

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Victor Marian Costa

**Associação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença
Periodontal**

Juiz de Fora

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA - FACODONTO - Coordenação do Curso de Odontologia

Victor Marian Costa

Associação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença Periodontal

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Aprovado em 04 de março de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcio Eduardo Vieira Falabela - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Evandro de Toledo Lourenço Junior
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Gilson Costa Macedo
Universidade Federal de Juiz de Fora



Documento assinado eletronicamente por **Marcio Eduardo Vieira Falabella, Professor(a)**, em 04/03/2021, às 12:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Evandro de Toledo Lourenço Júnior, Professor(a)**, em 04/03/2021, às 13:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilson Costa Macedo, Professor(a)**, em 04/03/2021, às 16:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0268637** e o código CRC **6E03C27E**.

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Costa, Victor Marian.

Associação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença
Periodontal / Victor Marian Costa. -- 2021.
30 f.

Orientador: Marcio Eduardo Vieira Falabella
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade
Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2021.

1. Doença Periodontal. 2. Lúpus Eritematoso Sistêmico. 3.
Periodontite. I. Falabella, Marcio Eduardo Vieira, orient. II. Título.

Dedico este trabalho a minha família, que das mais diversas formas, me proporcionam a oportunidade de buscar meus objetivos. E aos meus amigos que compõem minha caminhada.

Agradeço a Deus, aos professores da UFJF que estiveram comigo ao longo do curso pelos conhecimentos transmitidos, os quais fundamentais para minha formação como Cirurgião-Dentista, em especial ao professor Dr. Márcio E.V. Falabella que me auxiliou diretamente na execução deste trabalho.

Costa, V.M. **Associação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença Periodontal**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)- Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2021.

RESUMO

O entendimento das manifestações orais clínicas relacionadas a condições sistêmicas tem sido constante para que possam ser estabelecidas relações entre tais condições. Doenças sistêmicas podem apresentar aspectos clínicos orais diretamente associados como sinais iniciais ou de atividade de doenças que podem significar diagnóstico e consequente tratamento precoce, melhorando o prognóstico do indivíduo. Uma destas condições sistêmicas é o Lúpus Eritematoso Sistêmico, doença autoimune de caráter inflamatório crônico que apresenta mecanismos e mediadores inflamatórios de grande semelhança com Doença Periodontal. Com isso, o objetivo do estudo foi revisar a literatura sobre a relação entre a doença periodontal e o Lúpus Eritematoso Sistêmico. Uma possível relação positiva entre estas duas doenças chama a atenção para o impacto de proteínas inflamatórias em ambas as situações. Contudo, são necessários mais trabalhos acerca do tema para melhor elucidar os mecanismos fisiopatogênicos dessa interação.

Palavra-Chave: Doença Periodontal, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Periodontite,

ABSTRACT

The understanding of clinical oral manifestations related to systemic conditions has been constant so that relationships between these conditions can be established. Systemic diseases can present oral clinical aspects directly associated with initial signs or disease activity that can mean diagnosis and consequent early treatment, improving the individual's prognosis. One of these systemic conditions is Systemic Lupus Erythematosus, a chronic inflammatory autoimmune disease that has inflammatory mechanisms and mediators that are very similar to Periodontal Disease. Thus, the aim of the study was to review the literature on the relationship between periodontal disease and Systemic Lupus Erythematosus. A possible positive relationship between these two diseases calls attention to the impact of inflammatory proteins in both situations. However, more work is needed on the topic to better elucidate the pathophysiological mechanisms of this interaction.

Keywords: Periodontal disease, systemic lupus, periodontitis

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR - American College of Rheumatology

ANA - Anticorpos anti-neutrófilos

ANCA - Anticorpos Anti-Nucleares

AZA- Azitromicina

BCR – Receptor de Células B

BGI - Bleeding Gengival Index

CPM- Ciclofosfamida

DAMPS – Padrão Molecular Associado ao Dano

DP – Doença Periodontal

IC – Intervalo de Confiança

IFN- γ - Interferon γ

IL – Interleucina

LES – Lúpus Eritematoso Sistêmico

MMF- Micofenolato de Mofetil

PI – Periodontal Index/Índice Periodontal

RANK - Receptor ativador de fator de necrose – kb

RANKL – Ligante RANK

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

TLR –Toll Like Receptor

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 PROPOSIÇÃO.....	10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	11
3.2 Associação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença Periodontal.....	13
4 DISCUSSÃO.....	20
5 CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

1. Introdução

Chi et al., (2010) alertaram para manifestações clínicas odontológicas podem estar diretamente associadas a quadro de doenças sistêmicas, podendo ser formas de diagnóstico e tratamento precoce, ressaltando a importância da relação de condições bucais com o estado sistêmico dos indivíduos.

Kinane, Stathopoulou e Papapanou (2017) relataram que as doenças periodontais (DP) correspondem ao acometimento inflamatório das estruturas de suporte do dente podendo evoluir para sua perda e contribuindo em quadros de inflamação sistêmica. Ocorre de forma crônica predominantemente em adultos podendo, porém, ocorrer de forma aguda em jovens. Sua evolução está diretamente ligada a alterações no equilíbrio da microbiota oral, hábitos do indivíduo, alterações imunológicas e susceptibilidade do hospedeiro sendo, portanto, multifatorial.

Khan et al (2015) descreveram a etiologia da doença periodontal a associando principalmente a uma alteração na microbiota bucal tendo esta um papel protetor que, no entanto, ao ocorrer alguma desregulação do hospedeiro pode levar a proliferação patogênica microbiana. Associou-se também fatores de risco como o fumo, a idade, nutrição e susceptibilidade genética

Hegde e Awan (2018) ao revisarem a literatura constataram que a doença periodontal sendo uma condição inflamatória leva a um aumento da atividade osteoclástica, e conseqüente perda óssea, e elevação dos níveis de proteínas e citocinas pró-inflamatórias, contagem total de leucócitos e neutrófilos, havendo evidência suficiente para relacionar esta condição com a saúde sistêmica.

Figueredo, Lira-Júnior e Love (2019) relataram que células T CD8 desempenham papel importante na regulação da inflamação local e a citocina fator osteoclastogênico secretado por célula T ativada e ativação de RANKL induzem a osteoclastogênese. Contudo, células T invariáveis associadas a

Mucosa (MAIT) ao sintetizarem citocinas como IL-17, TNF- α e IFN γ , contribuem para a patogênese da doença

Para Falcão e Bullón (2019) as possíveis relações entre DP e doenças sistêmicas estariam associadas principalmente a vias inflamatória e infecciosa que muitas vezes ocorrem simultaneamente. Os acometimentos sistêmicos têm sido descritos em diversos casos como em quadros de Diabetes Mellitus, sendo dito como vias de agravamento bidirecional, a influência em doenças cardiovasculares, e doenças reumáticas, como é o caso do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) que se relaciona com DP possivelmente pela semelhança dos mecanismos patogênicos inflamatórios de ambas as condições.

Segundo Sales et al. (2008) é relatado uma maior susceptibilidade para o acometimento periodontal em casos associados ao LES. Uma condição inflamatória sistêmica, autoimune caracterizada por hiper-reatividade imunológica e que acomete majoritariamente mulheres na proporção 9:1 na segunda e terceira décadas de vida.

Proposição

O objetivo do estudo foi revisar a literatura sobre a relação entre a Doença Periodontal e o Lúpus Eritematoso Sistêmico para compreender a possível associação que estas duas condições podem apresentar na patogenia uma da outra.

3 Revisão de Literatura

3.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

Kuhn et al., (2015) revisaram a literatura sobre diagnóstico e tratamento do LES. Com uma proporção 4 vezes maior em mulheres, habitualmente manifestando sintomas na idade fértil, as manifestações cutâneas através de erupções em forma de borboleta ou em exantema maculopulpar acontece em cerca de 75% dos indivíduos sendo o primeiro sinal clínico em 25% dos casos. Há envolvimento músculo esquelético acarretando mialgia, atralgia e artrites crônicas provocando deformações articulares sem sinais radiográficos de erosão. Na metade dos casos acontece acometimento renal em quadro denominado Nefrite Lúpica e o diagnóstico laboratorial pode mostrar uma alta sedimentação de eritrócitos que caracteriza o estado ativo da doença. Proteína C reativa e níveis séricos de creatinina devem ser analisados assim como níveis de anticorpos antinucleares (ANCA). São descritos tratamento com antimaláricos, tratamento tópico com glicocorticoides em lesões cutâneas e imunossupressores em casos avançados e de forma temporária.

Para Abraão et al., (2016) o LES é uma doença de caráter inflamatório, auto-imune de etiologia desconhecida e que envolve fatores genéticos acometendo principalmente mulheres na segunda e terceira década de vida e como outras doenças de nível reumático apresenta, na cavidade bucal, sinais iniciais ou de atividade da doença.

Thong e Olsen (2016) encontraram na literatura que o diagnóstico de LES é uma combinação de sinais e sintomas clínicos, dados laboratoriais, sorologia e histologia dos órgãos afetados e os indivíduos são classificados em grupos para direcionar o tratamento clínico dividindo-se em lúpus inicial ou pré-clínico, lúpus infantil ou juvenil e lúpus tardio. Observaram na literatura revisada que lesões cutâneas ocorrem em 85% dos casos sendo primeira característica clínica em 28% dos pacientes. Para tratamento viu-se bons resultados descritos com uso de Hidroxicloroquina na remissão de sintomas principalmente cutâneos e articulares. As cortisonas são utilizadas de forma

limitada em momentos de atividade aguda para reduzir a inflamação rapidamente.

Lima et al. (2016) fizeram um estudo randomizado duplo-cego para avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no tratamento de indivíduos com LES diagnosticados. Foi utilizado o SLEDAI como critério para mensuração da atividade da doença e como critério de exclusão (em pontuação acima de 12). Foram avaliados 60 indivíduos LES diagnosticados do Hospital das Clínicas da USP sendo 45 mulheres com mais de 25 anos que apresentam sintomas desde os 16 anos. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos equivalentes onde um foi administrado colicalciferol 50 UI e o segundo placebo. Após 24 semanas foi observada melhora, através do SLEDAI, na atividade da doença e na fadiga no grupo com suplementação de vitamina D em relação ao placebo. Concluíram que a vitamina D, modulando a atividade das células B e T, se mostrou no estudo eficaz para controle da atividade da doença, porém, chamaram atenção para o baixo número de trabalhos do tema.

Pons-Estel, Ugarte-Gil e Alarcón (2017) redigiram a respeito da epidemiologia do LES que é uma condição autoimune caracterizada por hiperreatividade imunológica. Encontraram incidência mundial de aproximadamente 0,3 - 23,7 a cada 100.000 pessoas e prevalência de 6,5-178,0 a cada 100.000 pessoas acometendo majoritariamente mulheres em uma proporção aproximada de 9 mulheres para 1 homem, contudo foi associado maior gravidade nas manifestações clínicas em homens, e a maior incidência é de idade adulta nas 2ª e 3ª décadas de vida.

Karrar e Graham (2018) encontraram na literatura disfuncionalidade das células B diretamente associada a etiologia de LES. Aumento no número de linfócitos B de memória reduzem um limiar de ativação e acarretam em resposta inflamatória aumentada. Observaram também aumento de receptores de células B (BCR) em pacientes com atividade da condição autoimune.

Zian et al., (2018) relataram em um estudo observacional uma série de casos afim de caracterizar os aspectos clínicos e imunológicos de indivíduos com LES. 50 indivíduos do centro Hospitalar Universitário de Rabat foram selecionados por anticorpos antinucleares (ANA) e anticorpos anti-DNA por

imunofluorescência indireta e ELISA. Com 43 mulheres e 6 homens foi mostrada a maior prevalência em mulheres com média de idade de 31,72 anos. Observaram artrite em 82%, manifestações cutâneas em 80% e renais em metade dos casos. Foi relatado linfopenia, anemia hemolítica leucopenia e trombocitopenia nas alterações hematológicas.

Hedrich, Smith e Beresford (2018) redigiram sobre a fisiopatologia e as opções de tratamento de LES. Levando em conta a diferente prevalência entre gêneros conforme a faixa etária, e acreditam que a evolução tenha a ver com fatores hormonais. O envolvimento inflamatório sistêmico e danos teciduais são mais comuns em indivíduos portadores de lúpus juvenil do que adulto o que os levaram a crer que há casos onde fatores genéticos influenciam a manifestação precoce da doença e gravidade da sintomatologia. Indivíduos com manifestações precoces tem agravante para o tratamento pelo cuidado necessário com o desenvolvimento físico e mental do indivíduo. Estes necessitam de doses aumentadas de imunossupressores e corticosteroides possivelmente associado ao muito ativo sistema imunológico destes. Os Glicocorticoides são a base do tratamento da doença em fase aguda pois inibem prostaglandina e citocinas inflamatórias, porém, precisando ser limitado por seus efeitos colaterais de longo prazo. Sempre que possível, fármacos anti-maláricos são associados a estratégia terapêutica e a Ciclofosfamida (CPM) por seus efeitos anti-proliferativos, tem sido muito usado principalmente em casos graves com envolvimento do SNC. O Micofenolato de Mofetil (MMF) e a Azitioprina(AZA) tem sido utilizado para manutenção a longo prazo do tratamento por seus efeitos colaterais reduzidos em relação a CPM. Considera-se como o futuro tratamentos biológicos principalmente bloqueadores de TNF- α e sinalizadores de IL-6.

3.2 Relação entre Lúpus Eritematoso Sistêmico e Doença Periodontal

Miceli et al. (2005), estabeleceram, através da literatura, uma possível associação entre LES e DP. O aumento na expressão de citocinas como IL-6

estimula células Th2 que por sua vez, são ativadoras de linfócitos B levando a uma hiperreatividade de células tipo B de forma local nos sítios de acometimento periodontal de forma antigênica à infecção podendo acarretar em uma ativação policlonal de células B levando a super-expressão de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANA) no quadro de LES. Observaram que indivíduos submetidos a terapia a base de corticoides apresentavam menor profundidade de bolsa à sondagem, mas lembraram que tal situação pode estar relacionada ao fator imunossupressor dos medicamentos.

Albilá et al. (2007) correlacionaram as manifestações do LES com a atividade clínica e os cuidados necessários do Cirurgião-Dentista. Mostraram, através da literatura, a importância do acompanhamento deste profissional com indivíduos lúpicos, visto que estes apresentam maior risco e susceptibilidade a desenvolver infecções de cabeça e pescoço, infecções estas que podem progredir com maior rapidez, facilidade e gravidade. Esta questão foi relacionada principalmente à terapia imunossupressora submetida a esses indivíduos. Apresentou-se também que esses indivíduos possuindo maior risco de eventos de trombose, sendo com isso importante o uso de anticoagulantes em procedimentos cirúrgicos orais.

Sales et al. (2008) revisaram a literatura para estabelecer a propensão de DP em indivíduos diagnosticados com LES. Observaram que a literatura aponta maior susceptibilidade para acometimento periodontal em casos associados a esta condição autoimune, porém, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos desta interação.

Chi et al., (2010) revisaram a literatura sobre a relação de doenças sistêmicas com saúde bucal. Concluíram que uma observação clínica da cavidade bucal pode revelar condições características de um quadro sistêmico subjacente permitindo, desta forma, diagnóstico e tratamentos precoces.

Umbelino Júnior et al. (2010), pesquisaram em um grupo de 155 portadores de LES, selecionados conforme critérios da ACR, a relação desta condição com lesões bucais. Das regiões de lesões mais relatadas estão a mucosa jugal, dorso de língua e lábio inferior, porém, a prevalência de lesões

relacionadas à LES é baixa, contudo, há maior predisposição de infecções com ênfase em condições oportunistas como candidíase. Concluiu-se também o maior acometimento de doença periodontal em número e gravidade.

Nibali et al. (2011) relacionaram na literatura as funções da Interleucina 6 (IL-6) nos processos inflamatórios. Esta proteína está ligada a estímulos e ativação de células B, aumento de proteínas de inflamação aguda e estimulação de anticorpos entre outras funções.

Para Kobayashi e Yoshi (2014) a literatura mostra que há uma relação bem estabelecida entre doenças reumáticas e Doença Periodontal. Esta relação pode se dar pela superprodução de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. A partir disso, terapias com inibidores de TNF- α e IL-6 têm apresentado resultados positivos no controle inflamatório periodontal em pacientes com acometimentos reumáticos.

Fabrizi et al. (2014) produziram estudo com 49 indivíduos diagnosticados com LES através do critério de índice de sangramento gengival (BGI) e sob terapia imunossupressora, afim de entender a influência do tratamento periodontal na melhora da resposta a terapia para Lúpus. Foram divididos em grupos, um que passaria por terapia periodontal (n= 32) e grupo controle (n=17). Esta terapia consistiu em raspagem mecânica, orientação de higiene bucal, exodontias e redução de processo inflamatório com antibioticoterapia quando necessário. Obtiveram, no grupo tratado em 3 meses, como resultado melhora de 87,6% no BGI, e redução significativa no SLEDAI (5.9 ± 4.2 vs. 3.4 ± 3.3 , $p=0.04$). Com isso, conseguiram mostrar que o tratamento periodontal facilita a resposta e abrevia os resultados positivos da terapia imunossupressora em pacientes com LES, porém, ressaltaram a importância de novos trabalhos acerca do tema.

Marques et al. (2015) relataram uma possível interação entre LES e DP através da associação da expressão dos receptores tipo Toll 2 e 4. Observa-se uma maior expressão desses receptores em ambas as condições clínicas. Dessa forma, quadros inflamatórios crônicos e duradouros podem ser considerados como pontos de início para um predisposto acometimento autoimune. Sobre a relação entre LES e DP baseado na fisiologia dos Toll Like

Receptor (TLR), a persistência de estímulos inflamatórios contra antígenos microbianos pode estimular e desencadear uma doença autoimune pela superexposição de elevados níveis de TLR.

Calderaro, et al. (2015) revisaram a literatura sobre possível relação entre DP e LES e demonstraram que ocorre uma maior incidência de DP em indivíduos com LES, com frequência encontrada entre 60% a 93,8%, sendo ainda encontrada maior severidade de DP em casos não tratados. Entretanto observaram menor ocorrência de sangramentos gengivais e perda óssea em indivíduos em tratamentos com imunossupressores. Contudo, é contraditório na literatura sobre a influência da terapia imunossupressora do LES no curso da DP. É possível estabelecer uma associação positiva entre DP e LES e que o controle clínico da DP pode reduzir ativação inflamatória e melhorar resposta ao LES.

Al-Mutairi et al. (2015), encontraram, ao pesquisar o acometimento periodontal, utilizando profundidade de sondagem, em 25 indivíduos diagnosticados com LES e 50 controles, uma similaridade entre os grupos, não apresentando diferenças significativas e condicionou tal semelhança ao uso de anti-inflamatórios imunossupressores destes indivíduos. No entanto observaram que em pacientes com crises e condições reumáticas agudas havia perda óssea periodontal significativa.

Sete, Fiegueredo e Sztanjbok (2016) ao revisarem a literatura, notaram coincidentes mediadores inflamatórios tanto em lúpus quanto em doença periodontal. Nesta condição há mediação por linfócitos B e T e em lúpus caracteristicamente ocorre hiperreatividade das células B, assim como a condição infecciosa periodontal propicia o aumento dos níveis de citocinas e interleucinas e estas estimulam a atividade de doenças autoimunes como LES. Tais fatores sugerem, portanto, uma associação positiva na evolução das duas condições. Contudo, a terapia medicamentosa imunossupressora pode ser vista de forma antagônica, visto que por um lado pode predispor ou facilitar um início e propagação de infecções orais, entretanto, dado aos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores pode “mascarar” características clínicas marcantes da infecção.

Rutter-Locher et al., (2017) buscaram, a partir de uma meta análise, a associação de risco de DP e LES, em estudos sobre esta relação nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e PsycINFO. Os dados foram analisados com ferramenta Down e Black. Obtiveram resultado de risco aumentado de Periodontites em LES de 1,76 (IC de 95% 1,29-2,41, $p=0,0004$). Concluíram que a maioria dos trabalhos relaciona positivamente esta relação mostrando uma significativa associação entre DP e LES podendo ser um fator de risco uma para outra.

Tsuchida et al. (2017) revisaram a literatura sobre a relação das proteínas ubiquinina e os acometimentos da DP. Relataram que essas proteínas estão ligadas a resposta imunológicas celulares através do envolvimento da sinalização de morte celular principalmente dos eventos de morte celular programada por meio da ativação de NF-Kb. Foram observadas ativação deste fator NF-Kb em células epiteliais em presença de patógenos periodontais. A desregulação do sistema Ubiquinina-Proteossoma está ligada a alteração e estimulação inflamatória podendo associar-se a condições sistêmicas como esclerose múltipla, artrites e LES. Concluíram que ainda são necessários mais testes e estudos para elucidar tal mecanismo.

Zhang et al (2017) em estudo buscaram associar a prevalência e severidade de DP em pacientes diagnosticados com LES. Foram selecionados 108 indivíduos, todas mulheres com média de idade de 37,48 anos, diagnosticados com LES pelos parâmetros da ACR. Tiveram como resultado uma probabilidade 13,98% maior de periodontites em pacientes com LES. Observaram que pacientes com LES são mais predispostos a desenvolverem doença periodontal tendo essa maior prevalência nesses casos e que tal acometimento do periodonto pode estar ligado a idade dos pacientes e ao uso de imunossupressores como a prednisona.

Gofur et al. (2019), selecionaram 61 indivíduos com diagnóstico de LES, avaliados pelo SLEDAI para associar mediadores inflamatórios de LES com a severidade da DP, esta medida por PI. Do total, 54 (88,54%) apresentaram DP e foi encontrada forte ligação entre IFN- γ e Doença Periodontal ($p<0,0001$ e $r=0,951$) e que se percebeu uma alta taxa de Periodontites em indivíduos com

LES e que o IFN- γ contribuiu para início e progressão da DP. Esta citocina pode ativar a enzima Ubiquitina-Proteossoma que sinaliza aumento de RANKL e corrobora para a reabsorção óssea. Foi estabelecida associação entre periodontites e LES através de biomarcadores inflamatórios como IFN- γ e ressaltou-se a importância de novos trabalhos para entendimento do mecanismo envolvendo as células B e T.

Mendonça et al. (2019) buscaram em sua pesquisa sinais imunológicos do LES na saliva e sua influência na condição periodontal. Foram selecionados indivíduos com diagnóstico de LES através de SLEDAI sendo 70 LES positivo e 70 controles. A concentração salivar de IL-33, RANK, OPG MMP2/TINK2 foram determinadas por ELISA, enquanto IL-2, IFN- γ , TNF α , IL-4, IL-6, IL-10 e IL-17 foram determinados por Citometria. Os resultados mostraram significativos aumentos de IL-6, IL-17, IL-33 e TNF- α no grupo LES diagnosticado. Para os autores, a IL-33 salivar pode ser considerada marcador de atividade de LES e que o tratamento contínuo com imunossupressores pode contribuir para a destruição tecidual de DP em pacientes com LES e que os níveis aumentados de determinadas proteínas podem mostrar a influência imunológica no processo.

Para Benli et al. (2019), ao revisar a literatura sobre as manifestações orais do LES, o exame oral regular é de suma importância para diagnóstico inicial de LES devido suas manifestações orais. O tratamento e controle periodontal estão diretamente associados a uma melhor resposta do paciente perante o tratamento imunossupressor para LES assim como este tratamento auxilia no controle e melhora periodontal.

Para Loos e Dyke (2020), a DP é uma condição de caráter inflamatório, multifatorial com influência genética na resposta de cada indivíduo. Indivíduos com doença periodontal apresentam destruição dos tecidos de suporte do dente, de tecido conjuntivo e alteração nas características gengivais. Esta característica inflamatória pode ter efeitos sistêmicos como afetar a patologia de doenças reumáticas como o LES, além de doenças sistêmicas também serem fatores de risco para periodontites.

Handono et al. (2020) pesquisaram a influência de linfócitos CD4 e CD8 e IgG para citomegalovírus em LES e DP em um grupo de 93 indivíduos, divididos em três grupos, diagnosticados com LES. Utilizaram como critérios de inclusão de mulheres de 18 a 55 anos diagnosticadas com LES, e de exclusão tabagismo e outras doenças sistêmicas pregressas. Foi utilizado o PI para avaliação periodontal e citometria de fluxo para analisar os níveis de linfócitos CD4 e CD8. Encontraram como resultado relação de CD4/CD8 de -0.971 em sujeitos com Periodontite, e isso mostrou que quadros de periodontite e LES apresentam expressão aumentada de CD8 e reduzida em CD4, estimulando inflamação e podendo ser utilizado como biomarcador para DP em LES. Concluíram que indivíduos com esta condição autoimune têm até o dobro de incidência e maior gravidade de periodontites. Esta relação pode estar associada a condição de autoimunidade que acarreta hiper-reatividade imunológica induzindo linfócitos B e T, resultando em resposta inflamatória exacerbada.

4 Discussão

Chi et al. (2010) chamaram a atenção para que o exame da cavidade bucal pode ser fator de diagnóstico precoce de uma condição sistêmica, reforçada por Abraão et al. (2016), quando mostram que os sinais iniciais de manifestação de LES se apresentam também na cavidade bucal. No entanto, para Umbelino Júnior et al. (2010) a prevalência de lesões relacionadas a LES na cavidade bucal pode ser baixa.

Albilis et al. (2007) enalteceram a importância do acompanhamento odontológico de portadores de LES visto que estes possuem maior risco, rapidez e gravidade de infecções de cabeça e pescoço. Umbelino Júnior et al. (2010), concordam com este posicionamento relacionando esta predisposição a infecção com o tratamento do LES e consequente quadros de imunossupressão destes indivíduos o que acarreta principalmente infecções oportunistas como candidíase e maior precariedade periodontal. Benli et al. (2019), contudo, discordaram ao concluírem que a terapia imunossupressora pode auxiliar a terapia periodontal positivamente.

Segundo Kinane, Stathopoulou e Papapanou (2017) e Khan et al. (2015) a DP está associada diretamente a algum desequilíbrio da microbiota oral e/ou de resposta imunológica do hospedeiro podendo também ser influenciada por fatores de risco como o fumo, susceptibilidade genética e a idade do indivíduo. Dado aos fatores que influenciam, associados a questões imunológicas. Loss e Dyke (2020) corroboram com este pensamento caracterizando a DP como uma doença inflamatória com etiologia multifatorial que representa a inflamação dos tecidos periodontais, que possa ter correlação com outras doenças sistêmicas inflamatórias.

Vários estudos têm mostrado forte associação entre LES e DP como os de Handono et al. (2020) e Zhang et al. (2017) que evidenciaram que há maior predisposição de acometimento periodontal em portadores de Lúpus, podendo relacionar tal predisposição a hiper-reatividade de células da imunidade como células B levando a consequência de uma resposta inflamatória exacerbada.

Uma forma de vislumbrar a associação destas comorbidades é o entendimento da expressão de linfócitos e citocinas. Figueredo, Lira-Júnior e Love (2019) mostraram que Células T reguladoras CD4, T CD8, B bem como a expressão de citocinas são cruciais para saúde periodontal enfatizando que os linfócitos T CD8 são de suma importância para a manutenção e controle de inflamação local. Sete, Figueredo e Sztajn bok (2016) notaram coincidentes mediadores inflamatórios entre lúpus e doença periodontal. Nesta condição há mediação por linfócitos B e T e em lúpus caracteristicamente ocorre hiper-reatividade das células B, assim como a condição infecciosa periodontal proporciona o aumento dos níveis de citocinas e interleucinas e estas estimulam a atividade de doenças autoimunes como Lúpus.

Para Miceli et al. (2005), a condição sistêmica do Lúpus leva a um aumento dos níveis de IL-6 e Th2, esta que estimula linfócitos B acarretando uma hiper-reatividade das células B favorecendo processo inflamatório periodontal local. O que vai ao encontro de Nibali et al. (2011) que relacionam também que a IL-6 está diretamente ligada a estimulação de células B

Mendonça et al. (2019) encontraram elevações nos níveis de IL-6, IL-17 e IL-33 no grupo de pacientes com LES o que vai ao encontro de Kobayashi e Yoshi (2014) que associaram a condição sistêmica com a condição oral através da superprodução de TNF- α e IL-6.

Gofur et al. (2019) relataram que é maior a incidência de DP em pacientes com LES e que o INF- γ é aumentado nesses casos, estando envolvido com o início e progressão da doença. Na mesma linha Figueredo, Lira-Júnior e Love (2019) associaram INF- γ como contribuintes da patologia de DP.

A terapia imunossupressora é um fator do LES que influencia diretamente na saúde periodontal. Segundo Kuhn et al. (2015), Thong e Olsen (2016) e Hedrich, Smith e Beresford (2018) a terapia imunossupressora vem sendo utilizada na forma aguda da doença em momentos intermitentes e limitados devido os efeitos colaterais dos medicamentos. A relação da DP e a terapia imunossupressora utilizada em LES é vista, assim como por Calderaro et al. (2015) e Sete, Figueredo e Sztajn bok (2016) de forma

contraditória podendo, por um lado reduzir inflamação, e por outro, predispor a infecções devido a imunossupressão. Miceli et al. (2005), relacionam diretamente o uso de corticosteroides a maior predisposição destes pacientes em desenvolverem quadros infecciosos e com maior gravidade em cabeça e pescoço. Já Al-Mutairi et al. (2015) não observaram diferenças significativas na saúde periodontal entre pacientes LES e grupo controle e associaram esta semelhança ao efeito anti-inflamatório dos corticosteroides.

Acredita-se, devido a influência sistêmica inflamatória da DP, que o controle desta auxilia na evolução positiva e no tratamento de LES, como mostraram Fabbri et al. (2014), em estudo que o controle periodontal facilita resposta positiva ao tratamento com corticosteroides. Benli et al. (2019), concordam com esta relação afirmando que um controle periodontal ajuda a resposta a imunossupressores e que estes medicamentos utilizados em LES também favorecem uma melhor condição periodontal.

Conclusão

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma condição inflamatória crônica de caráter autoimune que possivelmente pode acarretar a uma maior susceptibilidade ao acometimento de Doença Periodontal, assim como esta pode impactar na patogenia do LES. Mediadores inflamatórios comuns às duas condições, bem como abordagens de tratamento, corroboram este posicionamento. Mais trabalhos acerca do tema se fazem necessários a fim de melhor elucidar os mecanismos fisiopatogênicos dessa interação.

REFERÊNCIAS

ABRAÃO, A.L.P. *et al.* O que a Reumatologia deve saber sobre as manifestações orais das doenças reumáticas autoimune. **Rev. bras reumatol**, Brasília, v. 56, n. 5, p. 441-450, maio 2016.

ALBILIA, Jonathan B. *et al.* Systemic Lupus Erythematosus: A Review for Dentists. **Clinical Practice**, Montreal, v. 73, n. 9, p. 823-828, nov. 2007.

Al-Mutairi KD, *et al.* Periodontal findings in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. **Saudi Med J**. 2015 Apr;36(4):463-8. doi: 10.15537/smj.2015.4.10746.

BENLI, Merve *et al.* Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: a review. **Oral Diseases**, Istanbul, v. 27, n. 2, p. 151-167, 3 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/odi.13271>.

CALDERARO, D. C. *et al.* Is there an association between systemic lupus erythematosus and periodontal disease? **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, Belo Horizonte, v. 56, n. 3, p. 280-284, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2015.08.003>.

CHI, Angela C. *et al.* Oral Manifestations of Systemic Disease. **American Family Physician**, Charleston, South Carolina, v. 82, n. 11, p. 1381-1388, 01 dez. 2010.

FABBRI, Cristiana *et al.* Periodontitis treatment improves systemic lupus erythematosus response to immunosuppressive therapy. **Clinical Rheumatology**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 505-509, 11 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2473-2>.

FALCAO, Artur; BULLÓN, Pedro. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. **Periodontology 2000**, Sevilla, v. 79, n. 1, p. 117-128, fev. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12249>

FIGUEREDO, C.M.; LIRA-JUNIOR, R.; LOVE, R.M.. T and B Cells in Periodontal Disease: new functions in a complex scenario. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 16, p. 3949-3962, 14 ago. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20163949>.

GOFUR, Nanda R.P. *et al.* Periodontitis is associated with disease severity and anti-double stranded DNA antibody and interferon-gamma levels in patients with systemic lupus erythematosus. **Journal Of Taibah University Medical Sciences**, Malang, v. 14, n. 6, p. 560-565, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.09.005>.

HANDONO, Kusworini *et al.* Role of Lymphocytes CD4/CD8 Ratio and Immunoglobulin G Cytomegalovirus as Potential Markers for Systemic Lupus Erythematosus Patients with Periodontal Disease. **European Journal Of Dentistry**, Malang, v. 14, n. 04, p. 544-550, 15 set. 2020. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1715788>.

HEDRICH, Christian M.; SMITH, Eve M.D.; BERESFORD, Michael W.. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) – Pathophysiological concepts and treatment options. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Liverpool, v. 31, n. 4, p. 488-504, ago. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2018.02.001>.

HEGDE, R.; AWAN, K.H.. Effects of periodontal disease on systemic health. **Disease-A-Month**, South Jordan, v. 65, n. 6, p. 185-192, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.09.011>

KARRAR, Sarah; GRAHAM, Deborah S. C. . Review: abnormal b cell development in systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, [S.L.], v. 70, n. 4, p. 496-507, 22 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40396>..

KINANE, Denis F., Stathopoulou, P.G. e Papapanou, P.N. Periodontal diseases. **Nature Reviews Disease Primers**, New York, v. 3, n. 1, p. 100-114, 22 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>.

KOBAYASHI, Tetsuo; YOSHIE, Hiromasa. Host Responses in the Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis. **Current Oral Health Reports**, Japan, v. 2, n. 1, p. 1-8, 24 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40496-014-0039-2>

KUHN, Annegret *et al.* The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. **Deutsches Aerzteblatt Online**, [S.L.], p. 423-432, 19 jun. 2015. Deutscher Arzte-Verlag GmbH. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0423>.

LOOS, Bruno G.; VAN DYKE, Thomas E.. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. **Periodontology 2000**, Amsterdam, v. 83, n. 1, p. 26-39, 8 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12297>.

MARQUES, C. P. C. *et al.* Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by Toll-like receptors 2 and 4. **Clinical & Experimental Immunology**, São Luís, v. 183, n. 2, p. 187-192, 5 nov. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12708>.

MEGHIL, Mohamed M. *et al.* The influence of vitamin D supplementation on local and systemic inflammatory markers in periodontitis patients: a pilot study. **Oral Diseases**, Georgia, v. 1, n. 25, p. 1403-1413, 10 fev. 2019.

MENDONÇA, S.M.s. *et al.* Immunological signatures in saliva of systemic lupus erythematosus patients: influence of periodontal condition. **Clinical And Experimental Rheumatology**, Belo Horizonte, v. 37, n. 1, p. 208-214, jan. 2019.

MICELI, Vívian *et al.* Associação entre a doença periodontal e o lúpus eritematoso sistêmico. **Méd. Biol., Salvador**, Salvador, v. 4, n. 2, p. 150-157, jun. 2005.

NIBALI, L; FEDELE, S; D'AIUTO, F; DONOS, N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. **Oral Diseases**, London, v. 18, n. 3, p. 236-243, 4 nov. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01867.x>.

PONS-ESTEL, Guillermo J.; UGARTE-GIL, Manuel F; ALARCÓN, Graciela S.. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. **Expert Review Of Clinical Immunology**, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 799-814, 16 maio 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666x.2017.1327352>.

RUTTER-LOCHER, Zoe *et al.* Association between Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 8, p. 102-110, 17 out. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01295>.

SALES, L .A.R. *et al.* Relação entre Doença Periodontal e Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Rgo, Porto Alegre**, Juiz de Fora-MG, v. 56, n. 2, p. 189-193, jun. 2007.

THONG, Bernard; OLSEN, Nancy J.. Systemic lupus erythematosus diagnosis and management. **Rheumatology**, [S.L.], p. 54-65, 24 dez. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew401>.

TSUCHIDA, Sachio *et al.* Ubiquitination in Periodontal Disease: a review. **International Journal Of Molecular Sciences**, Chiba, v. 18, n. 7, p. 1476-1491, 10 jul. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18071476>.

UMBELINO JÚNIOR, Antonio Augusto *et al.* Achados bucais e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 6, p. 479-486, dez. 2010.

ZHANG, Qiuxiang *et al.* Periodontal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatology International**, [S.L.], v. 37, n. 8, p. 1373-1379, 19 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3759-5>.

ZIAN, Zeineb *et al.* Immunological and Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus: a series from morocco. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2018, p. 1-5, 30 set. 2018. Hindawi Limited.
<http://dx.doi.org/10.1155/2018/3139404>.