia no reconhecimento do LES.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)

3.1.1. Conceito

O lúpus eritematoso sistêmico é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de causa desconhecida e de natureza autoimune, caracterizada pela presença de diversos auto anticorpos (BORBA et al., 2008). Normalmente, o LES evolui com manifestações clínicas polimórficas, com períodos de exacerbações e remissões. De etiologia não esclarecida, o desenvolvimento da doença pode estar ligado à predisposição genética e a fatores ambientais, como luz ultravioleta e alguns medicamentos (LOURENÇO et al., 2007).

A doença afeta mais mulheres na idade de reprodução e, devido a sua característica de heterogeneidade clínica, pode afetar diferentes órgãos e tecidos, sendo as manifestações mais comuns artrite, fadiga e eritema malar, além de complicações renais, neurológicas e disfunção cardiopulmonar (CRISPIN et al. 2010; MAIDHOF 7 HILAS 2012).

Sua incidência é pequena ao redor do mundo, com prevalência de 56/100.000 habitantes nos Estados Unidos (LIM et al. 2014), 37/100.000 habitantes no Reino Unido (HOPKINSON et al. 1993) e 87/100.000 no Nordeste do Brasil (VILAR et al. 2002).

Para o diagnóstico do LES, a Academia Americana de Reumatologia elaborou critérios que se fundamentam na presença de, pelo menos, quatro dos 11 critérios, conforme descrito no Quadro 1 (BORBA et al., 2008). Os 11 critérios segundo a revisão da classificação de LES em 1997 pelo ACR são: eritema malar ou rash malar (área avermelhada que afeta as bochechas e o nariz, que lembram a forma das asas de uma borboleta), erupção discoide (lesões descamativas em forma de disco), fotossensibilidade, presença de úlceras orais, artrite (inflamação nas articulações), serosite (inflamação de uma membrana serosa, podendo ser expressa como uma pleurite e/ou derrame pleural, pericardite e/ou derrame pericárdio, peritonite e/ou ascite), distúrbio renal, distúrbio neurológico, distúrbio hematológico, distúrbio imunológico e presença de anticorpo antinuclear. Estes critérios foram desenvolvidos com o objetivo de uniformizar os estudos científicos da doença.

Quadro 1- Critérios Classificatórios para diagnóstico do LES (Tan et al. 1982; Hochman 1997)

Presença de 4 ou mais dos seguintes critérios	
1	Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial
2	Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia
3	Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico
4	Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico
5	Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 <u>ou</u> mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame
6	a) pleurite - história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; <u>ou</u> b) pericardite - documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico; Serosite
7	Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; <u>ou</u> b) cilindros celulares - podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos
8	Alteração neurológica: a) convulsões na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos); <u>ou</u> b) psicose na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrólíticos)
9	Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; <u>ou</u> b) leucopenia < 4.000/mm ³ em duas ou mais ocasiões; <u>ou</u> c) linfopenia < 1.500/mm ³ em duas ou mais ocasiões; <u>ou</u> d) trombocitopenia < 100.000/mm ³ na ausência de uso de fármacos causadores
10	Distúrbios imunológicos: a) presença de anti-DNA nativo em titulação anormal; <u>ou</u> b) presença de anti-Sm; <u>ou</u> c) achados positivos de anticorpos antifosfolípídios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo
11	Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento no tempo e na ausência de fármacos sabidamente associados com a síndrome lúpica induzida por medicamentos

A análise histopatológica de biópsias de LES mostra hiperqueratose, degeneração das células basais, atrofia epitelial e inflamação perivascular. A análise por imunofluorescência direta deve demonstrar a presença de IgG ou IgM com ou sem depósitos de C3 na junção entre a derme e a epiderme, enquanto que análise por imunofluorescência indireta demonstra ANA em > 95% dos casos e anticorpos anti-DNA e -ENA em >50% dos casos (AGUIRRE et al. 2015).

Os principais auto-anticorpos associados ao LES são os anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) e anti-Smith (anti-Sm) (CROKER & KIMBERLY 2005). O exame por imunofluorescência indireta do Ac anti-DNA nativo utiliza a *Crithidia luciliae* como substrato, com alta especificidade para LES, mas baixa sensibilidade e pode ser usado como previsor de atividade de doença, especialmente atividade renal. O anticorpo anti-Sm é detectado por exame de imunodifusão dupla (IDD), de alta especificidade para LES, mas baixa sensibilidade. O anticorpo anti-núcleo (FAN) é direcionado a anticorpos contra fatores nucleares e estão presentes na maioria dos pacientes com LES e outras doenças do colágeno (de ASSIS et al. 2009).

Não existe um exame exclusivo do LES (100% específico), mas a presença do exame de FAN ou ANA (fator ou anticorpo antinuclear), principalmente em títulos elevados, em uma pessoa com sinais e sintomas característicos de LES, permite o diagnóstico com grande certeza. Outros testes incluem os anticorpos anti-Sm e anti-DNA são muito específicos, mas ocorrem em apenas 40% a 50% das pessoas com LES (SBR, 2011).

Os medicamentos mais utilizados para o tratamento do LES são os corticosteroides em associação com antimaláricos e anti-inflamatórios não esteroidais. Imunossupressores como a azatioprina e metrotexato são também associados no tratamento a esses pacientes. Temos que levar em conta os fatores ambientais que influenciam na resposta do paciente e saber as características locais onde cada um desses pacientes moram, pois são fatores influenciadores no tratamento da doença (NAKASHIMA et al., 2011).

A medicação utilizada no LES produz inúmeros efeitos colaterais tais como problemas renais, cardíacos e epiteliais. (PESSOA; GALVÃO; SANTOS NETO, 2011). Os corticosteroides devem ser utilizados na dose efetiva para o controle da atividade da doença, e, assim que possível, deve haver redução gradual da sua dose ou então associação com alguma outra medicação. É importante o diagnóstico diferencial do LES

com outras doenças a fim de que a medicação seja prescrita corretamente e a atividade da doença em associação com infecções e outras co-morbidades sejam controladas. Medicamentos tais como a dexametasona, azatioprina, prednisona, metrotexato são receitados para o tratamento da doença lúpica. (SATO et al., 2006).

Ribeiro et al. (2011) discutiram sobre a frequência do envolvimento musculoesquelético no LES, que pode ser um indicador precoce da atividade da doença. A partir daí o radiologista é alguém de suma importância no diagnóstico de doenças articulares associadas ao Lúpus. O grau de envolvimento está muito frequentemente associado ao tratamento com corticosteroides, que em doses altas é um fator determinante da presença de osteonecrose.

Os aspectos histológicos são semelhantes tanto para o LES quanto para o Lúpus Eritematoso Cutâneo, quando a relação é entre lesões orais. Entretanto, considerando aspectos morfológicos, o Lúpus pode ser confundido com outras hipóteses clínicas. Quando necessário, fazer o diagnóstico diferencial através de exames histológicos (LOURENÇO et al., 2007).

A literatura mostra que a difícil obtenção do correto diagnóstico faz com que muitos pacientes sejam acompanhados por diversas especialidades médicas, o que os leva a uma insegurança, medo, angústia e estresse até a obtenção do diagnóstico (ALVES et al., 2014; SATO et al., 2006).

3.1.2. Critérios para análise de atividade do LES

Dentre os parâmetros para verificar se a doença está ativa no paciente, o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), conforme descrito no Quadro 2, é o índice mais utilizado na prática médica, por ser o mais sensível às modificações da atividade da doença e por ser de fácil aplicabilidade. Os critérios que preenchem o SLEDAI são: convulsão, psicose, síndrome orgânica cerebral, distúrbios visuais, distúrbios dos pares cranianos, cefaleia lúpica, AVC, vasculite, artrite, miosite, cilindúria, hematúria, proteinúria, piúria, novo rash cutâneo, alopecia, úlceras em mucosas, pleurite, pericardite, complemento baixo, anti-DNA reagente, febre, trombocitopenia e leucopenia. Cada critério apresenta uma pontuação. Pacientes com SLEDAI ≤ 2 são considerados sem atividade do lúpus (MIRZAYAN; SCHMIDT; WITTE, 2000). Estes pesos são somados resultando em um escore final (máximo 105), que quanto mais alto representa maior grau de atividade da doença (BORBA et. al. 2008).

Quadro 2- SLEDAI – Índice de atividade de doença em pacientes com LES

Peso	Intercorrência	Definição
8	[] convulsão	Início recente, excluindo outras causas (ex.: metabólica, infecciosa, uso de drogas, etc.)
8	[] psicose	Distúrbio grave na percepção da realidade: alucinações, incoerências, pensamento ilógico, bizarro e desorganizado, comportamento catatônico. Excluir uremia e uso de drogas.
8	[] síndrome orgânica cerebral	Função mental alterada com comprometimento da orientação, memória e outras funções intelectuais, com início rápido e flutuações do quadro clínico. Inclui turvação da consciência com redução da capacidade de concentração, distúrbio na percepção, incoerência na fala, insônia ou hipersonia diurna, com aumento ou diminuição da capacidade psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas e uso de drogas.
8	[] distúrbios visuais	Modificações retinianas do LES: presença dos corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos serosos ou hemorrágicos da coroide ou neurite ótica. Excluir hipertensão, infecção ou uso de drogas.
8	[] distúrbio dos pares cranianos	Neuropatia sensitiva ou motora envolvendo pares cranianos.
8	[] cefaleia lúpica	Cefaleia intensa persistente. Pode ser do tipo vascular, mas não responde aos tratamentos usuais.
8	[] AVC	Acometimento recente. Excluir aterosclerose.
8	[] vasculite	Ulceração, gangrena, nódulos digitais dolorosos, infartos periungueais, hemorragias periungueais, biópsia sugestiva de vasculite
4	[] artrite	Mais de duas articulações acometidas, com dor e sinais flogísticos (calor, rubor e edema)
4	[] miosite	Mialgia ou fraqueza proximal, associada à elevação de creatinofosfocinase, aldolase ou eletromiografia ou biópsia muscular sugestiva
4	[] cilindrúria	Cilindros hemáticos ou séricos no sedimento urinário
4	[] hematúria	+ de 5 hemácias/campo no sedimento urinário. Excluir litíase, infecção e outras causas
4	[] proteinúria	+ de 0,5g em 24hs ou aumento de + de 0,5/24hs em relação a contagens basais
4	[] piúria	+ de 5 leucócitos/campo no sedimento urinário. Excluir infecção.
2	[] novo rash cutâneo	Rash do tipo inflamatório de início recente ou recorrente
2	[] alopecia	Difusa ou localizada de início recente ou recorrente
2	[] úlceras mucosas	Úlceras nasais ou orais de início recente ou recorrente
2	[] pleurite	Dor pleurítica com atrito, derrame ou espessamento pleural
2	[] pericardite	Dor pericárdica com pelo menos um dos componentes: atrito ou derrame
2	[] complemento baixo	Diminuição do C3, C4 ou CH50
2	[] anti-DNA	Aumento de 25% acima dos valores de referência
1	[] febre	>37,7oC. Excluir infecção.
1	[] trombocitopenia	<100.000 plaquetas/mm ³ .
1	[] leucopenia	<3.000 leucócitos/mm ³ . Excluir uso de drogas.

O SLEDAI é uma medida de parâmetro para o prognóstico de pacientes com LES. Deve haver um acompanhamento periódico destes pacientes para a caracterização do elevado risco à alguns pacientes que devem ser acompanhados mais de perto. (MIRZAYAN; SCHMIDT; WITTE, 2000).

Ayache e Costa (2005) verificaram que os fatores psíquicos têm importância como codeterminante, desencadeante ou exacerbante da doença lúpica. Podendo ocorrer alterações de personalidade devido ao estresse psíquico causado pela doença. Porém, não se pode afirmar uma alteração padrão na personalidade de pacientes lúpicos pela complexidade dos inúmeros fatores já citados que podem causar interferência para acarretar essa mudança.

O LES muitas vezes apresenta lesões mucocutâneas, tais como o eritema multiforme, líquen plano, vesículas bolhosas, entre outras. Embora apresente um potencial debilitante, as mortes causadas pelo LES devido à atividade da doença são cinco vezes maiores em mulheres do que em homens; e, três vezes mais em mulheres negras às brancas. O LES pode seguir um curso clínico variável, indo desde uma doença benigna a uma doença rapidamente progressiva, com falência múltipla de órgãos e morte fulminante. Logo, é preciso acompanhar com uma equipe de multiprofissionais os pacientes com LES, em contato com um reforço contínuo de uma equipe de higiene oral para evitar infecções dentárias e orais e, também, assistência ao diagnóstico de lesões mucocutâneas da cabeça e pescoço (ALBILIA et al., 2007).

Mirzayan, Schmidt e Witte (2000) realizaram estudo para verificar o número de ocorrências de atividade de LES em 120 pacientes com LES inativo acompanhados por 2 anos. O SLEDAI foi utilizado como critério de análise, sendo reavaliado com intervalo de 3 meses. Os autores verificaram que no primeiro ano de acompanhamento, 65,5% dos 120 participantes entraram em atividade da doença. Os valores para o SLEDAI variaram de 3 a 14 pontos e em 88% dos casos houve a necessidade de aumentar a dose de prednisona ou adicionar outro agente imunossupressor. De acordo com os autores, os principais fatores associados à ativação foram: anemia, leucopenia e a presença de anti-DNA reagente.

A constatação de lesão irreversível ou seqüela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) – anexo C. Este índice pode ficar estável ou aumentar com o tempo e possui um máximo de 47 pontos (BORBA et al., 2008).

Quadro 3- SLICC- *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

Escore	Dano
	OCULAR
1	Catarata em qualquer olho, primária ou secundária à corticoterapia, documentada por oftalmoscopia
1	Alteração retinal documentada por oftalmoscopia
1	Atrofia óptica documentada por exame oftalmoscópico
	NEUROPSIQUIÁTRICO
1	Disfunção cognitiva (por exemplo, prejuízo de memória, dificuldade de cálculo, prejuízo da concentração, dificuldade de linguagem falada ou escrita) documentada por exame clínico ou teste neurocognitivo
1	Psicose maior definida por distúrbios graves da percepção da realidade caracterizados por delírios, alucinações auditivas ou visuais, incoerência, perda de associação de idéias, empobrecimento de idéias, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico
1	Convulsões caracterizadas por movimentos tônicos e clônicos, requerendo terapia anticonvulsivante por mais de seis meses
1 (2)	Acidente vascular cerebral que resulte em achados focais como paresia e fraqueza ou ressecção cirúrgica por outras causas, exceto malignidade (escore 2 se mais de um evento)
1	Neuropatia craniana ou periférica, excluindo-se neuropatia óptica, resultando em distúrbio motor ou sensitivo
1	Mielite transversa (fraqueza de membros inferiores ou perda sensitiva com perda do controle esfinteriano retal e urinário)
	RENAL
1	Taxa de filtração glomerular < 50%
1	Proteinúria $\geq 3,5$ g/24 horas
3	Insuficiência renal terminal (mesmo em diálise ou transplante)
	PULMONAR
1	Hipertensão pulmonar (proeminência de ventrículo direito ou ausculta em foco pulmonar)
1	Fibrose pulmonar (exame físico e radiografia)
1	<i>Shrinking lung syndrome</i> (radiografia)
1	Fibrose pleural (radiografia)
1	Infarto pulmonar (radiografia), ressecção por outra causa que não malignidade
	CARDIOVASCULAR
1	Angina <i>pectoris</i> ou angioplastia
1 (2)	Infarto agudo do miocárdio documentado por eletrocardiograma e perfil enzimático (escore 2 se mais de um evento)
1	Miocardiopatia (disfunção ventricular documentada clinicamente)
1	Doença valvular (murmúrio diastólico ou sistólico > 3/6)
1	Pericardite por seis meses ou pericardiectomia
	VASCULAR PERIFÉRICO
1	Claudicação persistente por seis meses
1	Perda tecidual menor (perda de polpa tecidual)
1 (2)	Perda tecidual significativa (por exemplo, perda digital ou de membro) (escore 2 se mais de um sítio)
1	Trombose venosa com edema, ulceração ou evidência clínica de estase venosa
	GASTROINTESTINAL
1 (2)	Infarto ou ressecção intestinal abaixo do duodeno, baço, fígado ou vesícula biliar por qualquer causa (escore 2 se mais de um sítio)
1	Insuficiência mesentérica com dor abdominal difusa ao exame clínico
1	Peritonite crônica com dor abdominal persistente e irritação peritoneal
1	Constricção esofágica observada por endoscopia ou cirurgia de trato gastrointestinal superior como correção da constrição, cirurgia de úlcera, etc., ou por história de insuficiência pancreática requerendo reposição enzimática ou por pseudocisto
	MUSCULOESQUELÉTICO
1	Atrofia muscular ou fraqueza muscular, demonstradas pelo exame físico
1	Artrite deformante ou erosiva (incluindo-se deformidades redutíveis e excluindo-se osteonecrose) no exame físico
1	Osteoporose com fratura ou colapso vertebral (excluindo-se osteonecrose) demonstrada radiograficamente
1 (2)	Osteonecrose demonstrada por qualquer técnica de imagem (escore 2 se mais de um evento)
1	Osteomielite documentada clinicamente e confirmada por cultura ou ruptura tendínea
	DERMATOLÓGICO
1	Alopecia cicatricial crônica documentada clinicamente
1	Cicatriz extensa ou paniculite em localização diferente do couro cabeludo ou polpa tecidual, documentada clinicamente
1	Ulceração cutânea (excluindo-se trombose) por mais de seis meses
	FALÊNCIA GONADAL PREMATURA
1	Amenorréia secundária antes dos 40 anos de idade
	DIABETES
1	Requerendo tratamento e independente deste.
	MALIGNIDADE
1 (2)	Documentada por exame patológico, excluindo displasia (escore 2 se mais de um sítio)
TOTAL	

OBSERVAÇÃO - Considera-se dano a alteração não reversível e não relacionada com a inflamação ativa ocorrida desde o início do LES. A avaliação é feita por médico e a alteração deve estar presente por pelo menos seis meses. Episódios repetidos devem ocorrer em intervalo de pelo menos seis meses para obterem escore 2. A mesma lesão não pode ser considerada duas vezes. O dano global do SLICC/ACR-DI descreve o escore total resultante do próprio LES ou de qualquer outro processo patológico como aterosclerose, hipercoagulabilidade, HAS, terapêutica do LES e outras co-morbidades.

O estado de saúde, a qualidade de vida, o impacto da doença e o tratamento à pacientes com LES são medidas que devem ser amplamente compreendidas e conhecidas para o uso cotidiano nas clínicas (FREIRE; SOUTO; CICONELLI, 2011). Pacientes com LES vivenciam várias experiências que devem ser compreendidas e analisadas por um tratamento mais humano aos mesmos.

O Índice de Dano do SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Colégio Americano de Reumatologia (ACR-DI) é uma medida aceitável do dano permanente a órgãos no LES. Em 2012, Petri et al. reportaram a investigação de variáveis associadas com as taxas de dano conforme medidas pelo SDI em 2054 pacientes com LES diagnosticados, em média, aos 33 anos. O SDI foi calculado retrospectivamente na entrada e prospectivamente no acompanhamento. A relação entre características invariáveis do paciente e as taxas de dano foram avaliadas com base no escore de dano na última visita de acompanhamento. A relação entre características do paciente dependentes do tempo e o dano foram avaliadas com base na determinação do dano durante a participação no coorte. De forma geral, o SDI aumentou na taxa de 0.13 ao ano. Maiores taxas de dano foram observadas em indivíduos mais velhos, homens ou afro-americanos, que tinham menor renda ou nível educacional, eram hipertensos, positivos para anticoagulante do lúpus ou tinham proteinúria. Durante o acompanhamento, o risco de dano foi maior para indivíduos mais velhos, com maior atividade de doença, baixos níveis de complemento, positivos para anti-DNA dupla hélice, satisfizeram mais critérios ACR para LES ou estava recebendo corticoesteroides. Menor risco foi observado entre pacientes utilizando hidroxicloroquina. Após o ajuste para outras variáveis, idade, hipertensão e uso de corticoesteroides foram identificados como os previsores mais importantes do dano. Esses dados indicaram que as taxas de dano variam em subgrupos demográficos, mas há maior variação relacionada à hipertensão e uso de corticoesteroides (PETRI et al. 2012).

A dificuldade na obtenção do diagnóstico, a compreensão da cronicidade da doença, suas peculiaridades, a mudança que ocorre no corpo devido às consequências da doença com o tempo – tal como: alopecia, dores, inchaços, causando cansaço físico e emocional aos pacientes, o uso de medicamento por tempo indeterminado são algumas das experiências que marcam e mudam a vida do paciente com LES e existe a necessidade do profissional ter uma correta compreensão da doença mantendo um correto manejo do paciente até mesmo em períodos de inatividade da doença (ALVES et al., 2014).

3.2. Doença Periodontal no LES

As lesões orais do LES são usualmente ulcerativas ou similares ao líquen plano e estão presentes em 36% dos pacientes com LES. Em aproximadamente 4% dos pacientes, placas hiperqueratóticas remanescentes do líquen plano aparecem na mucosa bucal e no palato (BURGE et al. 1989). A imunofluorescência direta das lesões peri-lesionais e do tecido normal mostram depósitos de imunoglobulinas e C3 na interface derme-epiderme. Anticorpos anti-nucleares estão presentes em mais do que 95% dos casos, enquanto que anticorpos contra ácido deoxirribonucleico e antígeno nuclear extraível estão presentes em mais do que 50% dos casos (AGUIRRE et al. 2015).

Existem poucos estudos investigando a associação entre doença periodontal e LES. Observou-se prevalência de doença periodontal em 60% de amostra de pacientes com LES (NOVO et al. 1999), enquanto outros estudos encontraram prevalência de 64,8% (KOBAYASHI et al. 2003), 89% (FABBRI et al. 2014) e 93,8% (RHODUS & JOHNSON 1990). Umbelino et al. (2010) observaram maior prevalência de bolsas periodontais e sangramento à sondagem em pacientes com LES quando comparado à população em geral (UMBELINO JR. et al. 2010)

Outros estudos, entretanto, não encontraram piores condições periodontais em pacientes com LES, com maior profundidade de sondagem observada em pacientes sistemicamente saudáveis do que com LES (MUTLU et al. 1993; KOBAYASHI et al. 2003; MICELI et al. 2005) e índices de placa, sangramento e perda óssea alveolar similares ao grupo controle saudável sistemicamente (MEYER et al. 2000; AL-MUTAIRI et al. 2015). Pacientes com doença periodontal e LES apresentaram menor perda de inserção e perda óssea alveolar do que pacientes com doença periodontal e sistemicamente saudáveis (KOBAYASHI et al. 2003).

Alguns desses achados poderiam ser justificados pelo tratamento sistêmico do LES com uso de corticoesteroides e anti-inflamatórios não esteroidais por longo prazo, diminuindo a resposta inflamatória periodontal nos pacientes acometidos (MUTLU et al. 1993). Izumi et al. (2009) demonstraram que o mecanismo autoimune e a inflamação, incluindo mecanismo de quimiotaxia molecular entre bactérias periodontais e moléculas hospedeiras, são relevantes no processo inflamatório periodontal.

Há aspectos do LES que podem favorecer o desenvolvimento da doença periodontal. O LES possui patogênese com características semelhantes à patogênese da doença periodontal, como hiperatividade de linfócitos B, elevada produção de anticorpos

IgG, existência de influências genéticas, ambientais, hormonais e imunológicas (GONZALES, COLEMAN, 2000). Isso tem impulsionado muitos estudos que buscam estabelecer uma relação entre a doença periodontal e tal doença sistêmica (MICELI et al., 2005). A associação entre a periodontite e o LES ainda não é bem esclarecida, porém a hiperatividade de células B à carga antigênica presente nos sítios com periodontite poderia ser um fator desencadeador da ativação do LES, como resultado da resposta imune anormal. (MICELI et al., 2005).

Na presença de LES juvenil, menor percentual de sítios com até 3mm de profundidade de sondagem são observados, embora os valores de IPI, SS e NIC ≥ 2 mm sejam semelhantes entre os grupos teste e controle. Porém, entre os portadores de lúpus ativo e inativo houveram diferenças significantes nos índices de placa e sangramento, a favor do lúpus ativo (SOUZA 2006).

Polimorfismos genéticos de receptores de células inflamatórias podem estar relacionados à maior susceptibilidade de indivíduos com LES desenvolverem doença periodontal, embora os parâmetros clínicos periodontais de pacientes com e sem LES tenham sido similares (KOBAYASHI et al. 2007).

Contrariamente a outros estudos, Fernandes et al. (2007) observaram que pacientes com LES juvenil apresentam maiores índices de placa e sangramento à sondagem do que pacientes saudáveis sistemicamente, com correlação positiva entre a dose acumulada de prednisona e esses parâmetros.

Figueiredo et al. (2008) demonstraram que pacientes com lúpus apresentam menor concentração de IL-18 e IL-1 β e maior concentração de elastase no fluido gengival quando comparado a pacientes sistemicamente saudáveis, o que estaria associado a maior degradação tecidual.

Pessoa (2011) relatou a associação da doença periodontal com a atividade da doença lúpica. Após 30 dias da desinfecção periodontal foi observada significativa redução nos níveis de PCRus, marcador biológico inflamatório, que estavam elevados anteriormente em pacientes com LES inativo. Sendo necessária a consideração da repercussão sistêmica da doença periodontal como parte da análise de processo inflamatório no paciente com LES. A doença periodontal pode influenciar no quadro inflamatório sistêmico do paciente com LES, acarretando em um aumento nas doenças cardiovasculares, uma das principais causas de morte em pacientes com LES (PESSOA; GALVÃO; SANTOS NETO, 2011).

Fabbri et al. (2014) avaliaram 49 pacientes com doença periodontal sob tratamento de LES com terapia imunossupressiva (corticoesteroides e terapia de pulso com ciclofosfamida – IVCYC). Neste estudo, a doença periodontal foi definida por sangramento à sondagem > 1. Os pacientes foram alocados em dois grupos, de acordo com as intervenções odontológicas, em tratados (n= 32) e não tratados (n= 17). Os parâmetros periodontais e de SLEDAI foram determinados no baseline e aos 3 meses. Os dois grupos apresentaram a mesma duração de doença, número de IVCYC, SLEDAI e parâmetros periodontais no baseline. Ao final do estudo, o grupo tratado teve melhora no SLEDAI, com redução no índice de sangramento, da profundidade de sondagem e da perda de inserção. O grupo não tratado não mostrou alteração do SLEDAI e dos parâmetros de doença periodontal. Esses achados sugeriram que o tratamento periodontal tem efeito benéfico no controle da atividade do SLE em pacientes sob terapia imunossupressora.

Wang et al. (2015) realizaram análise entre bactérias periodontais e outros fatores associados à doença periodontal em pacientes com LES ativo (n=30), LES inativo (n=23) e grupo controle. Houve maior prevalência de doença periodontal foi maior nos grupos de LES ativo e inativo comparativamente ao grupo controle. Não foram observadas diferenças nos níveis de bactérias periodontopatogênicas entre os grupos, porém houve aumento na produção de auto-anticorpos anti-b2GPI e anti-CL nos pacientes com LES e doença periodontal. Esses achados sugerem que o tratamento periodontal de pacientes com LES pode ser benéfico no controle sistêmico da doença.

Os níveis salivares de citocinas inflamatórias em pacientes com LES e sistemicamente saudáveis foram investigados em pacientes com e sem doença periodontal (MARQUES et al. 2016). Indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite apresentaram maiores níveis de citocinas do que indivíduos saudáveis periodontalmente. Os níveis de citocinas dos pacientes saudáveis com doença periodontal foi semelhante aos níveis observados em amostras de saliva obtidas de pacientes com LES, independentemente da condição periodontal. Houve correlação positiva em pacientes com LES entre níveis salivares de IL-1b e parâmetros clínicos periodontais e entre IL-4 vs. sangramento gengival e acúmulo de placa.

Calderaro et al. (2016) compararam a frequência e severidade de periodontite crônica em pacientes com LES (n= 75) comparativamente a pacientes sem doenças reumáticas (n= 75) pareados quanto à idade, nível educacional e renda. Do total 51 (68%)

dos pacientes com LES e 42 (56%) dos controles apresentaram periodontite crônica, sem diferenças entre os grupos. Dentro do grupo com periodontite crônica, os pacientes com LES eram significativamente mais novos do que os controles. Esses achados sugeriram que a periodontite não estava associada com atividade ou terapêutica nos pacientes com LES, mas ocorre em estágios mais precoces nesses pacientes.

Resumo dos principais estudos avaliando a possível associação entre LES e doença periodontal está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1- Resumo dos principais estudos investigando a associação entre LES e doença periodontal

REFERÊNCIA	OBJETIVO	RESULTADOS	CONCLUSÕES
RHODUS, JOHNSON (1990)	Investigar a prevalência de lesões orais em 16 mulheres diagnosticadas com LES	Dentre as lesões identificadas, destacam-se: xerostomia, queilite angular, mucosite, glossite, cárie e doença periodontal	Embora bastante preliminar, os achados indicaram a necessidade da adoção de medidas de diagnóstico e prevenção de problemas bucais em pacientes com LES
MUTLU ET AL. (1993)	Comparar as condições periodontais de pacientes com LES e saudáveis sistemicamente.	Pacientes com LES tiveram menor PS comparado com controles saudáveis	É possível que anti-inflamatórios esteroidais e não-esteroidais utilizados para controle da doença sejam responsáveis pela redução da profundidade de sondagem. Não há maior predisposição de periodontite em pacientes com LES.
NOVO ET AL. (1999)	Determinar e comparar o padrão de distribuição de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA) em 30 pacientes com LES e 30 pacientes com artrite reumatoide (AR) na presença ou ausência de doença periodontal e 20 pacientes saudáveis	Baixos n ^{os} de ANCA+ em pacientes com AR, homogeneamente distribuídos em pacientes com e sem DP; Alto n ^o de ANCA+ no soro de pacientes com LES, especialmente na presença de doença periodontal	Associação positiva entre ANCA+ e periodontite em pacientes com LES, possivelmente decorrente de hiper-resposta e ativação policlonal de células B e bactérias periodontais; íntima associação entre auto-anticorpos e periodontite em pacientes com LES
KOBAYASHI ET AL. (2003)	Avaliar se polimorfismos do gene FcγR estão associados com risco de periodontite em pacientes com LES. Amostra: 42 pacientes com LES e periodontite (LES/P), 18 com LES sem periodontite (LES/H), 42 sem LES com periodontite (H/P) e 42 saudáveis (H/H)	Menor grau de destruição periodontal em SLE/P do que em H/P. Diferenças significantes na distribuição de FcγRIIa entre SLE/P e H/H; sobre-representação do alelo FcγRIIa-R131 em SLE/P do que em H/H e SLE/H; prevalência de periodontite em 70% em SLE	O alelo FcγRIIa-R131 está associado com risco de periodontite em SLE.
KOBAYASHI ET AL. (2007)	Avaliar se a combinação de genes polimórficos de FcγR e IL-1 representam um fator de risco comum para LES e periodontite em 46 LES/P, 25 LES/H, 58H/P e 44H/H	Sobre-representação significativa do alelo R131 do FcγRIIa e alelo 232T do FcγRIIB foi observado em SLE/P comparado com H/H. A combinação dos alelos FcγRIIA-R131 e FcγRIIB-232T resultaram em forte associação entre LES e P comparativamente a H/P e H/H. Pacientes com LES e alelos de risco combinados tinham mais destruição periodontal.	A combinação de genótipos estimulatório FcγRIIA e inibitório FcγRIIB pode aumentar a susceptibilidade ao LES e à periodontite na população japonesa.

FIGUEREDO ET AL. (2008)	Avaliar a expressão de il-18 e il-1b e atividade de elastase no FG de sítios inflamados de 16 pacientes com LES juvenil comparativamente a 14 controles saudáveis; investigar se a inflamação local está relacionada à inflamação sistêmica por meio de IL-18 no plasma	IPL, ISG e NIC foram semelhantes entre os grupos; % PS \geq 3 mm maior no controle; diminuição de IL-1b e IL-18 no les; quantidade total e % de elastase maior em les do que controles; níveis plasmáticos de IL-18 e taxa de sedimentação de eritrócitos significativamente $>$ em LES	Maior atividade de elastase no FG de sítios inflamados em pacientes com LES até mesmo na presença de menores níveis de IL-1 e IL-18, sugerindo hiper-reatividade de neutrófilos gerada possivelmente por maiores níveis plasmáticos de IL-18 no plasma.
UMBELINO JR. ET AL. (2010)	Investigar os achados bucais e laboratoriais em 155 pacientes com LES	Prevalência de 94,1% em mulheres. Altos níveis de anticorpos FAN-Hep2 circulantes, sendo 41,9% positivos para a pesquisa de anticorpos anti-DNA de fita dupla. Índice CPOD de 18,5 e prevalência de bolsas periodontais de 4-5mm de 18% e de \geq 6mm de 5,9%.	Pacientes com LES apresentam pobre condição periodontal.
SCARDINA, MESSINA (2012)	Investigar a microcirculação gengival em 15 pacientes com LES comparado com 15 pacientes saudáveis sistemicamente.	Foram encontradas diferenças significantes na densidade capilar de pacientes com LES comparado com pacientes saudáveis, sendo mais denso em pacientes com LES.	O LES resulta em mudanças significativas na vascularização gengival.
FABBRI ET AL. (2014)	Avaliar os efeitos do tratamento periodontal na atividade de doença em pacientes com LES sob terapia imunossupressora em 49 pacientes.	O grupo tratado periodontalmente apresentou melhora do SLEDAI com redução no ISG, PS e PI. Por outro lado, o grupo não tratado não apresentou alterações significantes no SLEDAI e nos parâmetros periodontais.	O tratamento da doença periodontal tem efeito benéfico no controle de atividade de doença em pacientes com LES.
WANG ET AL. (2015)	Investigar a associação entre doença periodontal e anticorpos anti-cardiolipina (anti-CL) em 53 mulheres com LES comparado com 56 mulheres saudáveis	Pacientes com LES tiveram mais PI e titulação sérica elevada de anti-CL e anti-b 2GPI comparada com o controle. Pacientes com LES ativo apresentando <i>P. gingivalis</i> apenas ou associada à <i>T. denticola</i> apresentaram maiores níveis de anti-CL e anti-b 2GPI. Os níveis desses Ac estavam positivamente associados com perda de inserção. Níveis aumentados de anti-2GPI estavam significativamente associados com PCR e taxa de sedimentação de eritrócitos.	Níveis elevados de anticorpos anti-CL e anti-b 2GPI estão associados com bactérias periodontopatogênicas e destruição periodontal em pacientes com LES, sugerindo que a periodontite pode ser um fator de risco modificável para LES.

AL-MUTAIRI ET AL. (2015)	Comparar os achados periodontais em 25 pacientes com LES e 50 indivíduos saudáveis e determinar se existe correlação entre parâmetros periodontais e marcadores do LES.	Sem diferenças nos parâmetros periodontais de LES e controles; maior SS e OS em pacientes com LES inativo do que em LES ativo. Pessoas com sintomas de artrite apresentaram mais PI do que sem artrite. Não houve correlação entre parâmetros periodontais e marcadores biológicos.	Não há diferenças na condição periodontal entre pacientes saudáveis ou com LES. No entanto, os surtos de atividade de doença e artrite tem relação significativa com a deterioração periodontal
MARQUES ET AL. (2016)	Investigar os níveis salivares de citocinas inflamatórias associadas à doença periodontal em 60 pacientes com LES comparativamente a 54 pacientes saudáveis	Pacientes H/P apresentaram maiores níveis de citocinas do que H/H; pacientes com periodontite tinham os mesmos níveis de citocinas inflamatórias do que pacientes com SLE, independentemente da condição periodontal. Houve correlação positiva em pacientes com LES, de IL-1B e todos os parâmetros clínicos periodontais e entre IL-4 e sangramento ou placa.	Pacientes com DP apresentam níveis salivares de citocina elevados e, em pacientes com LES, os níveis elevados foram observados mesmo na sua ausência. Os níveis de IL-1b e IL-4 estavam correlacionados positivamente com a condição periodontal, indicando seu potencial uso como marcadores da quantidade e extensão do dano periodontal em pacientes com LES.
CALDERARO ET AL. (2016)	Comparar a frequência e gravidade da periodontite crônica em 75 pacientes com LES comparado a 75 pacientes saudáveis sistemicamente.	68% dos pacientes com LES e 56% dos controles tinham periodontite, sem diferenças entre os grupos em relação à gravidade; o grupo SLE tinha menor média de idade do que o controle.	A periodontite crônica não está associada à atividade ou terapêutica do LES. Embora os parâmetros de severidade sejam semelhantes entre os grupos, a periodontite se manifesta mais precocemente em LES.
CORRÊA ET AL. (2017)	Investigar a influência do LES na microbiota subgingival e sua correlação com doença periodontal e atividade do LES em 52 pacientes comparativamente a 52 indivíduos saudáveis.	Pacientes com LES apresentaram > prevalência e severidade de periodontite, especialmente em indivíduos com alta carga e pouca diversidade bacteriana. Bactérias patogênicas foram observadas em maiores proporções em LES. Mudanças na microbiota estavam associadas ao aumento da inflamação local, como demonstrado por altas concentrações de IL-6, IL-17 e IL-33 em pacientes com LES e periodontite.	LES está associado com diferenças na composição da microbiota, independentemente da condição periodontal.

ZHANG ET AL. (2017)	Avaliar a prevalência e severidade da doença periodontal em 108 chineses com LES comparativamente a 108 indivíduos saudáveis sistemicamente e determinar a associação entre características do LES e parâmetros periodontais	A condição periodontal foi significativamente pior em pacientes com LES do que nos controles. O LES representa um risco 2.78x maior de periodontite. Após o ajuste de outras variáveis de risco, determinou-se que o LES aumenta em 13.98x o risco de periodontite.	O LES representa um fator de risco para o desenvolvimento de periodontite. Portanto, a intervenção precoce pode evitar condições mais graves, sendo necessária uma abordagem multiprofissional para o adequado tratamento dos pacientes com LES
WU ET AL. (2017)	Investigar a associação entre história de periodontite e LES em estudo caso-controle incluindo 7204 pacientes com LES e 72040 pacientes sem LES pareados quanto ao gênero e idade	Houve associação significante entre história de DP e diagnóstico recente de LES. A associação foi tempo- e dose-dependente e foi maior quando o intervalo entre o último tratamento periodontal realizado e a avaliação do LES foi menor do que 3 meses. A associação entre exposição à doença periodontal e risco de LES foi consistentemente significante entre os subgrupos estratificados de acordo com idade, gênero ou diabetes mellitus.	Existe associação significante entre história de DP e LES incidente em Taiwan. A fraca associação é limitada pela falta de informação quanto ao fumo na base de dados examinada.
CORRÊA ET AL. (2018)	Avaliar as condições orais de 75 pacientes com LES comparado com 78 pacientes sem doenças reumáticas; determinar as consequências da saúde bucal na qualidade de vida dos dois grupos pareados quanto ao gênero e idade.	Pacientes com LES apresentaram maior número de dentes perdidos. Não houve diferenças em outros parâmetros investigados, como fumo, uso de fio dental, fluxo salivar, periodontite, número de dentes cariados e restaurados. Pacientes com LES apresentaram pior qualidade de vida relacionada à saúde oral, especialmente em incapacidade física, estando relacionada ao uso de prótese. Houve pior score de impacto na qualidade de vida em pacientes com dano moderado de LES comparativamente a pacientes sem dano.	Pacientes com LES tem impacto negativo da condição oral na qualidade de vida. O monitoramento dessas condições pode ser útil para acompanhar os efeitos do LES na cavidade oral.

PI- perda de inserção; PS- profundidade de sondagem; ISG- índice de sangramento gengival; SS- sangramento à sondagem; DP- doença periodontal; FG- fluido gengival; IPI- índice de placa; NIC – nível de inserção clínica

3.3. Mecanismos etiopatogênicos envolvidos na associação entre doença periodontal e LES

Considerando-se a presença de fator reumatoide IgG observada em lesões periapicais de pacientes com lesões reumatoide, é possível que possa se observar eventos imunopatológicos e manifestações de doença nos tecidos periapicais. Para investigar a formação de complexos imunes nos tecidos periapicais, amostras obtidas de 26 pacientes foram analisadas por método de imunofluorescência para analisar a presença de complexos imunes ou antígeno-anticorpo, observando-se sua presença perivascularmente em apenas um paciente, o qual se encontrava em tratamento de LES (MORTON et al. 1977).

Amostras de sangue de 48 pacientes com LES foram avaliadas em série para determinação de C3, anticorpo anti-DNA e complexos imunes circulantes (CIC), os quais foram medidos por ensaios de ligação de fase fluida (FC1q) e fase sólida (SC1q). As manifestações de LES estavam associadas com elevação de SC1q, incluindo doença renal ativa e artrite, assim como mudanças no grau de atividade da doença, requerendo intervenção médica. Anormalidade de FC1q, anticorpo anti-DNA e C3 não foram associados com ou considerados como previsores de mudanças na atividade da doença (ABRASS et al. 1980).

Existe uma associação entre periodontite e ANCA em pacientes com LES e a hiper-responsividade de células B policlonais. A ativação de células B no LES por bactérias periodontais pode promover aumento de antianticorpos ANCA e estar associado com a íntima relação entre autoanticorpos e periodontite nos pacientes portadores de SLE (NOVO et al. 1999; SHOENFELD et al. 2001).

A presença constante de agentes patogênicos pode estimular o aumento da imunidade antimicrobiana estimulado pelas HSPs. Com a persistência do estímulo, a resposta do sistema imune aos antígenos bacterianos pode estimular a resposta imune constantemente, levando ao aparecimento de desordens autoimunes que, portanto, podem ser disparadas por processos infecciosos (ZÜGEL et al. 1999).

Os requisitos para a ativação e a resposta de células B auto-reativas — a fonte de auto-anticorpos — parecem ser semelhantes às células B normais maduras. São liberados autoanticorpos na circulação sanguínea por células B efetoras, proporcionando a formação dos complexos imunes. Em excesso, os imunocomplexos se acumulam em pequenos vasos sanguíneos, como no rim, onde induzem resposta inflamatória

exacerbada, que é acentuada pelos mesmos, por ativação do complemento e/ou ligação dos receptores Fc, levando à degranulação de mastócitos e infiltração de neutrófilos e macrófagos (TSAO & GROSSMAN 2001).

Durante o processo de doença periodontal, observa-se expressão alta de HSP-60 estimulada por microorganismos patogênicos presentes na área, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, principalmente. Os anticorpos anti-CD14 e anti-TLR-4 inibem a atividade da HSP60 (UEKI et al. 2002).

Diversos estudos demonstraram aumento da titulação de imunoglobulinas séricas (IgG) contra patógenos periodontais em pacientes de periodontite crônica (MOUTON et al. 1981; EBERSOLE 1990; TAUBMAN et al. 1992; McARTHUR & CLARK 1993). Além disso, as concentrações de IgG no fluido gengival são geralmente mais elevadas do que as concentrações séricas (TEW et al. 1985). Esses achados sugeriram que a formação de complexos imunes nas bolsas periodontais, mais especificamente a deposição de IgG com fatores do complemento ativados são encontrados no tecido gengival de pacientes com periodontite (TOTO et al. 1978; NIKOLOPOULOU-PAPACONSTANTINO et al. 1987). Os níveis de complexos imunes no fluido gengival foram maiores em sítios com periodontite do que em sítios saudáveis (TURNER et al. 1992).

A formação de complexos imunes resulta na via clássica de ativação do complemento e na ativação de neutrófilos. Os neutrófilos ativados parecem participar da destruição dos tecidos periodontais pela liberação de mediadores inflamatórios, tais como citocinas e enzimas proteolíticas. Em ratos, após a injeção de LPS ou ovoalbumina como antígenos e suas imunoglobulinas específicas (IgG) como anticorpos, observou-se perda de inserção e presença de C1qB nos dois grupos de estudo (ovoalbumina e LPS). O grupo estimulado com LPS e seu anticorpo específico (IgG) apresentou maior perda de inserção. Houve aumento de células inflamatórias nos tecidos periodontais nos dois grupos, porém houve aumento do número de osteoclastos na crista óssea apenas no grupo estimulado com LPS-anti-LPS IgG, o que sugere que a formação de complexos imunes está envolvida na fase aguda de destruição periodontal e que a atividade biológica dos antígenos também é importante no processo inflamatório periodontal (KURAMOTO et al. 2012).

Tanto na doença periodontal quanto no SLE são encontradas grandes quantidades de células B e células imunes no tecido afetado, sugerindo resposta imune comum na etiopatogênese das duas condições (MARQUES et al. 2015). Adicionalmente, existem

grandes quantidades de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), metaloproteinases e produção alterada de citocinas, TNF-alfa e níveis elevados de proteína C reativa no sangue (SALES et al. 2008). A doença periodontal resulta em aumento da concentração de proteína-C reativa, fibrinogênio e citocinas, que estão relacionadas à indução da aterosclerose (MARQUES et al. 2015). No mecanismo de interação entre doença periodontal e LES, a reação exagerada de células B aos determinantes antigênicos presentes nos sítios de doença periodontal podem estimular a ativação das células B, levando à formação de ANCA no LES (PIHLSTROM et al. 2005).

Na periodontite crônica e agressiva localizada, existe auto-reatividade com o estímulo autoimune representado por proteínas de choque de calor ou *heat shock* (HSP) e membros da matriz extracelular, como vimentina, espectrina, filamina, actina, laminina, ceratina e tubulina. Esses processos autorreativos promovem a destruição tecidual, que podem ser variáveis de acordo com o tipo e fase da periodontite. (KOUTOUZIS et al. 2009).

A interação entre bactérias patogênicas da placa e os mecanismos imunes do hospedeiro leva ao desenvolvimento de doença periodontal inflamatória crônica cujos principais componentes estão envolvidos na modulação de linfócitos e monócitos, os quais promovem a destruição do tecido conjuntivo para proteção dos tecidos de suporte (MARQUES et al. 2015). A IL-1 favorece a chegada de antígenos às células T, facilitando sua proliferação pela indução de IL-2, IFN-g e PGE₂ (ALI et al. 2011), o que pode demonstrar a influência da resposta imune na progressão ou estabilização da doença periodontal.

Simultaneamente, a doença periodontal pode atuar como reservatório contínuo de disseminação de antígenos bacterianos, citocinas e outros mediadores inflamatórios (MARQUES et al. 2015). Alguns estudos demonstraram que a doença periodontal está associada com diferentes doenças sistêmicas, incluindo LES, artrite reumatoide, diabetes e doenças cardiovasculares, de forma direta ou indireta, ou seja, pela translocação de bactérias por via hematogênica para sítios distantes da cavidade bucal ou por resultar em aumento dos níveis locais e séricos de mediadores inflamatórios, respectivamente (KIM & AMAR 2006; LINDEN et al. 2013).

O LES é caracterizado por hiperativação de linfócitos T e B, produção aumentada de IgG (VIKERFORS et al. 2013) e deposição de complexos imunes decorrente da

formação de autoanticorpos contra antígenos nucleares nos tecidos, levando a sua destruição (CARNEIRO-SAMPAIO et al. 2008).

O LES afeta diferentes órgãos e tecidos do corpo em decorrência da produção de autoanticorpos contra DNA celular. Uma das características mais importantes do LES, do ponto de vista clínico e histopatológico, é a nefrite lúpica, que afeta cerca de 70% dos pacientes com LES e é causa frequente de falência renal. Um dos sinais cardinais da nefrite lúpica é a perda de auto-tolerância, produção de autoanticorpos, deposição de imunocomplexos e desenvolvimento de lesão imuno-mediada ao rim, resultando em proliferação celular aumentada, apoptose, indução de processos inflamatórios e fibróticos que destroem os néfrons normais. A produção de anti-dsDNA é, portanto, um sinal cardinal do lúpus e seus níveis se correlacionam com atividade de doença. Adicionalmente à formação dos imunocomplexos que disparam a ativação do complemento, a ligação do anti-dsDNA a células mesangiais e epiteliais tubulares renais dispara os mecanismos inflamatórios e fibróticos, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias e deposição de proteínas de matriz que contribuem para o processo patológico no parênquima renal (YUNG, CHAN 2016).

Em pacientes com LES, a exposição contínua do sistema imune a células mortas leva à produção de auto-anticorpos contra cromatina. A deposição de complexos cromatina/anti-cromatina pode levar à inflamação em vários órgãos. A reatividade dos pacientes com LES a anticorpos antiH4p (peptídeo H4 da histona acetilado nas lisinas 8, 12 e 16) e antiH2Bp (peptídeo H2B acetilado na lisina 12) apresentaram alta correlação com atividade de doença. Além disso, pacientes que reagiram a múltiplos peptídeos histona modificados apresentaram maior SLEDAI e menores níveis de C3 (DIEKER et al. 2016).

Recentemente, a presença de micropartículas circulantes como resultado da morte/ativação celular no LES foi investigada em 280 doentes comparativamente a 280 indivíduos saudáveis, tendo-se observado que em pacientes com LES a presença de micropartículas, independentemente do fenótipo ou tamanho, é de 2-10 vezes maior do que em pacientes saudáveis, com prevalência de micropartículas não associadas à expressão de fosfatidilserina. No grupo com LES especificamente, essas partículas eram predominantes em mulheres e fumantes. O número dessas partículas diminuiu com o declínio da função renal, mas não foi observada uma clara associação com a atividade da doença. Essas micropartículas poderiam ser vistas como “biópsias líquidas” para avaliar

a produção e *clearance* de células mortas, em processo de morte e ativadas, eventos essenciais na patogênese do LES (MOBARREZ et al. 2016).

C1q exerce papel importante no clearance de imunocomplexos e células apoptóticas. O clearance prejudicado leva à exposição de antígeno nativo C1e a formação de anticorpos anti-C1q. Os níveis de anti-C1q são maiores em pacientes com nefrite lúpica e estão associados com SLEDAI, baixo C4 e manifestações mucocutâneas (KABEERDOSS et al. 2017).

4. DISCUSSÃO

Tratamentos realizados em pacientes com esta doença requerem uma abordagem multidisciplinar e multiprofissional. O LES deve ser acompanhado por reumatologista e, existe a necessidade de tratamento medicamentoso frequente com o objetivo de manter a inatividade da doença. (ALVES et al., 2014; ALBILIA et al., 2007; FREIRE; SOUTO; CICONELLI, 2011).

O cirurgião-dentista requer acompanhamento em equipe, a fim de melhor abordagem terapêutica e para que não ocorra confusão de diagnóstico já que existem vários aspectos semelhantes entre outros tipos de lúpus e até mesmo outras doenças orais (LOURENÇO et al., 2007; RIBEIRO et al., 2011; UMBELINO et al., 2010). Em algumas abordagens clínicas utilizam-se de terapia antibiótica associada ao procedimento cirúrgico, devido ao risco que a paciente possui de desenvolver algum tipo de infecção, pois são considerados pacientes imunossuprimidos pelo uso frequente de corticoide.

A comprovação por predileção por mulheres é altamente demonstrada nos estudos com a doença. São raros os estudos que reportam homens com LES. (SOUZA et al., 2013; ALBILIA et al., 2007).

O SLEDAI e SLICC são indiscutivelmente métodos de caracterização da atividade da doença. (BORBA et al., 2008; SCHMIDT; WITTE, 2000). É necessário sempre utilizá-los para a avaliação do LES. Em caso de avaliação positiva, inatividade da doença, é permitido fazer qualquer tipo de procedimento necessário à saúde do paciente, inclusive bucal, até mesmo cirurgia.

Apesar da baixa prevalência de lesões bucais e condições periodontais precárias no paciente com LES (UMBELINO et al., 2010) é necessário um cuidado especial a estes pacientes devido à baixa imunidade que os mesmos apresentam, o que os tornam mais suscetíveis à aquisição de outras doenças. Levando em conta, também, o processo inflamatório da doença periodontal em associação com a atividade lúpica e o fato dos pacientes com LES serem imunossuprimidos (MEYER et al., 1997; PESSOA, 2011).

O uso crônico de corticoide impede a reação típica do quadro inflamatório isto demonstra clinicamente alto índice de placa e o baixo índice de sangramento gengival, de acordo com diversos autores na literatura (PESSOA, 2011; MUTLU et al., 1993). No entanto, as bactérias ainda estão presentes e continuam a degenerar o aparato periodontal.

Em pacientes com LES, caso a doença esteja controlada, o uso dos medicamentos corretos, pode até diminuir a quantidade de bolsas periodontais presentes nos pacientes (MUTLU et al., 1993) sendo possível realizar procedimentos cirúrgicos prevendo-se um resultado satisfatório (FEITOSA et al., 2008; SILVA; CASATI; SALLUM, 2006; SOUSA; DANTAS; SOUSA, 2013).

São poucos os trabalhos na literatura que mencionam tratamento periodontal em pacientes com LES. Por isso, há a necessidade de pesquisas neste assunto para promover um enfoque multidisciplinar, integrando as áreas de odontologia e medicina.

5. CONCLUSÃO

É necessário o conhecimento por parte dos profissionais da saúde sobre o LES para obter o correto diagnóstico e oferecer o correto tratamento aos pacientes portadores do LES.

O paciente precisa estar em condições adequadas para o procedimento, caracterizadas por período de inatividade da doença e avaliação de diversos fatores sistêmicos, uma vez que a atividade da doença associada a procedimentos invasivos pode acentuar o dano inflamatório do lúpus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRASS, C. K.; NIES, K. M.; LOUIE, J. S.; BORDER, W. A.; GLASSOCK, R. J. Correlation and predictive accuracy of circulating immune complexes with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 23, p. 273-282, 1980.

AGUIRRE, A.; VAZQUEZ, J. L. T.; NISENGAARD, R. J. Desquamative gingivitis. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. **Carranza's Clinical Periodontology**. 12^a. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. Cap. 19, p. 261-276.).

ALBILIA, J. B. et. al. Systemic Lupus Erythematosus: A review for dentists. **Journal of the Canadian Dental Association**.v. 73, n. 9, p. 823-828, 2007.

ALI, J.; PRAMOND, K.; THAIR, M. A.; ANSARI, S. H. Autoimmune responses in periodontal diseases. **Autoimmunity Review**, v. 10, p. 426–31, 2011.

AL-MUTAIRI K. D. et al. Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. **Saudi Medical Journal**, v. 36, n. 4, p. 463-468, 2015.

ALVES, V. L. P. et. al. Significados do adoecer para pacientes com lúpus eritematoso sistêmico: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2014.

AYACHE, D.; COSTA, I.; Alterações da personalidade no Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.45, n.5, 2005.

BORBA, E. F. et. al. Consenso de Lupus Eritematoso Sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.48, n.4, p. 196-207, 2008.

BURGE, S. M., FRITH, P. A.; JUNIPER, R. P.; WOJNAROWSKA, F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. **British Journal of Dermatology**, v. 121, n.6, p. 727-741, 1989.

CALDERARO, D. C.; FERREIRA, G. A.; CORRÊA, J. D.; MENDONÇA, S. M. S.; SILVA, T. A.; COSTA, F. O.; TEIXEIRA, A. L. Is chronic periodontitis premature in systemic lupus erythematosus patients? **Clinical Rheumatology**, 2016. DOI 10.1007/s10067-016-3385-8.

CARNEIRO-SAMPAIO, M.; LIPHAUS, B. L.; JESUS, A. A.; SILVA, C. A.; OLIVEIRA, J. B.; KISS, M. H. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. **Journal of Clinical Immunology**, v. 28, p.S34–S41, 2008.

CARRANZA, F. A. et al. **Periodontia Clínica**. 10.ed., São Paulo: Elsevier, 2014.

CORRÊA, J. D. et al. Impact of systemic lúpus erythematosus on oral health-related quality of life. **Lupus**, v.27, p. 283-289, 2018.

CORRÊA, J. D. et al. Subgingival microbiota dysbiosis in systemic lupus erythematosus: association with periodontal status. **Microbiome**, v. 5: 34, 2017.

CRISPIN, J. C.; LIOSSIS, S. N. C.; KIS-TOTH, K. et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. **Trends in Molecular Medicine**, v. 16, p. 47–57, 2010.

CROKER, J.A.; KIMBERLY, R.P. SLE: challenges and candidates in human disease. **Trends in Immunology**, v. 26, n. 11, 2005.

DE ASSIS, M. R.; BAAKLINI, C. E. Lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Medicina**, 2009. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4087. Acessado em 10/07/2017).

DIEKER, J.; BERDEN, J. H.; BAKKER, M.; BRIAND, J. P.; MULLER, S.; VOLL, R.; et al. Autoantibodies against modified histone peptides in sle patients are associated with

disease activity and lupus nephritis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p.e0165373, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165373>). Acessado em 07/07/2017.

EBERSOLE, J. L. Systemic humoral immune responses in periodontal disease. **Critical Reviews in Oral Biology and Medicine**, v. 1, p. 283–331, 1990.

FABBRI, C.; FULLER, R.; BONFÁ, E.; GUEDES, L. K.; D'ALLEVA, P. S.; BORBA, E. F. Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. **Clinical Rheumatology**, v.33, p. 505–509, 2014.

FABBRI, G. M. C. et. al. Doença periodontal em doenças reumáticas pediátricas. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 54, n. 4, São Paulo Jul/Ago. 2014.

FERNANDES, E.G.C. et al. Oral health and the masticatory system in juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 16, p. 713–719, 2007.

FIGUEREDO, C. M. S. et al. A. Higher elastase activity associated with lower IL-18 in GCF from juvenile systemic lupus patients. **Oral Health and Preventive Dentistry**, v. 6, n.1, p. 75, 2008.

FREIRE, E. A. M., SOUTO, L. M., CICONELI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n.1, p.70-80, 2011.

GONZALES, T. S., COLEMAN, G. C. Periodontal manifestations of collagen vascular disorders. **Periodontology 2000**, v. 21, p. 94 – 105, 2000.

HOPKINSON, N. D.; DOHERTY, M.; POWELL, R. J. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989–1990. **British Journal of Rheumatology**, v. 32, p. 110–5, 1993.

IZUMI, Y. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: The link and relevant mechanisms. **Japanese Dental Science Review**, v. 45, n. 2, p.98-108, 2009.

JAWORKSKI, C. P.; KOUDELKA, B. M.; ROTH, N. A.; MARSHALL, K. J. Acute necrotizing ulcerative gingivitis in a case of systemic lupus erythematosus. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v.43, n.1, p. 43–65, 1985.

KABEERDOSS, J.; GUPTA, N.; PULUKOOL, S.; MOHAN, H.; MAHASAMPATH, G.; DANDA, D. Anti-C1q antibody is associated with renal and cutaneous manifestations in Asian Indian Patients with systemic lupus erythematosus. **Journal of Clinical Diagnosis Research**, v. 11, n. 3, p. OC39-OC42, 2017.

KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. **Odontology**, v. 94, p. 10–21, 2006.

KOBAYASHI, K. et al. Tumor necrosis factor- α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL- RANK interaction. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 191, p. 275–286, 2003.

KOUTOUZIS, T.; HABER, D.; SHADDOX, L.; AUKIL, I.; WALLET, S. M. Autoreactivity of serum immunoglobulin to periodontal tissue components: a pilot study. **Journal of Periodontology**, v. 80, p. 625–33, 2009.

KURAMOTO, A.; YOSHINAGA, Y.; KANEKO, T.; UKAI, T.; SHIRAISHI, C.; OSHINO, K.; ICHIMURA, I.; HARA, Y. The formation of immune complexes is involved in the acute phase of periodontal destruction in rats. **Journal of Periodontal Research**, v. 47, p. 455–462, 2012.

LIM, S. S.; BAYAKLY, A. R.; HELMICK, C. G.; GORDON, C.; EASLEY, K. A.; DRENKARD, C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: the Georgia Lupus Registry. **Arthritis Rheumatology**, v.66, p. 357–368, 2014.

LINDEN, G. J.; LYONS, A.; SCANNAPIECO, F. A. Periodontal systemic associations: review of the evidence. **Journal of Clinical Periodontology**, v.40, p.S8–S19, 2013.

LLOYD, W.; SCHUR, P. H. Immune complexes, complement and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). **Medicine**, v. 60, n.3, p. 208-217, 1981.

LOURENÇO, S. V. et. al. Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. **Journal Cutan Pathol.** v. 34, n. 7, p.558-564, 2007.

MAIDHOF, W.; HILAS, O. Lupus: an overview of the disease and management options. **Pharm Ther**, v. 37, p. 240–249, 2012.

MARQUES, C. P.C.; MAOR, Y.; DE ANDRADE, M. S. et al. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. **Clinical Experimental Immunology**, 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12708> (Article published online: 5 Nov 2015).

McARTHUR, W. P., CLARK, W. B. Specific antibodies and their potential role in periodontal diseases. **Journal of Periodontology**, v. 64, p. 807–818, 1993.

MEYER, U. et. al. Oral manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. **Mund Kiefer Gesichtschirurgie**, v.1, n. 2, p. 90-94, 1997.

MICELI, V. et. al. Associação entre a doença periodontal e o lupus eritematoso sistêmico. **Revista Ciência Medicas Biológicas**, v. 4, n. 2, p. 150-157, 2005.

MIRZAYAN, M. J.; SCHMIDT, R. E.; WITTE, T. Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus. **Rheumatology**, v. 39, n. 12, p. 1316-1319, 2000.

MOBARREZ, F.; VIKERFORS, A.; GUSTAFSSON, J. T.; GUNNARSSON, I.; ZICKERT, A.; LARSSON, A.; PISETSKY, D. S.; WALLÉN, H.; SBENUNGSSON, E. Microparticles in the blood of patients with systemic lupus erythematosus (SLE): phenotypic characterization and clinical associations. **Scientific Reports**, v.6, p. 36025, 2016. DOI: 10.1038/srep36025. Acessado em 07/07/2017.

MORTON, T. H.; CLAQUETT, I. A.; YAVORVSKY, D. Role of immune complexes in human periapical periodontitis. **J Endodontics**, v. 3, n. 7, p. 261-268, 1977.

MOUTON, C.; HAMMOND, P. G.; SLOTS, J.; GENCO, R. J. Serum antibodies to oral *Bacteroides asaccharolyticus* (*Bacteroides gingivalis*): relationship to age and periodontal disease. **Infection and Immunity**, v.31, p. 182–192, 1981.

MUTLU, S. et. al. Gingival and periodontal health in systemic lupus erythematosus. **Community Dental and Oral Epidemiology**, v.21, p.158-161, 1993.

NAGLER, R. M.; LORBER, M.; BEN-ARIEH, Y.; LAUFER, D.; POLLACK, S. Generalized periodontal involvement in a young patient with systemic lupus erythematosus. **Lupus**, v. 8, p. 770–772, 1999.

NAKASHIMA C. A. K. et. al. Incidência e aspectos clínicos-laboratoriais do lúpus eritematoso sistêmico em cidade do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n. 3, p. 235-239, 2011.

NIKOLOPOULOU-PAPACONSTANTINO, A. A.; JOHANNESSEN, A. C.; KRISTOFFERSEN, T. Deposits of immunoglobulins, complement, and immune complexes in inflamed human gingiva. **Acta Odontologica Scandinava**, v. 45, p. 187–193, 1987.

NOVO, E. et al. Periodontitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study. **Journal of Periodontology**, v. 70, p. 185-8, 1999.

PESSOA, L. C.; **Análise dos níveis de proteína C-reativa ultra-sensível e de doença periodontal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. 2011. 64 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade de Brasília, Brasília, 2011.

PESSOA, L.; GALVÃO, V.; SANTOS-NETO, L. Periodontal disease as a risk factor for cardiovascular disease: Suggestion of a further link in systemic lupus erythematosus. **Medical Hypotheses**, v. 77, n. 2, p. 286 – 289.

PETRI, M.; ORBAI, A-M.; ALÁRCÓN, G. S.; GORDON, C.; MERRILL, J. T.; FORTIN, P. R., et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v. 64, n. 8, p. 2677-2688, 2012.

PETRI, M.; PURVEY, S.; FANG, H.; MAGDER, L. S. Predictors of organ damage in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, v.64, n.12, p. 4021-4028, 2012.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, v. 366, p. 1809–1820, 2005.

RHODUS, N.L.; JOHNSON, D.K. The prevalence of oral manifestations of systemic lupus erythematosus. **Quintessence International**, v. 21, n. 6, p. 461–465, 1990.

RIBEIRO, D. S. et. al. Achados de imagem das alterações musculoesqueléticas associadas ao lúpus eritematoso sistêmico. **Radiologia Brasileira**. v. 44. n.1. p. 52-58. Jan/Fev, 2011.

RUTTER-LOCHER, Z. et al. Association between systemic lupus erythematosus and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1295-8, oct. 2017.

SALES, L. A. R.; CHAVES, M. G. A. M.; VASSALO, S. Efeito do tratamento periodontal na condição do periodonto e na atividade inflamatória sistêmica em portadores de lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Int Est Exp**, v. 2, p. 94–9, 2010.

SATO, E. L. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Acometimento Cutâneo/Articular. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 52, n. 6, p. 375-88, 2006.

SETE, M. R. C, FIGUEREDO, C. M. S., SZTAJNBOK, F. Doença periodontal e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 165-170, 2016.

SHOENFELD, Y.; SHERER, Y.; HARATS, D. Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. **Trends in Immunology**, v. 22, p.293–295, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Disponível em: http://www.reumatologia.com.br/PDFs/LES_Cartilha_PDF_COMPLETO_2011.pdf. Acessado em 10/07/2017).

SOUZA, A. A. **Condições periodontais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil**. Tese (Doutorado). Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, 2006. 70p.

TAUBMAN, M. A.; HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S.; SMITH, D. J.; EBERSOLE, J. L. Longitudinal monitoring of humoral antibody in subjects with destructive periodontal diseases. **Journal of Periodontal Research**, v. 27, p. 511–521, 1992.

TEW, J. G.; MARSHALL, D. R.; BURMEISTER, J. A.; RANNEY, R. R. Relationship between gingival crevicular fluid and serum antibody titers in young adults with generalized and localized periodontitis. *Infection and Immunity*, v. 49, p. 487–493, 1985.

TOTO, P. D.; LIN, L. M.; GARGIULO, A. W. Immunoglobulins and complement in human periodontitis. **Journal of Periodontology**, v. 49, p. 631–634, 1978.

TSAO, P.B.; GROSSMAN, J.M. The genetics of human systemic lupus erythematosus. **Current Rheumatology Reports**, v. 3, n. 3, p. 183-90, 2001.

TURNER, D. W.; PEDERSON, E. D., LAMBERTS, B. L. A sensitive method for the detection of immune complexes in human gingival crevicular fluid. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 19, p. 601–603, 1992.

UEKI, K.; TABETA, K.; YOSHIE, H.; YAMAZAKI, K. Self-heat shock protein 60 induces tumour necrosis factor- α in monocyte-derived macrophage: possible role in chronic inflammatory periodontal disease. **Clinical Experimental Immunology**, v. 127, p. 72–77, 2002.

UMBELINO JÚNIOR, A. et. al. Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 6, p. 479-486, 2010.

VIKERFORS, A.; JOHANSSON, A. B.; GUSTAFSSON, J. T., et al. Clinical manifestations and anti-phospholipid antibodies in 712 patients with systemic lupus erythematosus: evaluation of two diagnostic assays. **Rheumatology**, v. 52, p. 501–509, 2013.

VILAR, M. J. P.; SATO, E. I. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). **Lupus**, v.11, . 528–532, 2002.

VOGEL, R. I. Periodontal disease associated with megakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. **Journal of Periodontology**, v.52, n.1., p. 20–23, 1981.

WANG, C.Y. et al. β 2-Glycoprotein I-Dependent anti-Cardiolipin antibodies associated with Periodontitis in patients with Systemic Lupus Erythematosus. **Journal of Periodontology**, v. 86, n. 8, p.995-1004, 2015.

WU, Y. D. et al. Association between a history of periodontitis and the risk of systemic lupus erythematosus in Taiwan: a nationwide, population-based, case-control study. **Plos one**, 12 (10), 2017.

YUNG, S.; CHAN, T. M. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells – Their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis. *Clinical Immunology*, 2016. DOI: S1521-6616(16)30361-8.

ZÜGEL, U.; KAUFMANN, S. H. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. ***Clinical Microbiology Review***, v. 12, p. 19–39, 1999.